

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abiraterone Exeltis, 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 259 mg laktozy i nie więcej niż 12 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Czerwonobeżowa, owalna tabletki powlekana z wytłoczonym oznakowaniem „500” na jednej stronie, o przybliżonych wymiarach: 19 mm długości i 11 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Abiraterone Exeltis 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 supresją androgenową (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 leczenia supresją androgenową, u których nie ma jeszcze wskazań klinicznych do zastosowania chemioterapii (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 przepisywany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (dwie tabletki 500 mg) podawana w jednej dawce raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem (patrz poniżej „Sposób podawania”). Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowitą ekspozycję organizmu na abirateron (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu

W leczeniu mHSPC produkt leczniczy Abiraterone Exeltis stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

W leczeniu mCRPC produkt leczniczy Abiraterone Exeltis stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

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

Zalecana obserwacja

Należy zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy 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 badać co miesiąc. Jednakże, pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca, należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem Abiraterone Exeltis, należy rozważyć utrzymywanie stężenia potasu na poziomie $\geq 4,0$ mM.

U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 ., w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie należy wznowiać leczenia produktem Abiraterone Exeltis, aż nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się do stopnia 1. lub do wartości wyjściowych.

W przypadku pominięcia dawki dobowej tak produktu leczniczego Abiraterone Exeltis, jak i prednizonu lub prednizolonu, należy wznowić leczenie zwykle stosowaną 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 pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy natychmiast wstrzymać leczenie (patrz punkt 4.4). Po powrocie wyników badań czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych wznowienie leczenia może być kontynuowane w zmniejszonej dawce: 500 mg (jedna tabletka) raz na dobę.

U pacjentów, u których wznowiono leczenie, należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy przynajmniej 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 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas leczenia, 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 w skali Child-Pugh.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitej ekspozycji na abirateron 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 (klasa B lub C w skali Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu Abiraterone Exeltis należy ocenić z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny wyraźnie przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu Abiraterone Exeltis 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). Jednak, nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania 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 Abiraterone Exeltis w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Abiraterone Exeltis przeznaczony jest do podawania doustnego.

Tabletki należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Należy połykać je 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 prawdopodobnie mogą być w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa C w skali Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2)].
- Stosowanie produktu leczniczego Abiraterone Exeltis z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Abiraterone Exeltis 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 powoduje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których inne choroby współistniejące mogą ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastojów płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego lub zaburzeniami rytmu pochodzenia komorowego oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

Produkt Abiraterone Exeltis należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Badania fazy 3. produktu leczniczego Abiraterone Exeltis 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 według klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association*, NYHA) (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy 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 zaburzeniami rytmu wymagającymi leczenia. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) < 50% lub z niewydolnością serca klasy III lub IV według klasyfikacji NYHA (w badaniu 301) lub niewydolnością serca klasy 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, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Abiraterone Exeltis należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie tętnicze, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas leczenia należy przez 3 miesiące co 2 tygodnie, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w surowicy, zastój płynów (zwiększenie masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca oraz korygować nieprawidłowości. U pacjentów z hipokaliemią występującą podczas leczenia produktem Abiraterone Exeltis stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć przerwanie tego leczenia, jeżeli wystąpi istotne klinicznie pogorszenie czynności serca (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powodujące konieczność przerwania leczenia lub zmiany dawki (patrz punkt 4.8). Należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne wskazują na wystąpienie hepatotoksyczności, należy natychmiast zbadać aktywność aminotransferaz w surowicy. Jeśli kiedykolwiek aktywność ALAT lub AspAT zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie i dokładnie monitorować czynność wątroby. Leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce tylko po powrocie wyników badań czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas leczenia, 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 możliwość stosowania produktu leczniczego Abiraterone Exeltis w tej grupie pacjentów.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności po podaniu dawek wielokrotnych abirateronu octanu stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugh). Zastosowanie produktu Abiraterone Exeltis należy ocenić z zachowaniem ostrożności u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny wyraźnie przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu Abiraterone Exeltis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby i piorunującego zapalenia wątroby (ang. *hepatitis fulminant*), niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację wystąpienia objawów niewydolności nadnerczy, w przypadku odstawienia prednizonu lub prednizolonu. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Abiraterone Exeltis jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów (patrz informacja powyżej).

U pacjentów stosujących prednizon lub prednizolon narażonych na wyjątkowy stres może być wskazane 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 Abiraterone Exeltis 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 gorszej odpowiedzi na leczenie.

Hiperglikemia

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

Hipoglikemia

Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu produktu leczniczego Abiraterone Exeltis w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, którzy byli leczeni pioglitazonem lub repaglinidem (patrz punkt 4.5); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie cukru we krwi.

Stosowanie podczas chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Abiraterone Exeltis stosowanego jednocześnie z cytotoksyczną chemioterapią (patrz punkt 5.1).

Nietolerancja substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera 24 mg sodu w dawce dwóch tabletek, co odpowiada 1,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Możliwe ryzyko związane ze stosowaniem

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w tym u pacjentów przyjmujących produkt Abiraterone Exeltis, może wystąpić niedokrwistość i zaburzenia czynności seksualnych.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i ustępowała po odstawieniu produktu Abiraterone Exeltis.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi mogącymi powodować miopatię i (lub) rabdomiolizę.

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).

Skojarzenie abirateronu i prednizonu lub prednizolonu z Ra-223

W badaniach klinicznych stwierdzono, że leczenie abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 zwiększa ryzyko złamań i trendu w kierunku zwiększenia śmiertelności u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bezobjawowych lub z niewielkimi objawami, i w związku z tym skojarzenie to jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaleca się, aby kolejne leczenie Ra-223 nie było rozpoczęte przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego Abiraterone Exeltis w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jedzenia na abirateronu octan

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na ekspozycję na abirateron

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji farmakokinetycznych z udziałem zdrowych osób, które otrzymywały wcześniej ryfampicynę, silny induktor CYP3A4, w dawce 600 mg na dobę przez 6 dni, podanie w pojedynczej dawce 1000 mg abirateronu octanu powodowało zmniejszenie średniego AUC_{∞} w osoczu dla abirateronu o 55%.

Podczas leczenia należy unikać stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyny, ryfapentyny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]), chyba że nie ma leczenia alternatywnego.

