

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abirateron Zentiva, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg abirateronu octanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 241 mg laktozy i 12 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Owalna tabletki powlekana w kolorze fioletowym, o długości około 19 mm i szerokości 11 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „A7TN” po jednej stronie i „500” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Abirateron Zentiva jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

- leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) (patrz punkt 5.1),
- leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (patrz punkt 5.1),
- leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być zalecany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (dwie tabletki po 500 mg) i podaje się ją raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem (patrz poniżej „Sposób podawania”). Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu

W leczeniu mHSPC, produkt leczniczy Abirateron Zentiva należy przyjmować z prednizonem lub prednizolonem w dawce 5 mg na dobę.

W leczeniu mCRPC, produkt leczniczy Abirateron Zentiva należy przyjmować z prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg na dobę.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

Zalecane monitorowanie

Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem Abirateron Zentiva, należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie $\geq 4,0$ mM. U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia $\geq 3.$, w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem Abirateron Zentiva, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.

W przypadku pominięcia dawki dobowej, zarówno produktu leczniczego Abirateron Zentiva, jak prednizonu lub prednizolonu, należy wznowić leczenie zwykle zalecaną dawką dobową następnego dnia.

Hepatotoksyczność

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięć razy powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy natychmiast wstrzymać leczenie (patrz punkt 4.4). Wznowienie leczenia po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce dobowej 500 mg raz na dobę. U pacjentów, u których wznowiono leczenie, należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę należy przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać go ponownie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby klasy A wg klasyfikacji Childa-Pugha.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B wg klasyfikacji Childa-Pugha) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg abirateronu octanu (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek abirateronu octanu podawanych pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu Abirateron Zentiva należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanymi

zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu Abirateron Zentiva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego Abirateron Zentiva w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Abirateron Zentiva podaje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2)].
- Produkt leczniczy Abirateron Zentiva z prednizonem lub prednizolonem jest przeciwwskazany w skojarzeniu z Ra-223.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów

Produkt leczniczy Abirateron Zentiva może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów (patrz punkt 4.8) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u pacjentów stosujących glikozydy nasercowe) lub zastoju płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebyłym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

Produkt leczniczy Abirateron Zentiva należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Badania kliniczne fazy III abirateronu octanu nie obejmowały pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętnicznymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dławicą piersiową lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (New York Heart Association) (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy od II do IV (badania 3011 i 302) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50%. Z badań 3011 i 302 wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi arytmiami komorowymi wymagającymi leczenia. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej

komory (LVEF) < 50% lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (w badaniu 301) lub niewydolnością serca klasy od II do IV (w badaniach 3011 i 302) (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, nieopanowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Abirateron Zentiva należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie tętnicze, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. U pacjentów z hipokaliemią podczas leczenia produktem Abirateron Zentiva stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki (patrz punkt 4.8). Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli rozwiną się kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy. Jeśli kiedykolwiek aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się ponad 5 razy powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznović leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać go ponownie.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu leczniczego Abirateron Zentiva w tej populacji.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek abirateronu octanu stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Zastosowanie produktu leczniczego Abirateron Zentiva należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu leczniczego Abirateron Zentiva u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby i nadostrego zapalenia wątroby, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niedoczynności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Abirateron Zentiva jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów (patrz informacja powyżej).

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, wskazane może być zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

Gęstość kości

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego Abirateron Zentiva w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.

Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego, można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.

Hiperglikemia

Stosowanie glikokortykosteroidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

Hipoglikemia

Opisywano przypadki hipoglikemii, gdy produkt leczniczy Abirateron Zentiva z prednizonem lub prednizolonem był podawany pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (patrz punkt 4.5); z tego względu należy monitorować stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

Stosowanie podczas chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Abirateron Zentiva jednocześnie stosowanego z chemioterapią cytotoksyczną (patrz punkt 5.1).

Ryzyko związane ze stosowaniem

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w tym u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Abirateron Zentiva, mogą wystąpić niedokrwistość i zaburzenia czynności seksualnych.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Abirateron Zentiva zgłaszano przypadki miopatii i rhabdomyolizy. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i ustąpiła po odstawieniu produktu leczniczego Abirateron Zentiva.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi związanymi z występowaniem miopatii i (lub) rhabdomyolizy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone abirateronem z prednizonem lub prednizolonem i Ra-223

Leczenie abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) z powodu zwiększonego ryzyka złamań kostnych, przy czym w badaniach klinicznych obserwuje się trend w kierunku zwiększenia umieralności wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, którzy są bezobjawowi lub mają łagodne objawy.

Zaleca się, aby kolejnego leczenia z zastosowaniem Ra-223 nie rozpoczynać przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego Abirateron Zentiva w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Abirateron Zentiva, 500 mg, tabletki powlekane

Ten produkt leczniczy zawiera 24 mg sodu na dawkę składającą się z dwóch tabletek powlekanych po 500 mg, co odpowiada 1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ pokarmu na abirateronu octan

Podawanie z jedzeniem znacząco zwiększa wchłanianie abirateronu octanu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu podawanego razem z jedzeniem, dlatego nie wolno tego produktu leczniczego podawać razem z jedzeniem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na ekspozycję na abirateron

W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych przeprowadzonym u zdrowych osób otrzymujących wcześniej ryfampicynę – silny induktor CYP3A4 – w dawce 600 mg na dobę przez 6 dni, podanie pojedynczej dawki 1000 mg abirateronu octanu skutkowało zmniejszeniem średniego AUC_{∞} abirateronu w osoczu o 55%.

Podczas terapii należy unikać stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyliny, ryfapentyny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]), chyba że nie istnieje alternatywne leczenie.

W innym badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, przeprowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, nie miało istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę abirateronu.

Możliwość wpływu na ekspozycję na inne produkty lecznicze

Abirateron jest inhibitorem metabolizmu wątrobowych enzymów CYP2D6 i CYP2C8.

W badaniu określającym wpływ abirateronu octanu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę deksklorofenu będącego substratem CYP2D6, całkowite narażenie na deksklorofen (pole pod krzywą AUC) zwiększyło się około 2,9-krotnie. AUC_{24} deksklorofenu, czynnego metabolitu deksklorofenu, zwiększyło się o około 33%.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z produktami leczniczymi z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanych przez CYP2D6. Przykłady produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol (ostatnie trzy produkty lecznicze wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo).

W badaniu interakcji lekowych dotyczących cytochromu CYP2C8 przeprowadzonym u zdrowych osób, AUC pioglitazonu zwiększyło się o 46%, a wartości AUC czynnych metabolitów pioglitazonu M-III i M-IV, zmniejszyły się o 10%, gdy pioglitazon podawano z pojedynczą dawką 1000 mg abirateronu octanu.

Należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy toksyczności związane z jednocześnie stosowanymi substratami CYP2C8 z wąskim indeksem terapeutycznym. Do przykładów

produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C8 należą pioglitazon i repaglinid (patrz punkt 4.4).

W warunkach *in vitro* główne metabolity – siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu – hamowały białko transportowe wychwyty wątrobowego OATP1B1, co może skutkować zwiększeniem stężeń produktów leczniczych eliminowanych przez OATP1B1. Brak dostępnych danych klinicznych potwierdzających interakcje z tym transporterem.

Stosowanie z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT

Ponieważ terapia supresji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Abirateron Zentiva z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne itp.

Stosowanie ze spironolaktonem

Spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen*, PSA). Nie zaleca się stosowania z produktem Abirateron Zentiva (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Abirateron Zentiva u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Abirateron Zentiva nie stosuje się u kobiet w wieku rozrodczym.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo czy abirateron lub jego metabolity przenikają do nasienia. Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą będącą w ciąży. W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w okresie rozrodczym konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Produktu leczniczego Abirateron Zentiva nie stosuje się u kobiet i jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Abirateron Zentiva nie stosuje się u kobiet.