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

Możliwy wpływ na ekspozycję na inne produkty lecznicze

Abirateron jest inhibitorem wątrobowych enzymów CYP2D6 i CYP2C8, które biorą udział w metabolizmie leków. W badaniu wpływu abirateronu octanu (w skojarzeniu z prednizonem) na dekstrometorfan podany w pojedynczej dawce, który jest substratem CYP2D6, całkowita ekspozycja na dekstrometorfan (AUC) zwiększyła się około 2,9-krotnie. AUC_{24} dekstrorfanu, czynnego metabolitu dekstrometorfanu, zwiększyło się mniej więcej o 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 metabolizowanych przez CYP2D6 z wąskim indeksem terapeutycznym. Przykłady produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6 to: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol (ostatnie trzy produkty lecznicze wymagają CYP2D6 do powstania ich czynnych przeciwbólowo metabolitów).

W badaniu interakcji lek-lek dotyczącym cytochromu CYP2C8 przeprowadzonym z udziałem zdrowych

osób, AUC pioglitazonu zwiększyło się o 46%, a AUC czynnych metabolitów pioglitazonu M-III i M-IV zmniejszyły się o 10%, jeżeli pioglitazon podawano jednocześnie z abirateronu octanem w pojedynczej dawce 1000 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania z substancjami będącymi substratami CYP2C8 o wąskim indeksie terapeutycznym, należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy toksyczności związane z tymi substancjami. Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C8 są pioglitazon i repaglinid (patrz punkt 4.4).

W warunkach *in vitro* główne metabolity: siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, hamowały transporter 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

Supresja androgenowa może powodować wydłużenie odstępu QT i w związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Abiraterone Exeltis z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes*, takimi jak: leki przeciwaritmiczne 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 gruczołu krokowego (ang. *prostate specific antigen*, PSA). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Abiraterone Exeltis (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety mogące zajść w ciążę

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Abiraterone Exeltis u kobiet w ciąży, a produktu leczniczego Abiraterone Exeltis nie stosuje się u kobiet mogących zajść w ciążę.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo, czy abirateron lub jego metabolity są obecne w nasieniu. Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą będącą w ciąży. W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą mogącą zajść w ciążę, konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Produktu leczniczego Abiraterone Exeltis nie stosuje się u kobiet i jest on przeciwwskazany u kobiet, które są lub mogą być w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Abiraterone Exeltis nie stosuje się u kobiet.

Płodność

Abirateronu octan wpływał na płodność u samców i samic szczurów, ale działania te były całkowicie odwracalne (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Abiraterone Exeltis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W analizie połączonych danych dotyczących działań niepożądanych z badań fazy 3. produktu leczniczego Abiraterone Exeltis, działania niepożądane, które występowały u $\geq 10\%$ pacjentów to: obrzęki obwodowe,

hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej.

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

Abiraterone Exeltis może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów wskutek swoich właściwości farmakodynamicznych. W badaniach fazy 3. oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych abirateronu octanem niż u pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio: hipokaliemia 18% vs. 8%, nadciśnienie 22% vs. 16% i zastój płynów (obrzęki obwodowe) 23% vs. 17%. U pacjentów leczonych abirateronu octanem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo stwierdzano hipokaliemię stopnia 3. i 4. według CTCAE (wersja 4.0) (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) u odpowiednio 6% vs. 1%, nadciśnienie stopnia 3. i 4. według CTCAE (wersja 4.0) u odpowiednio 7% vs. 5%, oraz zastój płynów (obrzęki obwodowe) stopnia 3. i 4. u odpowiednio 1% vs. 1%. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejsza częstość i nasilenie tych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy stosowali analogi LHRH lub byli wcześniej leczeni za pomocą orchidektomii, produkt leczniczy Abiraterone Exeltis był podawany 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 produktu do obrotu przedstawiono poniżej według kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane i częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: infekcja dróg moczowych często: posocznica
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często: niewydolność nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicerydemia
Zaburzenia serca	często: niewydolność serca*, dławica piersiowa, migotanie przedsionków, częstoskurcz niezbyt często: inne arytmie częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: nadciśnienie tętnicze
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: piorunujące zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	niezbyt często: miopatia, rabdomioliza

łącznej	
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, lewokomorową niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej

** Złamania obejmują osteoporozę i wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi

^a Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

^b Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej obejmuje zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT i nieprawidłową czynność wątroby.

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

Większą częstość występowania nadciśnienia i hipokaliemii obserwowano w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011). Nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 36,7% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011) w porównaniu do 11,8% i 20,2% odpowiednio w badaniach 301 i 302.

Hipokaliemię zaobserwowano u 20,4% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011), w porównaniu do 19,2% i 14,9% odpowiednio w badaniach 301 i 302.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych były większe w podgrupie pacjentów z wyjściowym stopniem sprawności 2 w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), a także u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat).

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania dotyczące układu sercowo-naczyniowego

Trzy badania fazy 3. przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca jak potwierdzony zawał mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, lub z niewydolnością serca klasy III lub IV (badanie 301), lub z niewydolnością serca klasy II do IV (badania 3011 i 302) według NYHA, lub z frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%. Wszyscy pacjenci włączeni do badania (zarówno w grupie otrzymującej aktywne leczenie jak i w grupie placebo) byli leczeni jednocześnie supresją 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 działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego w badaniach 3. fazy u pacjentów stosujących abirateronu octan w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo była następująca: migotanie przedsionków 2,6% vs. 2,0%, tachykardia 1,9% vs. 1,0%, dławica piersiowa 1,7% vs. 0,8%, niewydolność serca 0,7% vs. 0,2% i arytmia 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących abirateronu octan występowała hepatotoksyczność ze zwiększeniem aktywności ALAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. W badaniach klinicznych fazy 3. stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3. i 4. (np. aktywność ALAT lub AspAT zwiększona > 5-krotnie powyżej GGN lub stężenie bilirubiny zwiększone > 1,5-krotnie powyżej GGN) u około 6% pacjentów, którzy otrzymywali abirateronu octan, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W badaniu 3011 stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3. lub 4. u 8,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Abiraterone Exeltis. U dziesięciu pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Abiraterone Exeltis przerwano