Płodność

Abirateron wpływał na płodność u samców i samic szczurów, lecz te działania były całkowicie przemijające (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Abirateron Zentiva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

W analizie działań niepożądanych w połączonych badaniach fazy III nad abirateronu octanem działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi u $\geq 10\%$ pacjentów były obrzęki obwodowe, hipokaliemia, nadciśnienie, zakażenia dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Inne ważne działania niepożądane to m.in. choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Produkt leczniczy Abirateron Zentiva może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach fazy III oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych abirateronu octanem niż u pacjentów otrzymujących placebo: hipokaliemia 18% wobec 8%, nadciśnienie 22% wobec 16% i zatrzymanie płynów (obrzęki obwodowe) 23% wobec 17%. U pacjentów leczonych abirateronu octanem obserwowano następujące działania niepożądane w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w wersji 4.0 z częstością odpowiednio 6% wobec 1%, nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE w wersji 4.0 z częstością odpowiednio 7% i 5% i zatrzymanie płynów (obrzęki obwodowe) stopni 3. i 4. z częstością odpowiednio 1% wobec 1%.

Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszało częstość i nasilenie tych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy stosowali analogi LHRH lub byli wcześniej leczeni za pomocą orchidektomii, podawano abirateronu octan w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (5 lub 10 mg na dobę, w zależności od wskazania).

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu abirateronu octanu do obrotu przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu abirateronu octanu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane i częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: zakażenie dróg moczowych często: posocznica
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często: niedoczynność nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicerydemia
Zaburzenia serca	często: niewydolność serca*, dławica piersiowa, migotanie przedsionków, częstoskurcz niezbyt często: inne zaburzenia rytmu serca częstość nieznana: zawał serca, wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych ^a

Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka często: niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^b rzadko: nadostre zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często: miopatia, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często: krwimocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: obrzęki obwodowe
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: złamania**

* Niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

** Złamania obejmują złamania osteoporotyczne i wszystkie inne złamania z wyjątkiem złamań patologicznych.

^a Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu abirateronu octanu do obrotu.

^b Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej obejmują: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT i zaburzenia funkcji wątroby.

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) wystąpiły u pacjentów leczonych abirateronu octanem: hipokaliemia u 5%; zakażenia dróg moczowych u 2%, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej u 4%, nadciśnienie u 6%, złamania u 2% oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęki obwodowe, niewydolność serca i migotanie przedsionków. Hipertriglicydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) i dławica piersiowa wystąpiły u < 1% pacjentów. Zakażenia dróg moczowych, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, hipokaliemia, niewydolność serca migotanie przedsionków i złamania stopnia 4. wg CTCAE (w wersji 4.0) wystąpiły u < 1% pacjentów.

W populacji odpowiadającej na leczenie hormonalne (badanie 3011) obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia i hipokaliemii. Niedociśnienie odnotowano u 36,7% pacjentów z populacji odpowiadającej na leczenie hormonalne (w badaniu 3011) wobec 11,8% i 20,2% odpowiednio w badaniach 301 i 302.

Hipokaliemię obserwowano u 20,4% pacjentów z populacji odpowiadającej na leczenie hormonalne (w badaniu 3011) wobec 19,2% i 14,9% odpowiednio w badaniach 301 i 302.

Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych były większe w podgrupie pacjentów z wyjściowym stanem sprawności 2 wg ECOG i u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat).

Opis wybranych działań niepożądanych

Sercowo-naczyniowe działania niepożądane

Trzy badania fazy III nie obejmowały pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dławicą piersiową lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy od II do IV (badania 3011 i 302) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50%. Wszyscy włączeni pacjenci (zarówno w grupie czynnie leczonej oraz w grupie placebo) otrzymywali jednocześnie supresję androgenową, głównie z zastosowaniem analogów LHRH, których stosowanie wiązało się z wystąpieniem cukrzycy, zawału mięśnia sercowego, incydentów mózgowo-naczyniowych i nagłego

zgonu z przyczyn kardiologicznych. Częstość sercowo-naczyniowych działań niepożądanych w badaniach fazy III u pacjentów stosujących abirateronu octan w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była następująca: migotanie przedsionków 2,6% wobec 2,0%, częstoskurcz 1,9% wobec 1,0%, dławica piersiowa 1,7% wobec 0,8%, niewydolność serca 0,7% wobec 0,2% i zaburzenia rytmu serca 0,7% wobec 0,5%.

Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących abirateronu octan stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny całkowitej. We wszystkich badaniach klinicznych fazy III stwierdzano hepatotoksyczność stopni 3. i 4. (np. zwiększenie aktywności ALT lub AST >5 x GGN lub stężenia bilirubiny $>1,5$ x GGN) u około 6% pacjentów, którzy otrzymywali abirateronu octan, zazwyczaj w trakcie pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W badaniu 3011 hepatotoksyczność stopnia 3./4. obserwowano u 8,4% pacjentów leczonych abirateronu octanem. U dziesięciu pacjentów otrzymujących abirateronu octan leczenie to przerwano z powodu hepatotoksyczności; u dwóch wystąpiła hepatotoksyczność stopnia 2., u sześciu – stopnia 3., a u dwóch – stopnia 4. Żaden pacjent nie zmarł z powodu hepatotoksyczności w badaniu 3011. W badaniach klinicznych fazy III u pacjentów ze zwiększoną wyjściową aktywnością AlAT lub AspAT częściej dochodziło do zwiększenia wartości wyników testów czynnościowych wątroby niż u pacjentów rozpoczynających leczenie z prawidłowymi wartościami aktywności AlAT lub AspAT. Gdy stwierdzano zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT > 5 x GGN lub zwiększenie stężenia bilirubiny > 3 x GGN, stosowanie abirateronu octanu było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4). U tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby doszło do zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT od 15 do 40 x GGN i zwiększenia stężenia bilirubiny od 2 do 6 x GGN. Po odstawieniu abirateronu octanu u obu pacjentów wyniki testów czynnościowych wątroby powróciły do normy, a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania się wyników testów. W badaniu 302 stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 3./4. u 35% (6,5%) pacjentów leczonych abirateronu octanem. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło u wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (u 2 z nowymi przerzutami do wątroby a u 1 ze zwiększeniem AspAT po około 3 tygodniach od podania ostatniej dawki abirateronu octanu). W badaniach klinicznych fazy III doszło do przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności AlAT i AspAT lub nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u 1,1% pacjentów leczonych abirateronu octanem i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo; nie opisano przypadków zgonów z powodu hepatotoksyczności.

Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zaniżone w skutek wyłączenia pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub znaczącymi odstępstwami od normy wyników testów czynnościowych wątroby. Z udziału w badaniu 3011 wykluczono pacjentów z wyjściową aktywnością AlAT i AspAT $>2,5$ x GGN, ze stężeniem bilirubiny $>1,5$ x GGN, z aktywnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby bądź też z przewlekłą chorobą wątroby, wodobrzuszem lub zaburzeniami krzepnięcia wtórnymi w stosunku do zaburzeń czynności wątroby. Z badania 301 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami aktywności AlAT i AspAT $\geq 2,5$ x GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i > 5 x GGN w razie obecności przerzutów do wątroby. Z badania 302 wykluczano pacjentów z przerzutami do wątroby oraz z wyjściowymi wartościami aktywności AlAT i AspAT $\geq 2,5$ x GGN. Ujawnienie się nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych skutkowało zdecydowanym postępowaniem wymagającym przerwania leczenia i zezwoleniem na wznowienie terapii dopiero po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2). Pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT > 20 x GGN nie leczono ponownie. Nieznane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest poznany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania abirateronu octanu u ludzi.

Nie ma swoistego antidotum. W razie przedawkowania leczenie należy przerwać i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące, w tym obserwację czynności serca pod kątem niemierności, hipokaliemii i objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrzymania płynów. Należy również ocenić czynność wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne. Kod ATC: L02BX03

Mechanizm działania

Abirateronu octan ulega w warunkach *in vivo* przemianie w abirateron, inhibitor biosyntezy androgenów. Abirateron hamuje wybiórczo aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy).

Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4).