jego stosowanie z powodu hepatotoksyczności; dwóch miało hepatotoksyczność stopnia 2., sześciu hepatotoksyczność stopnia 3., a dwóch hepatotoksyczność stopnia 4. W badaniu 3011 nie zanotowano zgonów z powodu hepatotoksyczności. W badaniach fazy 3. u pacjentów, u których wyjściowe wartości ALAT lub AspAT były zwiększone, bardziej prawdopodobne było zwiększenie wartości wyników badań czynnościowych wątroby niż u pacjentów rozpoczynających leczenie z prawidłowymi wartościami. W razie zwiększenia aktywności ALAT lub AspAT >5-krotnie powyżej GGN lub zwiększenia stężenia bilirubiny >3-krotnie powyżej GGN, stosowanie abirateronu octanu było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wartości wyników badań czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4). Tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby miało wartości ALAT lub AspAT zwiększone od 15 do 40 razy powyżej GGN i wartości bilirubiny zwiększone od 2 do 6 razy powyżej GGN. Po odstawieniu abirateronu octanu, u obu pacjentów wyniki badań czynnościowych wątroby powróciły do normy, a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania ich wartości. W badaniu 302 stwierdzono zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. u 35 (6,5%) pacjentów leczonych abirateronu octanem.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło u wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (u 2 z nowymi mnogimi przerzutami do wątroby i u 1 ze zwiększeniem AspAT po około 3 tygodniach od podania ostatniej dawki abirateronu octanu). W badaniach klinicznych fazy 3. przerwanie leczenia z powodu zwiększenia aktywności ALAT i AspAT lub nieprawidłowej czynności wątroby miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych abirateronu octanem i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Nie było przypadku zgonu z powodu hepatotoksyczności.

W badaniach klinicznych, ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było zmniejszane przez wykluczenie pacjentów, którzy wyjściowo mieli zapalenie wątroby lub mieli znaczące odstępstwa od normy wartości badań czynnościowych wątroby. Z badania 3011 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT $\geq 2,5$ -krotnie powyżej GGN, bilirubiny > 1,5-krotnie powyżej GGN oraz pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby lub przewlekłą chorobą wątroby; wodobrzuszem lub zaburzeniami krzepnięcia występującymi wtórnie do zaburzeń czynności wątroby. Z badania 301 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT $\geq 2,5$ -krotnie powyżej GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i >5-krotnie powyżej GGN w razie obecności przerzutów do wątroby. Z badania 302 wykluczano pacjentów z przerzutami do wątroby oraz z wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT $\geq 2,5$ -krotnie powyżej GGN. Wystąpienie nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych powodowało podejmowanie zdecydowanych działań polegających na przerwaniu leczenia i jego wznowieniu dopiero po powrocie wyników badań czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2). Pacjentów, u których zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT wynosiło > 20-krotnie powyżej GGN nie leczono ponownie. Nieznane jest bezpieczeństwo po ponownym rozpoczęciu leczenia u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest znany.

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 ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu Abiraterone Exeltis u ludzi.

Nie ma swoistego antidotum. W razie przedawkowania leczenie należy przerwać i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące, w tym obserwację czynności serca pod kątem zaburzeń rytmu, hipokaliemii i objawów przedmiotowych i podmiotowych zastoju 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 (Abiraterone Exeltis) jest zmieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu 17 α -hydroksylazy/C17,20-liazy (CYP17). Enzym ten powstaje 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).

Wrażliwy na androgeny rak gruczołu krokowego reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Supresja androgenowa, taka jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, ale nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym Abiraterone Exeltis, jeżeli jest podawany z analogami LHRH (lub po orchidektomii) zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych).

Działanie farmakodynamiczne

Abiraterone Exeltis zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości mniejszych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub po 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 3. z udziałem pacjentów, którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych abirateronu octanem *versus* 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie stężenia PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oceniano w trzech randomizowanych, wielośrodkowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 3. fazy (badania 3011, 302 i 301) u pacjentów z mHSPC i mCRPC. Do badania 3011 włączono pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC (w okresie 3 miesięcy przed randomizacją), którzy byli w grupie wysokiego ryzyka na podstawie czynników prognostycznych. Wysokie ryzyko określono jako posiadanie co najmniej 2 z 3 następujących czynników ryzyka: (1) wskaźnik Gleasona ≥ 8 ; (2) obecność 3 lub więcej zmian w RTG kości; (3) obecność mierzalnych przerzutów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). W ramieniu z czynnym leczeniem podawano produkt Abiraterone Exeltis w dawce 1000 mg na dobę, w skojarzeniu z małą dawką prednizonu 5 mg raz na dobę w uzupełnieniu supresji androgenowej (agonista LHRH lub orchidektomia), która była leczeniem standardowym. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali supresję androgenową i placebo zamiast produktu leczniczego Abiraterone Exeltis i prednizonu. Do badania 302 włączono pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali docetakselu, zaś do badania 301 włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel. Pacjenci stosowali analog LHRH lub wcześniej mieli wykonaną orchidektomię. W grupie badanych leczonych czynnie, produkt Abiraterone Exeltis podawano w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę. Grupa kontrolna otrzymywała placebo i małą dawkę prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę.

Zmiany stężenia PSA w osoczu nie zawsze pozwalają przewidzieć korzystny skutek kliniczny. Dlatego we wszystkich badaniach zalecano, aby pacjenci kontynuowali leczenie do momentu spełnienia kryteriów zakończenia leczenia podanych poniżej dla każdego badania.