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym Abirateron Zentiva zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

Rezultat działania farmakodynamicznego

Abirateron Zentiva zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. PSA

służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy III, obejmującym pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, u 38% pacjentów leczonych abirateronu octanem, wobec 10% otrzymujących placebo, uzyskano co najmniej 50% zmniejszenie stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oceniano w trzech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych fazy III z kontrolą placebo (badania 3011, 302 i 301) u pacjentów z mHSPC i mCRPC. Do badania 3011 włączono pacjentów z nowo rozpoznany (w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją) mHSPC, u których istniały czynniki rokownicze wysokiego ryzyka. Rokowanie wysokiego ryzyka zdefiniowano jako występowanie co najmniej 2 z następujących 3 czynników ryzyka: (1) wynik w skali Gleasona ≥ 8 punktów; (2) obecność 3 lub większej liczby zmian w scyntygrafii kości; (3) obecność mierzalnych przerzutów trzewnych (z wyłączeniem zajęcia węzłów chłonnych). W grupie aktywnie leczonej abirateronu octan podawano w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z prednizonem w małej dawce 5 mg raz na dobę poza ADT (agonista LHRH lub orchiektomia), która stanowiła standardowe leczenie. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali ADT i placebo odpowiadające zarówno abirateronu octanowi, jak i prednizonowi. Do badania 302 włączono pacjentów którzy wcześniej nie otrzymywali docetakselu, natomiast do badania 301 włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaxel. Pacjenci stosowali analogi LHRH lub mieli wykonaną wcześniej orchidektomię. W grupie aktywnie leczonej abirateronu octan podawano w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w małej dawce 5 mg dwa razy na dobę. Grupa kontrolna otrzymywała placebo i prednizon lub prednizolon w małej dawce 5 mg dwa razy na dobę.

Zmiany stężenia PSA w osoczu, niezależnie od parametru, nie zawsze wskazują na korzystne rezultaty kliniczne. Dlatego we wszystkich badaniach zalecano, aby pacjenci kontynuowali leczenie do momentu spełnienia kryteriów wykluczenia podanych poniżej dla każdego badania.

Stosowanie spironolaktonu było niedozwolone we wszystkich badaniach, gdyż spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie PSA.

Badanie 3011 (pacjenci z nowo rozpoznany mHSPC wysokiego ryzyka)

W badaniu 3011 (n=1199) mediana wieku włączonych do niego pacjentów wynosiła 67 lat. Liczby pacjentów leczonych abirateronu octanem wg ras były następujące: rasa biała 832 (69,4%), rasa żółta 246 (20,5), rasa czarna lub Afroamerykanie 25 (2,1), inne 80 (6,7), rasa nieznana/nie podana 13 (1,1%) i rdzenni mieszkańcy Ameryki lub Alaski =3 (0,3%). Stan sprawności w skali ECOG oceniono na 0 lub 1 u 97% pacjentów. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, istotną chorobą serca lub niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów, u których stosowano wcześniej farmakoterapię, radioterapię lub leczenie chirurgiczne z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, z wyjątkiem stosowania ADT przez okres do 3 miesięcy lub 1 kursu radioterapii paliatywnej lub leczenia chirurgicznego w leczeniu objawów będących wynikiem choroby przerzutowej. Równorzędnymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS) i czas przeżycia bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (ang. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Mediana wyjściowej oceny nasilenia bólu mierzona w skali BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) wynosiła 2,0 zarówno w grupie aktywnie leczonej, jak i w grupie otrzymującej placebo. Poza parametrami stanowiącymi równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano też korzyści z leczenia na podstawie czasu do zdarzenia dotyczącego kośćca (ang. *skeletal-related event*, SRE), czasu do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego z powodu raka gruczołu krokowego, czasu do rozpoczęcia chemioterapii, czasu do progresji bólu i czasu do progresji na podstawie stężenia PSA.

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wycofania zgody, wystąpienia nadmiernej toksyczności lub zgonu.

Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiologicznie lub zgonu z dowolnej przyczyny. Za progresję potwierdzoną radiologicznie uznawano progresję w scyntygrafii kości (według zmodyfikowanej skali PCWG2) lub progresję zmian w tkankach miękkich wykrywaną w TK lub RM (według kryteriów RECIST 1.1).

Stwierdzono istotną różnicę rPFS pomiędzy grupami (patrz tabela 2 i wykres 1).

Tabela 2 Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie – analiza stratyfikowana; populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intent-to-treat) (badanie PCR3011)

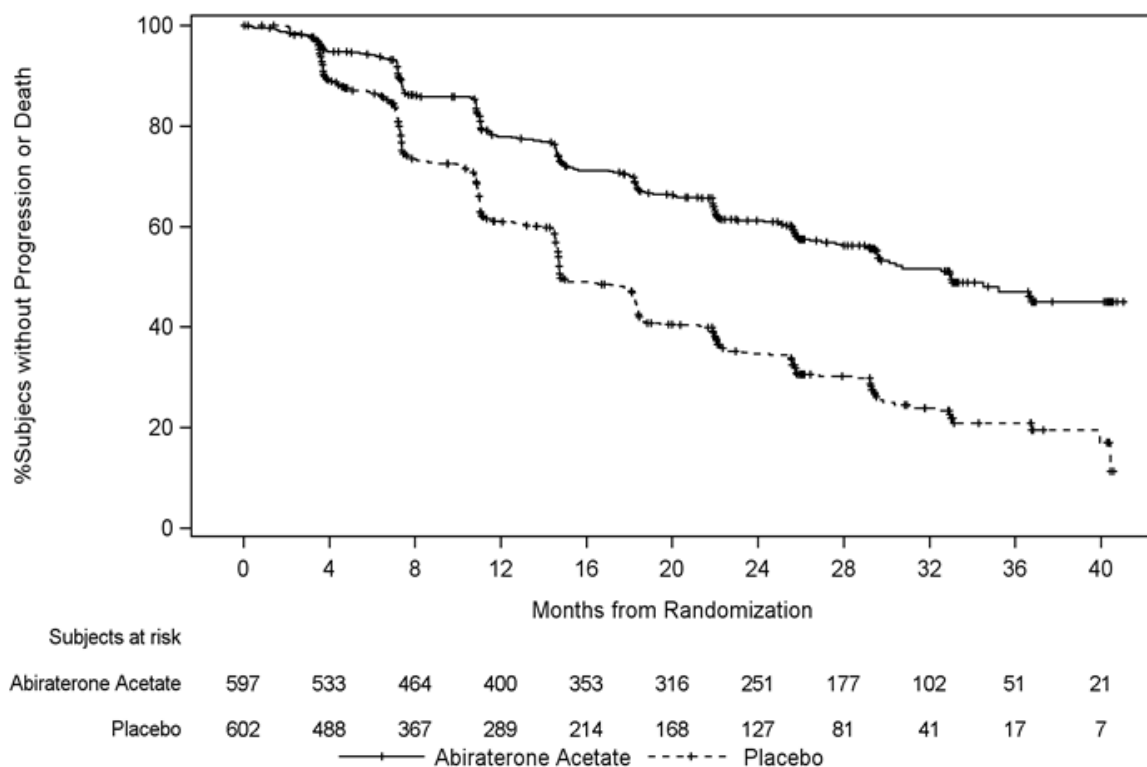
	Abirateronu octan z prednizonem (AA-P)	Placebo
Randomizowani uczestnicy	597	602
Zdarzenie	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Obserwacje ucięte	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Czas do zdarzenia (miesiące)		
Mediana (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Zakres	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Wartość p ^a	< 0,0001	
Współczynnik hazardu (95% CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Uwaga: += obserwacje ucięte, NE=niemożliwe do oszacowania. Definicja zdarzenia rPFS obejmuje PFS potwierdzoną radiologicznie i zgon. AA-P= uczestnicy badania, którzy otrzymywali abirateronu octan z prednizonem.

^a Wartość p obliczono w teście log-rank stratyfikowanym według oceny ECOG PS (0/1 lub 2) i obecności zmian trzewnych (nieobecne lub obecne).

^b Współczynnik hazardu obliczono według stratyfikowanego modelu hazardów proporcjonalnych. Współczynnik hazardu <1 świadczy o przewadze AA-P.

Wykres 1 Wykres Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie; populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intent-to-treat) (badanie PCR3011)



Zaobserwowano istotną statystycznie poprawę OS na korzyść AA-P z ADT, ze zmniejszeniem o 34% ryzyka zgonu w porównaniu z placebo z ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$), (patrz tabela 3 i wykres 2).

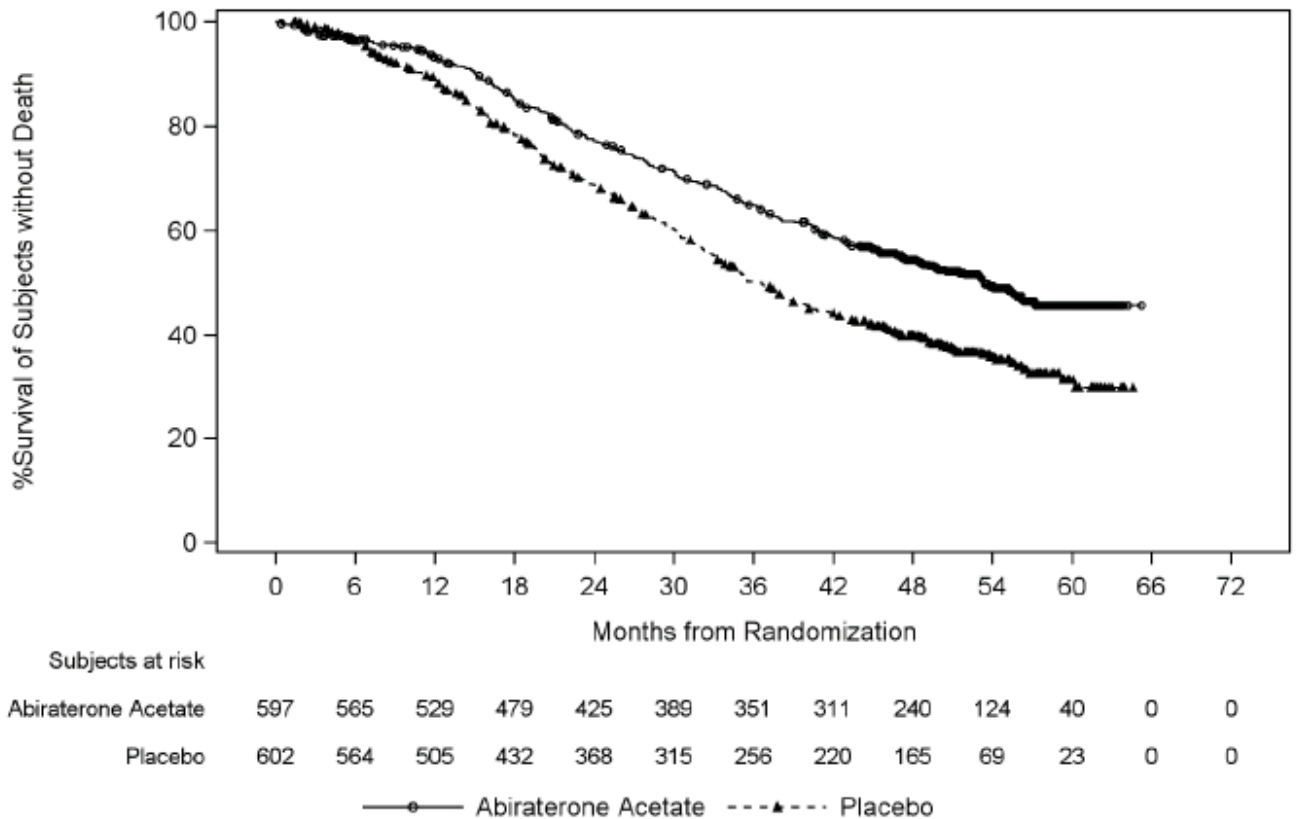
Tabela 3 Całkowite przeżycie pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w badaniu PCR3011 (analiza populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Przeżycie całkowite	Abirateronu octan z prednizonem (N=597)	Placebo (N=602)
Zgony (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2, NE)	(33,5, 40,0)
Współczynnik hazardu (95% CI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = niemożliwe do oszacowania

¹ Współczynnik hazardu obliczono według stratyfikowanego modelu hazardów proporcjonalnych. Współczynnik hazardu < 1 świadczy o przewadze abirateronu octanu z prednizonem.

Wykres 2 Wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego; populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intent-to-treat) (badanie PCR3011)



Wszystkie analizy w podgrupach świadczyły o przewadze leczenia z zastosowaniem abirateronu octanu. Efekt leczenia AA-P na rPFS i OS w wyodrębnionych z góry podgrupach był korzystny i zgodny w całej populacji badania, z wyjątkiem podgrupy z wynikiem oceny wg ECOG 2, w której nie zaobserwowano trendu w kierunku korzyści terapeutycznych, jednak niewielka liczebność próby (n=40) ogranicza możliwość wyciągania miarodajnych wniosków.

Oprócz stwierdzonej poprawy całkowitego czasu przeżycia i rPFS wykazano korzyści z leczenia abirateronu octanem w porównaniu z placebo w analizie wszystkich zdefiniowanych prospektywnie drugorzędowych punktów końcowych.

Badanie 302 (pacjenci niepoddawani wcześniej chemioterapii)

Do badania włączono pacjentów bez objawów lub z objawami o nieznacznym lub niewielkim nasileniu, którzy wcześniej nie stosowali chemioterapii i u których zastosowanie chemioterapii nie było jeszcze wskazane klinicznie. Wynik 0-1 w skali BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) dla najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin uznawano za brak objawów, a wynik 2-3 uznawano za objawy o niewielkim nasileniu.

W badaniu 302 (n=1088) mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 71 lat u pacjentów leczonych abirateronu octanem z prednizonem lub prednizolonem oraz 70 lat u pacjentów otrzymujących placebo z prednizonem lub prednizolonem. Liczby pacjentów leczonych abirateronu octanem wg ras były następujące: biała 520 (95,4%), czarna 15 (2,8%), azjatycka 4 (0,7%) i inne 6 (1,1%). Wyjściowy stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oceniono na 0 u 76% pacjentów i na 1 u 24% pacjentów w obu grupach. U 50% pacjentów występowały tylko przerzuty do kości, u dodatkowych 31% pacjentów występowały przerzuty do kości i tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych, a u 19% pacjentów występowały tylko przerzuty do tkanek miękkich lub węzłów chłonnych. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z przerzutami trzewnymi.

Równorzędnymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (rPFS). Poza parametrami stanowiącymi równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano też korzyści z leczenia na podstawie stosowania opioidów z powodu bólu nowotworowego, czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG o ≥ 1 punkt i czasu do progresji na podstawie stężenia PSA według kryteriów Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Leczenie odstawiano w momencie stwierdzenia ewidentnej progresji klinicznej. Leczenie mogło być także odstawione w momencie wystąpienia progresji potwierdzonej radiologicznie, wg uznania badacza.

Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (rPFS) oceniano z na podstawie kolejnych badań obrazowych, według kryteriów PCWG2 (w przypadku zmian kostnych) i zmodyfikowanych kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (w przypadku zmian w tkankach miękkich). W analizie rPFS wykorzystywano weryfikowaną centralnie radiologiczną ocenę progresji.

Zaplanowana analiza rPFS objęła 401 zdarzeń; u 150 (28%) pacjentów leczonych abirateronu octanem i 251 (46%) pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła progresja choroby potwierdzona radiologicznie lub doszło do zgonu. Stwierdzono istotną różnicę rPFS pomiędzy grupami (patrz tabela 4 i wykres 3).