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

Badanie 3011 (pacjenci z nowo rozpoznanym mHSPC wysokiego ryzyka)

W badaniu 3011 (n=1199) mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 67 lat. Liczba

pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis w podziale na rasy była następująca: kaukaska 832 (69,4%), azjatycka 246 (20,5%), czarna lub afroamerykańska 25 (2,1%), inna 80 (6,7%), nieznana lub niezgłoszona 13 (1,1%) oraz Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski 3 (0,3%). Stopień sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1 u 97% pacjentów. Pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, istotną chorobą serca lub niewydolnością serca klasy II-IV NYHA byli wykluczeni z badania. Pacjenci wcześniej leczeni z powodu raka gruczołu krokowego farmakoterapią, radioterapią lub chirurgicznie, byli wykluczeni z badania, z wyjątkiem tych poddanych supresji androgenowej trwającej do 3 miesięcy lub 1 kursowi radioterapii paliatywnej lub leczeniu chirurgicznemu mającemu na celu leczenie objawów wynikających z przerzutów. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi w zakresie skuteczności były przeżywalność ogółem (OS) i przeżycie bez progresji radiograficznej (rPFS). Mediana wyjściowej oceny w skali bólu uzyskiwana za pomocą skróconego formularza bólu (ang. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) wyniosła 2,0 w obu grupach: leczonej aktywnie i w grupie placebo. W uzupełnieniu oceny równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, oceniono także korzyści w zakresie czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z układem szkieletowym (SRE), czasu do następnego leczenia raka gruczołu krokowego, czasu do rozpoczęcia chemioterapii, czasu do progresji bólu i czasu do progresji stężenia PSA. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia nieakceptowanej toksyczności lub zgonu.

Przeżycie bez progresji radiograficznej definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresja radiograficzna obejmowała progresję w RTG kości (zgodnie ze zmodyfikowanym PCWG2) lub progresję zmian w tkankach miękkich ocenianą w tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym (MR) (zgodnie z RECIST 1.1).

Stwierdzono istotną różnicę w rPFS pomiędzy grupami terapeutycznymi (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

Tabela 2: Przeżycie bez progresji radiograficznej - analiza stratyfikacyjna: populacja z zamiarem leczenia (ITT) (badanie PCR 3011)

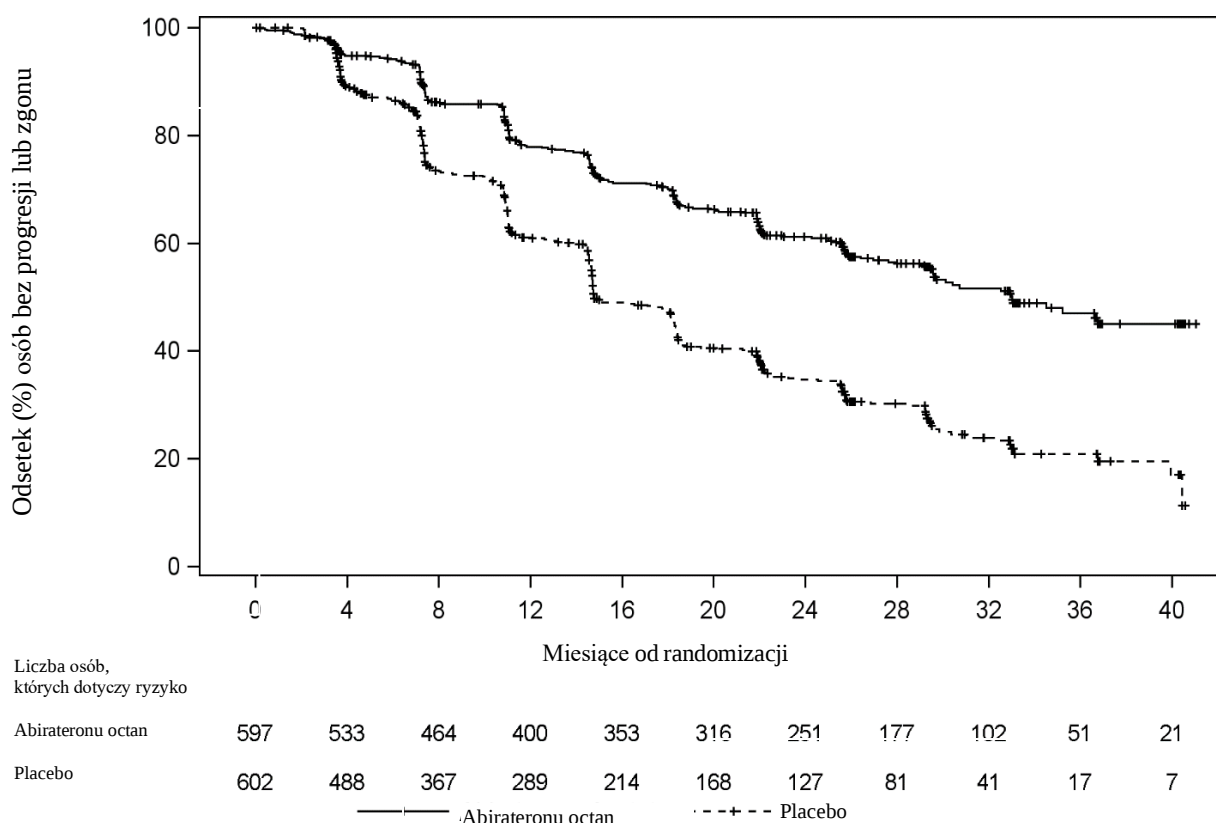
	AA-P	Placebo
Osoby randomizowane	597	602
Zdarzenie	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Obserwacja ucięta (ang. <i>censored</i>)	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Czas do zdarzenia (miesiące)		
Mediana (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Zakres	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Wartość p ^a	< 0,0001	
Hazard względny (95% CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Uwaga: += obserwacja ucięta, NE = brak możliwości oceny. Progresja radiograficzna i zgon były brane pod uwagę w definiowaniu zdarzenia rPFS. AA-P = osoby, które otrzymywały abirateronu octan i prednizon.

^a Wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego według punktacji sprawności w skali ECOG PS (0/1 lub 2) i zmian trzewnych (nieobecność lub obecność).

^b Hazard względny pochodzi ze stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu. Hazard względny <1 na korzyść AA-P.

Wykres 1: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej; populacja ITT (badanie PCR 3011)



Stwierdzono znamiennej statystycznie poprawę OS na korzyść AA-P w skojarzeniu z supresją androgenową z 34% zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do placebo w skojarzeniu z supresją androgenową (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; $p<0,0001$) (patrz Tabela 3 i Wykres 2).