Tabela 4 Badanie 302: przeżycie bez progresji potwierdzonej radiologicznie u pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii

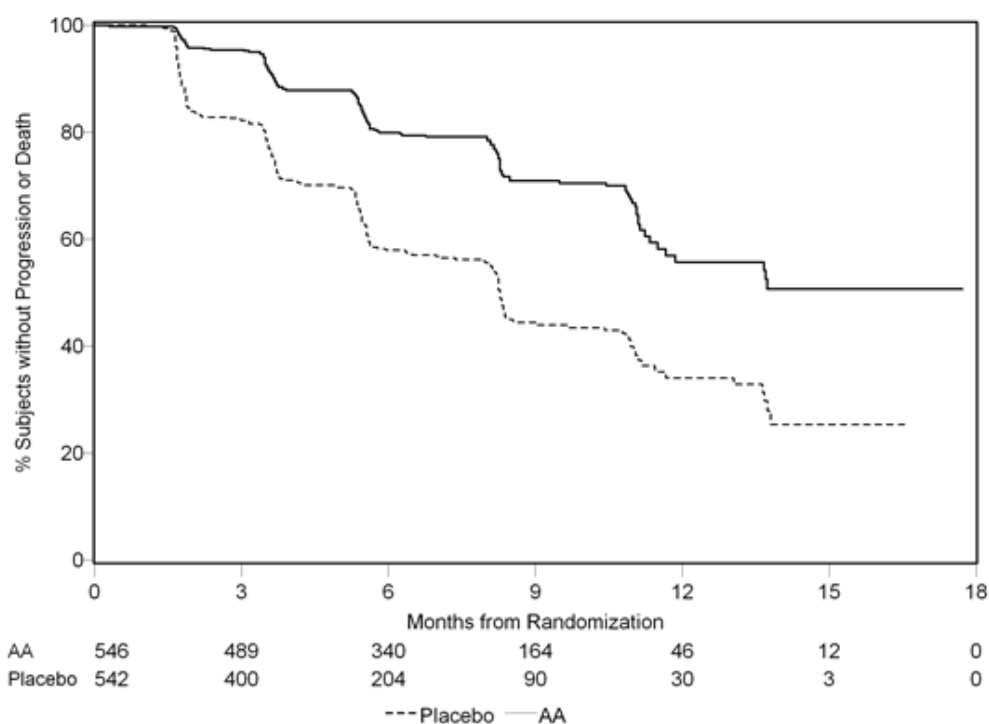
	Abirateronu octan (N = 546)	Placebo (N = 542)
Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (rPFS)		
Progresja lub zgon	150 (28%)	251 (46%)
Mediana rPFS w miesiącach (95% CI)	Nie osiągnięto (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Wartość p*	< 0,0001	
Współczynnik hazardu** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nie oszacowano

* Wartość p ustalono w teście log-rank stratyfikowanym wg wyjściowej oceny stanu czynnościowego wg ECOG (0 lub 1)

** Współczynnik hazardu <1 świadczy o przewadze abirateronu octanu

Tabela 3 Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji potwierdzonej radiologicznie u pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii



AA= abirateronu octan

Nadal kontynuowano zbieranie danych od osób badanych do daty drugiej analizy śródkresowej przeżycia całkowitego (OS). Weryfikację radiologiczną rPFS przeprowadzoną przez badaczy w ramach późniejszej analizy czułości przedstawiono w tabeli 5 i na wykresie 4.

U 607 uczestników badania doszło do progresji radiograficznej lub zgonu: u 271 (50%) w grupie abirateronu octanu i 336 (62%) w grupie placebo. Leczenie abirateronu octanem zmniejszyło ryzyko progresji potwierdzonej radiologicznie lub zgonu o 47% w porównaniu z placebo (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623]; $p < 0,0001$). Mediana rPFS wyniosła 16,5 miesiąca w grupie abirateronu octanu i 8,3 miesiąca w grupie placebo.

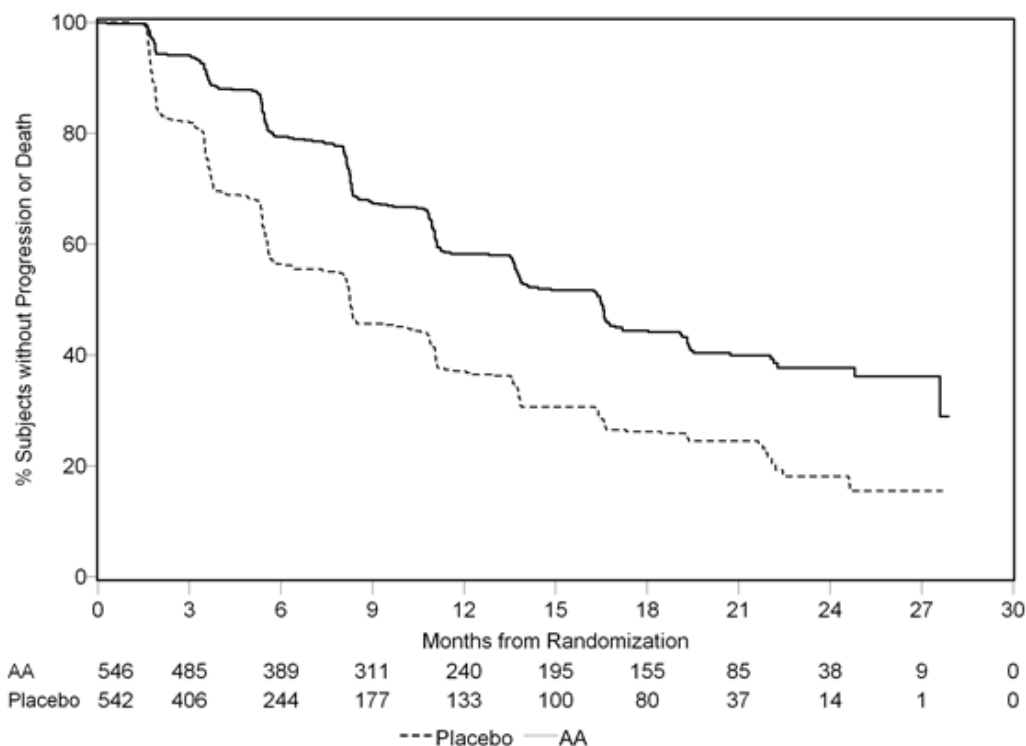
Tabela 5 Badanie 302: przeżycie bez progresji potwierdzonej radiologicznie u pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii (w drugiej analizie śródkresowej danych dotyczących OS zweryfikowanych przez badacza)

	Abirateronu octan (N = 546)	Placebo (N = 542)
Przeżycie bez progresji choroby potwierdzonej radiologicznie (rPFS)		
Progresja lub zgon	271 (50%)	336 (62%)
Mediana rPFS w miesiącach (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Wartość p*	$< 0,0001$	
Współczynnik hazardu** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Wartość p ustalono w teście log-rank stratyfikowanym wg wyjściowej oceny stanu czynnościowego wg ECOG (0 lub 1)

** Współczynnik hazardu <1 świadczy o przewadze abirateronu octanu

Tabela 4 Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji potwierdzonej radiologicznie u pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii (w drugiej analizie śródkresowej danych dotyczących OS zweryfikowanych przez badacza)



AA= abirateronu octan

Planowaną analizę śródkresową (IA) OS przeprowadzono po zaobserwowaniu 333 zgonów. Badanie zostało odkodowane na podstawie ważności stwierdzonych korzyści klinicznych, a pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie abirateronu octanem. Całkowity czas przeżycia był dłuższy po zastosowaniu abirateronu octanu niż po zastosowaniu placebo, z 25% redukcją ryzyka zgonu (HR = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), lecz nie osiągnięto OS, a wyniki pośrednie nie osiągnęły zamierzonej wartości granicznej dla znamienności statystycznej (patrz tabela 4). Przeżycie będzie nadal obserwowane po tej analizie śródkresowej.

Planową analizę końcową OS przeprowadzono po stwierdzeniu 741 zgonów (mediana obserwacji – 49 miesięcy). Zmarło 65% (354 z 546) pacjentów leczonych abirateronu octanem, w porównaniu z 71% (387 z 542) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano znamienne statystyczną różnicę w OS na korzyść grupy leczonej abirateronu octanem ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 19,4% (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) oraz poprawą średniego OS o 4,4 miesiąca (abirateronu octan 34,7 miesiąca, placebo 30,3 miesiąca) (patrz tabela 6 i wykres 5). Tę poprawę wykazano także u 44% pacjentów z grupy placebo, którzy następnie otrzymywali abirateronu octan.

Tabela 6 Badanie 302: przeżycie całkowite u pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii

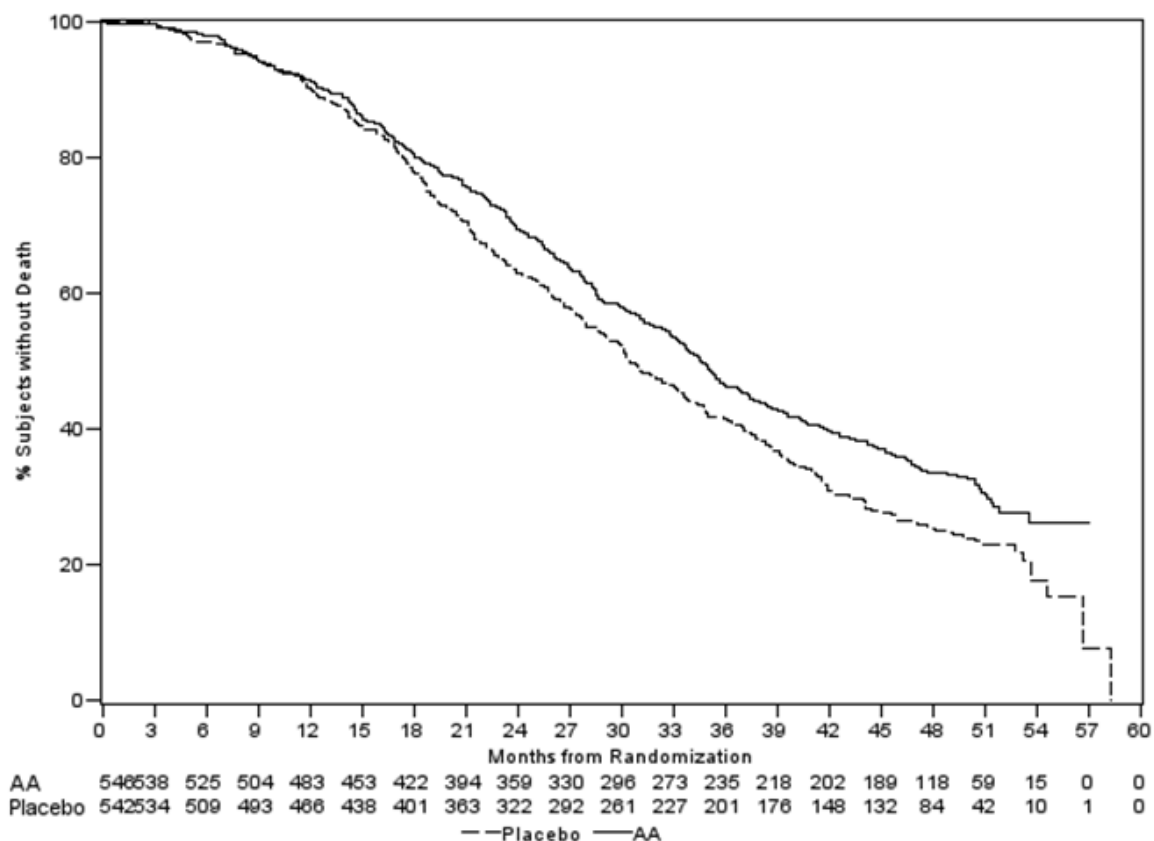
	Abirateronu octan (N = 546)	Placebo (N = 542)
Analiza śródkresowa przeżycia		
Zgony (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	Nie osiągnięto	27,2
(95% CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Wartość p*	0,0097	
Współczynnik hazardu** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Analiza końcowa przeżycia		
Zgony (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana przeżycia całkowitego w miesiącach (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Wartość p*	0,0033	
Współczynnik hazardu** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nie oszacowano

* Wartość p ustalono w teście log-rank stratyfikowanym wg wyjściowej oceny stanu czynnościowego wg ECOG (0 lub 1)

** Współczynnik hazardu <1 świadczy o przewadze abirateronu octanu

Wykres 5 Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii, analiza końcowa



AA= abirateronu octan

Oprócz stwierdzonej poprawy całkowitego czasu przeżycia i rPFS wykazano korzyści z leczenia abirateronu octanem w porównaniu z placebo w analizie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych zgodnie z poniższym:

Czas do progresji PSA wg kryteriów PCWG2: mediana czasu do progresji PSA wyniosła 11,1 miesiąca u pacjentów otrzymujących abirateron i 5,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Czas do progresji PSA był około dwukrotnie dłuższy podczas leczenia abirateronu octanem (HR=0,488). Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią PSA był większy w grupie abirateronu octanu niż w grupie placebo (62% wobec 24%; $p < 0,0001$). U pacjentów z mierzalną chorobą tkanek miękkich podczas leczenia abirateronu octanem zaobserwowano znaczące zwiększenie liczby całkowitych lub częściowych odpowiedzi guzów na leczenie.

Czas do zastosowania opioidów z powodu bólu nowotworowego: mediana czasu do zastosowania opioidów z powodu bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego w czasie analizy końcowej wyniosła 33,4 miesiąca u pacjentów stosujących abirateron octan wobec 23,4 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846]; $p < 0,0001$).

Czas do włączenia chemioterapii cytotoksycznej: mediana czasu do włączenia cytotoksycznej chemioterapii wyniosła 25,2 miesiąca u pacjentów stosujących abirateron octan wobec 16,8 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG o ≥ 1 punkt: mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG o ≥ 1 punkt wyniosła 12,3 miesiąca u pacjentów stosujących abirateron octan wobec 10,9 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Następujące punkty końcowe wykazały statystycznie znamienne przewagę leczenia abirateronu octanem:

Odpowiedź obiektywna: odpowiedź obiektywną definiuje się jako proporcję badanych osób z mierzalną chorobą uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź wg kryteriów RECIST (wymagana wyjściowa wielkość węzła chłonnego ≥ 2 cm, aby jego zajęcie uznać za zmianę docelową). Odsetek badanych z wyjściowo mierzalną chorobą, u których uzyskano odpowiedź obiektywną, wyniósł 36% w grupie abirateronu octanu i 16% w grupie placebo ($p < 0,0001$).

Ból: leczenie abirateronu octanem znacząco zmniejszyło ryzyko progresji średniego nasilenia bólu o 18% w porównaniu z placebo ($p = 0,0490$). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 26,7 miesiąca w grupie abirateronu octanu i 18,4 miesiąca w grupie placebo.

Czas do pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku): leczenie abirateronu octanem zmniejszyło ryzyko pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku) o 22% w porównaniu z placebo ($p=0,0028$). Mediana czasu do pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku) wyniosła 12,7 miesiąca w grupie abirateronu octanu i 8,3 miesiąca w grupie placebo.

Badanie 301 (pacjenci poddawani wcześniej chemioterapii)

Do badania 301 włączono pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel. Nie było wymagane, aby pacjenci wykazywali progresję choroby w trakcie leczenia docetaksel, gdyż toksyczność tej chemioterapii może prowadzić do przerwania leczenia. U pacjentów kontynuowano podawanie badanych leków aż do progresji stwierdzonej na podstawie stężenia PSA (potwierdzone 25% zwiększenie wartości w stosunku do wartości wyjściowych/najniższych [nadir]) łącznie z progresją

radiologiczną definiowaną wg protokołu i progresją objawów klinicznych. Pacjentów z wcześniejszą terapią raka gruczołu krokowego ketokonazolem wykluczono z udziału w badaniu. Głównym punktem końcowym było przeżycie całkowite.

Mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 69 lat (zakres 39 – 95). Liczby pacjentów leczonych abirateronu octanem wg ras były następujące: biała 737 (93,2%), czarna 28 (3,5%), azjatycka 11 (1,4%) i inne 14 (1,8%). U 11% włączonych pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 2; u 70% uzyskano wyniki badań radiologicznych wskazujące na progresję choroby, z progresją na podstawie stężenia PSA lub bez; 70% otrzymało wcześniej jeden cykl chemioterapii cytotoksycznej, a 30% otrzymało dwa cykle. U 11% pacjentów leczonych abirateronu octanem występowały przerzuty do wątroby.