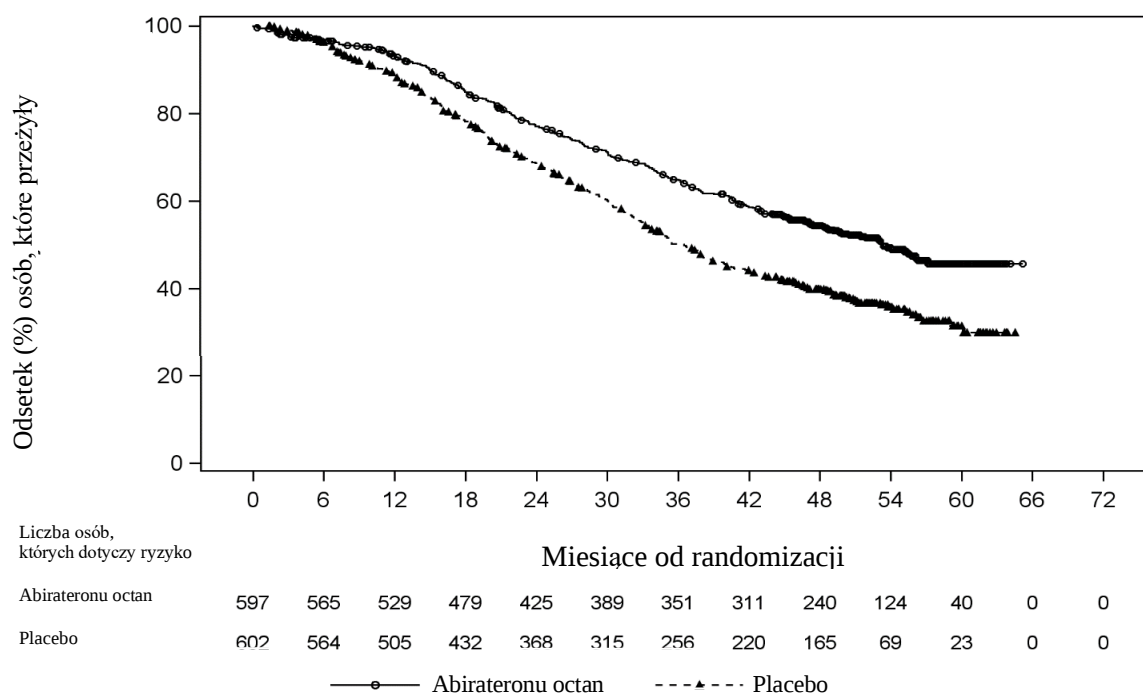
Tabela 3: Przeżywalność ogółem pacjentów otrzymujących produkt Abiraterone Exeltis lub placebo w badaniu PCR3011 (analiza z zamiarem leczenia, ITT)

Przeżywalność ogółem	Abiraterone Exeltis z prednizonem (n=597)	Placebo (n=602)
Zgony (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediana przeżycia (miesiące)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Hazard względny (95% CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = brak możliwości oceny

¹ Hazard względny pochodzi ze stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu. Hazard względny <1 na korzyść produktu Abiraterone Exeltis z prednizonem.

Wykres 2: Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera; populacja ITT z analizy badania PCR3011



Analizy podgrup spólnie wykazują korzyści z leczenia produktem leczniczym Abiraterone Exeltis. Wpływ leczenia AA-P na rPFS i OS w ustalonych wcześniej podgrupach był korzystny i spólny w całej populacji badanej, z wyjątkiem podgrupy ze sprawnością wynoszącą 2 w skali ECOG, gdzie nie stwierdzono korzystnego trendu, jednakże niewielka liczba badanych (n=40) ogranicza możliwości wyciągnięcia znaczących wniosków.

Oprócz stwierdzonej poprawy w przeżywalności ogółem i rPFS, wykazano korzyści ze stosowania produktu leczniczego Abiraterone Exeltis w porównaniu z placebo we wszystkich zdefiniowanych prospektywnie drugorzędowych punktach końcowych.

Badanie 302 (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii)

Do badania włączono pacjentów bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii, i u których nie było jeszcze wskazań klinicznych do zastosowania chemioterapii. Wynik 0-1 w skali BPI-SF (ang. *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 dla pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis z prednizonem lub prednizolonem oraz 70 lat dla pacjentów otrzymujących placebo z prednizonem lub prednizolonem. Liczby pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis w podziale na rasy były następujące: kaukaska 520 (95,4%), czarna 15 (2,8%), azjatycka 4 (0,7%) i inne 6 (1,1%). Stopień sprawności w skali ECOG wynosił 0 dla 76% pacjentów i 1 dla 24% pacjentów w obu grupach. Pięćdziesiąt procent pacjentów miało tylko przerzuty do kości, dodatkowe 31% pacjentów miało przerzuty do kości i tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych, a 19% pacjentów miało tylko przerzuty do tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych. Wykluczano pacjentów z przerzutami trzewnymi. Równoważne pierwszorzędowe punkty końcowe to przeżywalność ogółem i przeżycie bez progresji radiograficznej (rPFS). Ponadto, oprócz oceny równoważnych pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano także korzyści w zakresie czasu do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym, czasu do włączenia chemioterapii cytotoksycznej, czasu do pogorszenia sprawności w skali ECOG o ≥ 1 punkt i czasu do progresji PSA, na podstawie kryteriów PCWG2 (ang. *Prostate Cancer Working Group-2*). Leczenie było przerywane w momencie stwierdzenia jednoznacznej progresji klinicznej. Leczenie mogło być także przerywane w momencie potwierdzonej progresji radiograficznej według uznania badacza.

Przeżycie bez progresji radiograficznej (rPFS) oceniano z zastosowaniem sekwencyjnych badań obrazowych definiowanych za pomocą kryteriów PCWG2 (dla zmian kostnych) i modyfikowanych kryteriów RECIST

(ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (dla zmian w tkankach miękkich). W analizie rPFS wykorzystywano sprawdzaną centralnie radiograficzną ocenę progresji.

W zaplanowanej analizie rPFS było 401 zdarzeń, 150 (28%) pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 251 (46%) pacjentów otrzymujących placebo miało radiograficzne potwierdzenie progresji lub zmarło. Pomiędzy grupami stwierdzono istotne różnice w rPFS (patrz Tabela 4. i Wykres 3.).

Tabela 4: Badanie 302: Przeżycie bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt Abiraterone Exeltis lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz otrzymujących analogi LHRH, lub po wcześniejszej orchidektomii

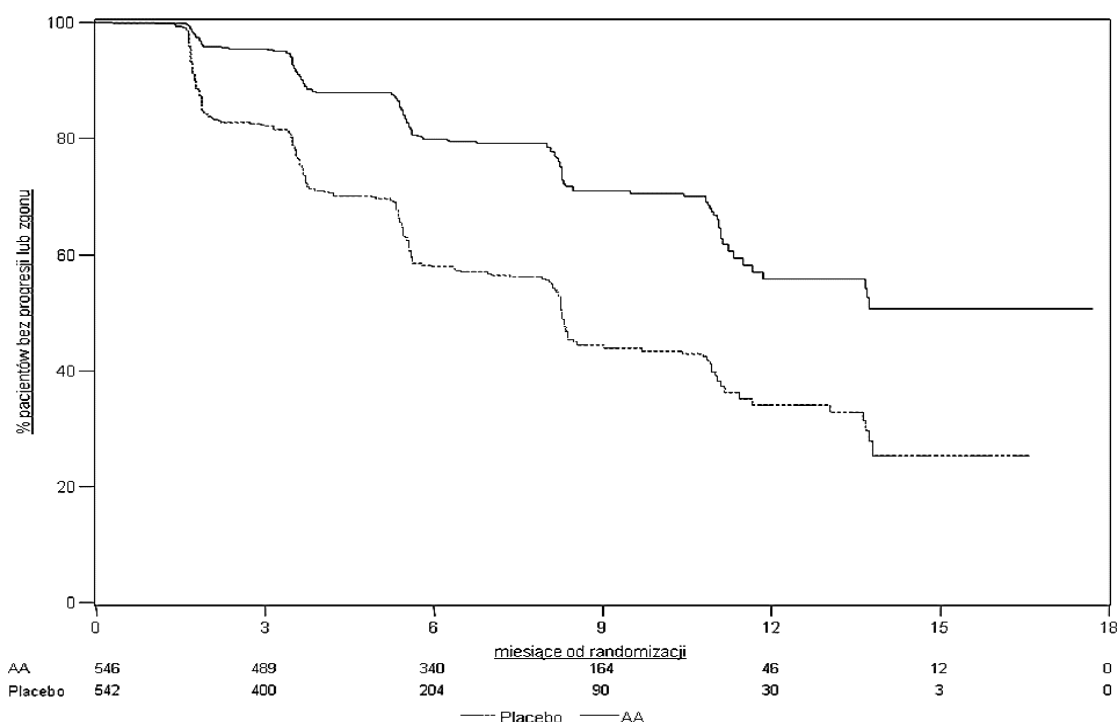
	Abiraterone Exeltis (n=546)	Placebo (n=542)
Przeżycie bez progresji radiograficznej (rPFS)		
Progresja lub zgon	150 (28%)	251 (46%)
Mediana rPFS w miesiącach (95% CI)	nie osiągnięto (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Wartość p* Hazard względny** (95% CI) ¹	< 0,0001 0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nie oceniono

* wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego według punktacji w skali sprawności ECOG (0 lub 1)

** Hazard względny < 1 na korzyść produktu leczniczego Abiraterone Exeltis

Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Abiraterone Exeltis lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz otrzymujących analogi LHRH, lub po wcześniejszej orchidektomii



AA = Abiraterone Exeltis

Jednak, zbieranie danych osób badanych kontynuowano do daty drugiej analizy pośredniej dla przeżywalności ogółem (ang. *Overall survival, OS*). Radiograficzny przegląd rPFS przeprowadzony przez badaczy jako kontynuacja analizy czułości przedstawia Tabela 5 i Wykres 4.

Sześćset siedem (607) badanych osób miało progresję radiograficzną lub zmarło: 271 (50%) w grupie abirateronu octanu i 336 (62%) w grupie placebo. Leczenie abirateronu octanem zmniejszyło ryzyko progresji radiograficznej 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.

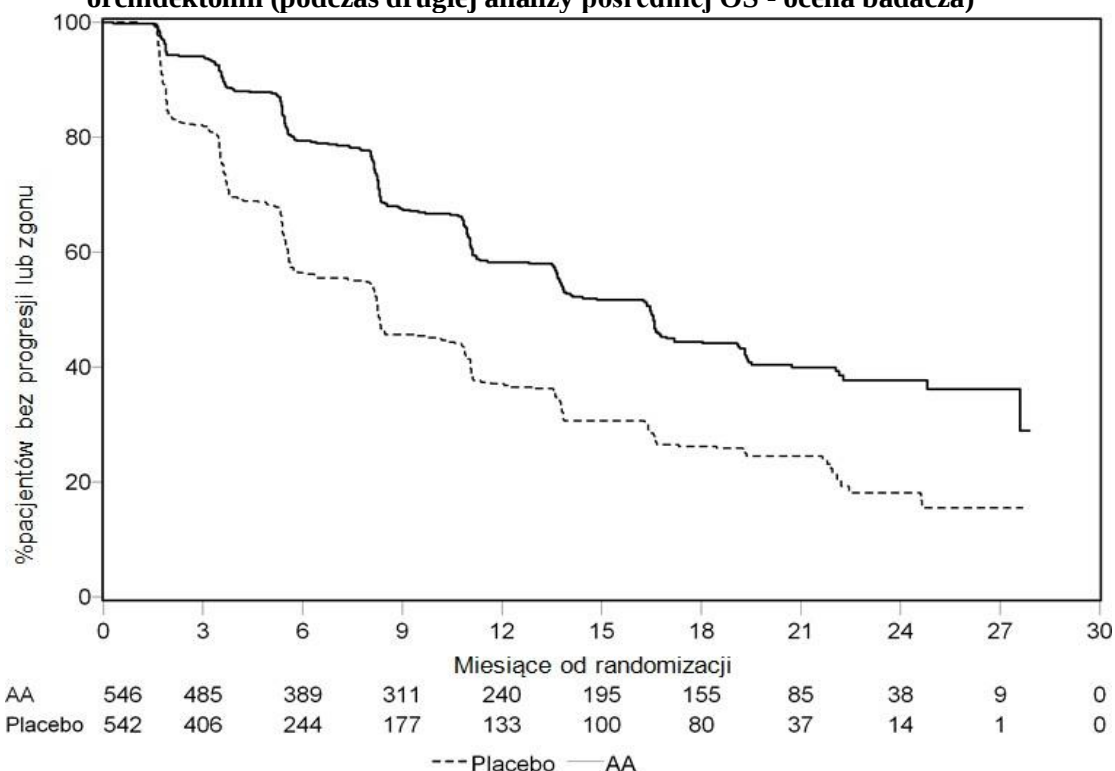
Tabela 5: Badanie 302: Przeżycie bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt Abiraterone Exeltis lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz otrzymujących analogi LHRH, lub po wcześniejszej orchidektomii (podczas drugiej analizy pośredniej OS - ocena badacza)