W planowej analizie przeprowadzonej po 552 zgonach stwierdzono, że zmarło 42% (333 z 797) pacjentów leczonych abirateronu octanem w porównaniu z 55% (219 z 398) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano istotną statystycznie poprawę mediany czasu przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych abirateronu octanem (patrz tabela 7).

Tabela 7 Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii

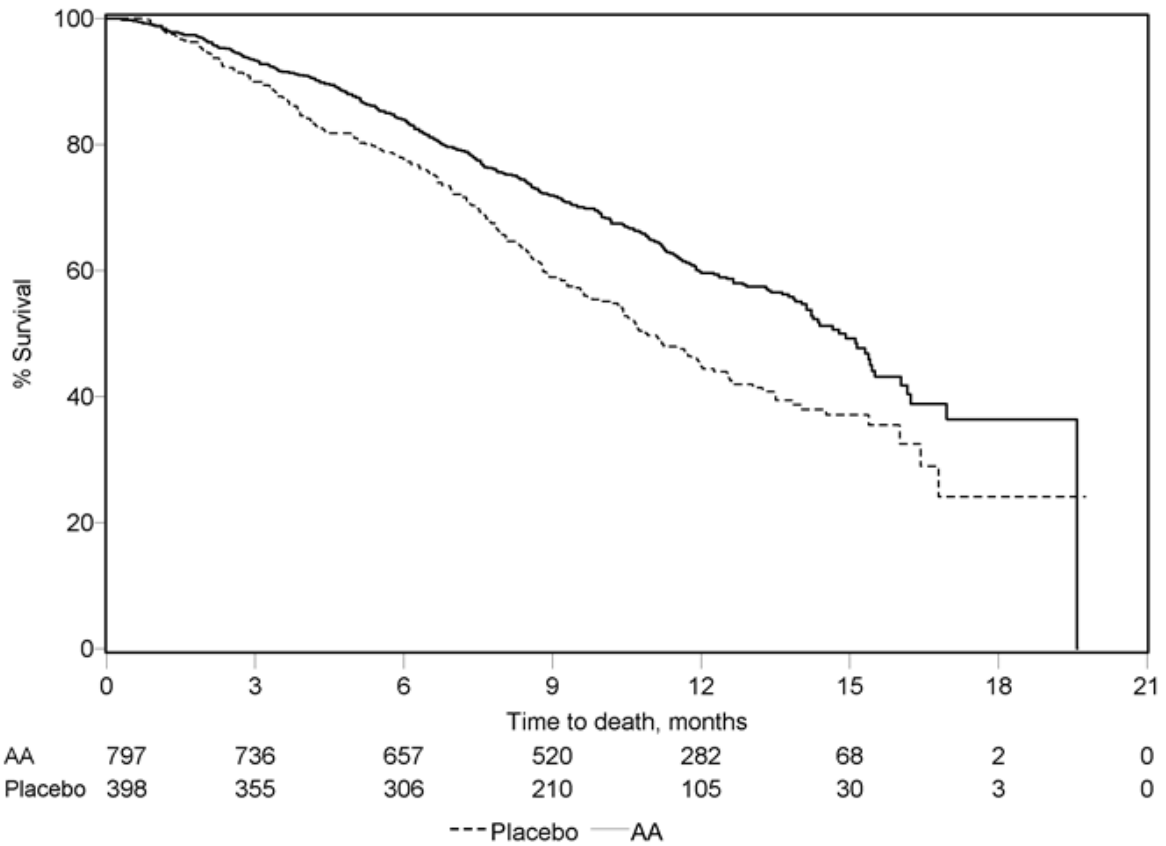
	Abirateronu octan (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analiza podstawowa		
przeżycia		
Zgony (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Wartość p ^a	< 0,0001	
Współczynnik hazardu (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Zaktualizowana analiza		
przeżycia		
Zgony (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Współczynnik hazardu (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Wartość p ustalono w teście log-rank stratyfikowanym wg oceny stanu czynnościowego wg ECOG (0-1 wobec 2), punktacji oceny bólu (nieobecny wobec obecnego), liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1 wobec 2) i typu progresji choroby (tylko na podstawie stężenia PSA wobec potwierdzonej radiologicznie).

^b Współczynnik hazardu obliczono według stratyfikowanego modelu hazardów proporcjonalnych. Współczynnik hazardu <1 świadczy o przewadze abirateronu octanu.

We wszystkich ocenianych punktach czasowych, po kilku początkowych miesiącach leczenia, większy odsetek pacjentów leczonych abirateronu octanem pozostawał przy życiu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz wykres 6).

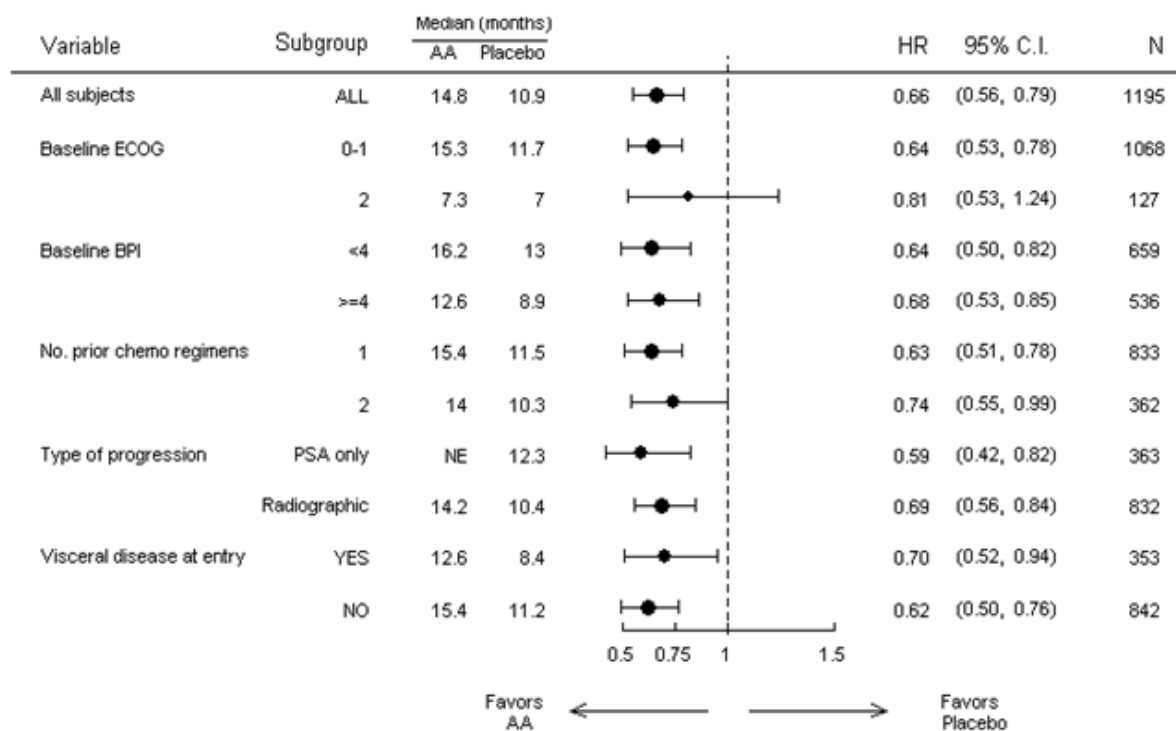
Wykres 6 Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów leczonych albo abirateronu octanem, albo placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii



AA= abirateronu octan

W analizach przeżycia w podgrupach zgodnie wykazano korzyści z leczenia abirateronu octanem (patrz wykres 7).

Wykres 7 Przeżycie całkowite w podgrupach: współczynnik hazardu i 95% przedział ufności



AA = abirateronu octan; BPI = Brief Pain Inventory; C.I. = przedział ufności; ECOG = ocena stanu sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; HR = współczynnik hazardu; NE = niemożliwe do oceny

Oprócz stwierdzonej poprawy całkowitego czasu przeżycia wszystkie drugorzędowe punkty końcowe badania przemawiały na korzyść abirateronu octanu i były znamienne statystycznie po dostosowaniu do testów wielokrotnych, jak następuje:

U pacjentów otrzymujących abirateronu octan wykazano znamienne statystycznie większą całkowitą częstość odpowiedzi na podstawie stężenia PSA (zdefiniowanych jako jego zmniejszenie o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej), w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 38% wobec 10%, $p < 0,0001$.

Mediana czasu do progresji na podstawie stężenia PSA wynosiła 10,2 miesiąca u pacjentów leczonych abirateronu octanem i 6,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediana czasu przeżycia bez progresji potwierdzonej radiologicznie wynosiła 5,6 miesiąca u pacjentów leczonych abirateronu octanem i 3,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Ból

Odsetek pacjentów wykazujących złagodzenie objawów bólowych był znamienne statystycznie większy w grupie abirateronu octanu niż w grupie placebo (44% wobec 27%, $p = 0,0002$). Pacjent odpowiadający na leczenie w zakresie złagodzenia objawów bólowych był definiowany jako pacjent, który uzyskiwał co najmniej 30% zmniejszenie wyniku BPI-SF nasilenia najgorszego bólu w stosunku do wartości wyjściowych w ciągu ostatnich 24 godzin, bez żadnego zwiększenia punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwóch następujących po sobie badaniach w

odstępie czterotygodniowym. Łagodzenie objawów bólowych analizowano tylko u pacjentów (n=512) z wyjściową punktacją bólu ≥ 4 i co najmniej jednym wynikiem oceny bólu uzyskanym po ocenie wyjściowej.

U mniejszego odsetka pacjentów leczonych abirateronu octanem doszło do progresji bólu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w chwili upływu 6 (22% wobec 28%), 12 (30% wobec 38%) i 18 miesięcy (35% wobec 46%). Progresję bólu definiowano jako zwiększenie wyniku w skali BPI-SF nasilenia najgorszego bólu o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowych w ciągu ostatnich 24 godzin, bez zmniejszenia punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone podczas dwóch następujących po sobie wizyt, lub zwiększenie o $\geq 30\%$ punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone podczas dwóch następujących po sobie wizyt. Czas do progresji bólu w 25. percentylu wynosił 7,4 miesiąca w grupie abirateronu octanu wobec 4,7 miesiąca w grupie placebo.

Zdarzenia dotyczące kośćca

U mniejszego odsetka pacjentów w grupie abirateronu octanu występowały zdarzenia dotyczące kośćca w porównaniu z grupą placebo po 6 miesiącach (18% wobec 28%), 12 miesięcy (30% wobec 40%) i 18 miesięcy (35% wobec 40%). Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia dotyczącego kośćca w 25-tym percentylu był dwukrotnie dłuższy w grupie abirateronu octanu niż w grupie kontrolnej: 9,9 miesiąca wobec 4,9 miesiąca. Zdarzenia dotyczące kośćca obejmowały: złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, paliatywną radioterapię kości lub zabiegi chirurgiczne kości.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego abirateronu octan we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zaawansowanym raku gruczołu krokowego. Zastosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zbadano farmakokinetykę abirateronu i abirateronu octanu po podaniu abirateronu octanu u zdrowych osób, pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oraz u osób bez raka z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Abirateronu octan ulega w warunkach *in vivo* szybkiej przemianie w abirateron, inhibitor biosyntezy androgenów (patrz punkt 5.1).

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo abirateronu octanu czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2 godzin.

Podawanie abirateronu octanu z jedzeniem w porównaniu z podawaniem na czczo prowadziło do nawet 10-krotnego zwiększenia (AUC) i 17-krotnego (C_{max}) zwiększenia średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, w zależności od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie abirateronu octanu z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego abirateronu octanu nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Należy go przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez co najmniej jedną godzinę po jego przyjęciu. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Znakowany ^{14}C -abirateron wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5630 l, co sugeruje, że abirateron podlega znacznej dystrybucji w tkankach obwodowych.

Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego ¹⁴C-abirateronu octanu w kapsułkach abirateronu octan jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi, m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Spośród 15 wykrytych metabolitów każdy z 2 podstawowych metabolitów – siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu – odpowiada za około 43% całkowitej promieniotwórczości.

Eliminacja

Na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin. Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego ¹⁴C-abirateronu octanu około 88% dawki promieniotwórczej znajduje się w kale, a około 5% w moczu. Większość składników wykrywanych w kale stanowią niezmienny abirateronu octan i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

Zaburzenia czynności wątroby

Zbadano farmakokinetykę abirateronu octanu u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha) oraz w grupie kontrolnej zdrowych osób. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg zwiększało się odpowiednio o 11% i 260% u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu wydłużył się do około 18 godzin u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i do około 19 godzin u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

W innym badaniu oceniano farmakokinetykę abirateronu u osób (n=8) z wcześniej występującymi ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) oraz w grupie kontrolnej u 8 zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyła się o około 600%, a wolna frakcja leku zwiększyła się o 80% u osób z ciężkimi zaburzeniami wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zastosowanie abirateronu octanu należy starannie rozważyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny wyróżnie przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie należy stosować abirateronu octanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność podczas leczenia, może być konieczne zawieszenie leczenia lub dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Porównano farmakokinetykę abirateronu octanu u pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek stabilnych podczas hemodializ z dopasowaną grupą kontrolną osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg nie zwiększyło się u dializowanych pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek. Nie jest konieczne zmniejszanie podawanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt stwierdzano znaczne zmniejszenie stężeń krążącego testosteronu. W rezultacie dochodziło do zmniejszenia masy narządów oraz zmian morfologicznych i (lub) histopatologicznych w narządach rozrodczych, nadnerczach, przysadce i gruczołach sutkowych. Wszystkie zmiany były całkowicie lub częściowo odwracalne. Zmiany w narządach rozrodczych oraz narządach wrażliwych na androgeny są zgodne z farmakologią abirateronu. Wszystkie związane z leczeniem zmiany hormonalne były odwracalne lub ustępowały po okresie 4 tygodni.

W badaniach nad płodnością zarówno u samców, jak i samic szczurów abirateronu octan zmniejszał płodność, co było całkowicie odwracalne w ciągu od 4 do 16 tygodni po przerwaniu podawania abirateronu octanu.

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój u szczurów abirateronu octan wpływał na ciężę, m.in. powodował zmniejszeniem masy ciała i przeżycia płodu. Stwierdzano wpływ na zewnętrzne narządy płciowe, chociaż abirateronu octan nie był teratogeny.

W tych badaniach płodności i toksycznego wpływu na rozwój przeprowadzonych na szczurach wszystkie działania były związane z farmakologicznym działaniem abirateronu.

Oprócz zmian w narządach rozrodczych stwierdzonych we wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt, nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości. Abirateronu octan nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy (Tg.rasH2). W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości u szczurów abirateronu octan zwiększał częstość występowania nowotworów komórek interstycjalnych w jądrach. To odkrycie uważa się za związane z działaniem farmakologicznym abirateronu i specyficzne dla szczurów. Abirateronu octan nie był rakotwórczy u samic szczurów.

Substancja czynna abirateron stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego, w szczególności dla ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna typ 102
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza 2910
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Żelaza tlenek, czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/aluminium, w tekturowym pudełku.

Blister zawiera 56 lub 60 tabletek powlekanych.

Blister jednodawkowy zawiera 56 x 1 lub 60 x 1 tabletek powlekanych.

albo

Okrągłe, białe butelki z HDPE, z zakrętką z polipropylenu z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Pudełko zawiera jedną butelkę z 60 tabletkami powlekanymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Z uwagi na mechanizm działania ten produkt leczniczy może działać szkodliwie na płód; dlatego kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę nie powinny dotykać produktu bez środków ochronnych, np. rękawiczek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**