	Abiraterone Exeltis (n=546)	Placebo (n=542)
Przeżycie bez progresji radiograficznej (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^* Hazard względny** (95% CI) ¹	< 0,0001 0,530 (0,451; 0,623)	

* wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego według punktacji w skali sprawności ECOG (0 lub 1)

** Hazard względny < 1 na korzyść produktu leczniczego Abiraterone Exeltis

Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Abiraterone Exeltis lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz otrzymujących analogi LHRH, lub po wcześniejszej orchidektomii (podczas drugiej analizy pośredniej OS - ocena badacza)



AA = Abiraterone Exeltis

Planową analizę pośrednią (ang. *interim analysis*, IA) dla OS przeprowadzono po zaobserwowaniu 333 zgonów. Badanie zostało odśledzone na podstawie ważności obserwowanych korzyści klinicznych, a pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie produktem Abiraterone Exeltis. Przeżywalność ogółem

była większa w grupie leczonej produktem Abiraterone Exeltis niż w grupie placebo, przy 25% zmniejszeniu ryzyka zgonu (HR = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ale dane dotyczące OS nie były w pełni gotowe, a wyniki pośrednie nie osiągnęły zamierzonego progu znamienności statystycznej (patrz Tabela 4). Po tej analizie pośredniej nadal obserwowano przeżywalność.

Planowaną analizę końcową dla OS przeprowadzono po zaobserwowaniu 741 zgonów (mediana obserwacji 49 miesięcy). Zmarło sześćdziesiąt pięć procent (354 z 546) pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis w porównaniu z 71% (387 z 542) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano statystycznie znamienne korzyść w zakresie OS dla grupy leczonej produktem Abiraterone Exeltis przy 19,4% zmniejszeniu ryzyka zgonu (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) oraz poprawę mediany OS o 4,4 miesiąca (Abiraterone Exeltis 34,7 miesiąca, placebo 30,3 miesiąca) (patrz Tabela 6 i Rycina 5). Poprawę tę wykazano, mimo że 44% pacjentów w grupie placebo otrzymywało produkt Abiraterone Exeltis jako dalszą terapię.

Tabela 6: Badanie 302: Przeżywalność ogółem u pacjentów otrzymujących produkt Abiraterone Exeltis lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz otrzymujących analogi LHRH, lub po wcześniejszej orchidektomii

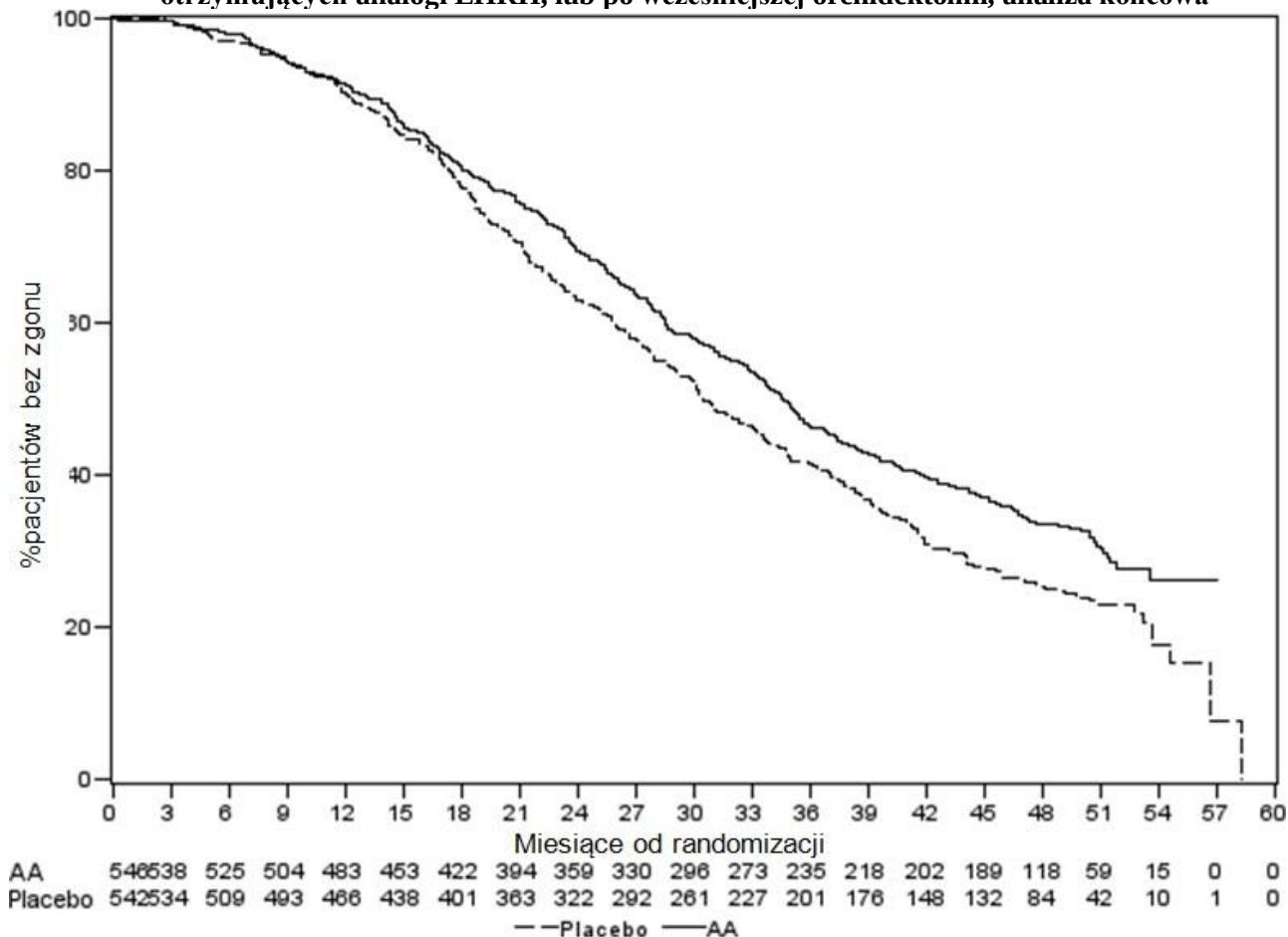
	Abiraterone Exeltis (n=546)	Placebo (n=542)
Analiza pośrednia przeżywalności		
Zgony (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana przeżywalności ogółem w miesiącach (95% CI)	Nie osiągnięto (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Wartość p* Hazard względny** (95% CI) ¹	0,0097 0,752 (0,606; 0,934)	
Końcowa analiza przeżywalności		
Zgony (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana przeżywalności ogółem w miesiącach (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Wartość p* Hazard względny** (95% CI) ¹	0,0033 0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nie oceniono

* wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego według punktacji w skali sprawności ECOG (0 lub 1)

** Hazard względny < 1 na korzyść produktu leczniczego Abiraterone Exeltis

Wykres 5: Krzywe Kaplana-Meiera przeżywalności pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Abiraterone Exeltis lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz otrzymujących analogi LHRH, lub po wcześniejszej orchidektomii, analiza końcowa



AA = Abiraterone Exeltis

Oprócz zaobserwowanej poprawy przeżywalności ogółem i rPFS, wykazano korzyści z leczenia produktem Abiraterone Exeltis w porównaniu z placebo we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych w następujący sposób:

Czas do progresji PSA na podstawie kryteriów PCWG2: Mediana czasu do progresji PSA wynosiła 11,1 miesiąca u pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis 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 w przybliżeniu dwa razy dłuższy w przypadku leczenia produktem Abiraterone Exeltis (HR = 0,488). Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią PSA był większy w grupie leczonych produktem Abiraterone Exeltis niż w grupie placebo (62% w porównaniu z 24%; $p < 0,0001$). U pacjentów z mierzalną chorobą tkanek miękkich zaobserwowano znacząco większą liczbę całkowitych i częściowych odpowiedzi guza na leczenie produktem Abiraterone Exeltis.

Czas do przyjęcia opiatów z powodu bólu nowotworowego: mediana czasu do przyjęcia opiatów z powodu bólu związanego z rakiem prostaty w czasie analizy końcowej wyniosła 33,4 miesiąca u pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 23,4 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej: mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej wyniosła 25,2 miesiąca u pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 16,8 miesięcy u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Czas do pogorszenia wyniku oceny w skali ECOG ≥ 1 punkt: mediana czasu do pogorszenia wyniku oceny w skali ECOG ≥ 1 punkt wyniosła 12,3 miesiąca u pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 10,9 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Następujące punkty końcowe badania wykazały statystycznie istotną różnicę na korzyść leczenia produktem Abiraterone Exeltis:

Odpowiedź obiektywna: Odpowiedź obiektywną zdefiniowano jako odsetek pacjentów z mierzalną chorobą, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST (wyjściowa wielkość węzła chłonnego musiała wynosić ≥ 2 cm, aby uznać go za mierzalny). Odsetek pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania, którzy mieli obiektywną odpowiedź, wyniósł 36% w grupie leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 16% w grupie placebo ($p < 0,0001$).

Ból: Leczenie produktem Abiraterone Exeltis znacząco zmniejszyło ryzyko progresji w zakresie średniego nasilenia bólu o 18% w porównaniu z placebo ($p = 0,0490$). Mediana czasu do progresji wyniosła 26,7 miesiąca w grupie leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 18,4 miesiąca w grupie placebo.

Czas do pogorszenia punktacji w FACT-P (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) (wynik całkowity): Leczenie produktem Abiraterone Exeltis zmniejszyło ryzyko pogorszenia punktacji w FACT-P (wynik całkowity) o 22% w porównaniu z placebo ($p = 0,0028$). Mediana czasu do pogorszenia punktacji w FACT-P (wynik całkowity) wyniosła 12,7 miesiąca w grupie leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 8,3 miesiąca w grupie placebo.

Badanie 301 (pacjenci otrzymujący wcześniej chemioterapię)

Do badania 301 włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel. W badaniu nie było wymogu, aby pacjent miał progresję choroby w trakcie leczenia docetaksel, ponieważ toksyczność tej chemioterapii mogła prowadzić do przerwania leczenia. Pacjenci kontynuowali leczenie do progresji PSA (potwierdzone zwiększenie o 25% w porównaniu do wartości wyjściowej/najniższej u danego pacjenta) wraz ze zdefiniowaną w protokole progresją radiograficzną oraz progresją objawową lub kliniczną. Z badania wykluczono pacjentów leczonych wcześniej ketokonazolem z powodu raka gruczołu krokowego. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była przeżywalność ogółem.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 69 lat (zakres 39-95). Liczba pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis w podziale na rasy wynosiła: kaukaska 737 (93,2%), czarna 28 (3,5%), azjatycka 11 (1,4%) i inna 14 (1,8%). Jedenaście procent pacjentów włączonych do badania miało wynik sprawności w skali ECOG równy 2; 70% miało radiologiczne objawy progresji choroby z progresją lub bez progresji w zakresie PSA; 70% otrzymało wcześniej jeden kurs chemioterapii cytotoksycznej, a 30% otrzymało dwa kursy. Przerzuty do wątroby występowały u 11% pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis.

W planowej analizie przeprowadzonej po wystąpieniu 552 zgonów stwierdzono, że zmarło 42% (333 z 797) pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis w porównaniu z 55% (219 z 398) pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis wykazano znamienne statystycznie poprawę mediany przeżywalności ogółem (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Przeżywalność ogółem pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Abiraterone Exeltis lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz otrzymujących analogi LHRH, lub po wcześniejszej orchidektomii

	Abiraterone Exeltis (n=797)	Placebo (n=398)
Pierwotna analiza przeżywalności		
Zgony (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana przeżywalności w miesiącach (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Wartość p ^a Hazard względny ^b (95% CI) ¹	<0,0001 0,646 (0,543; 0,768)	
Zaktualizowana analiza przeżywalności		

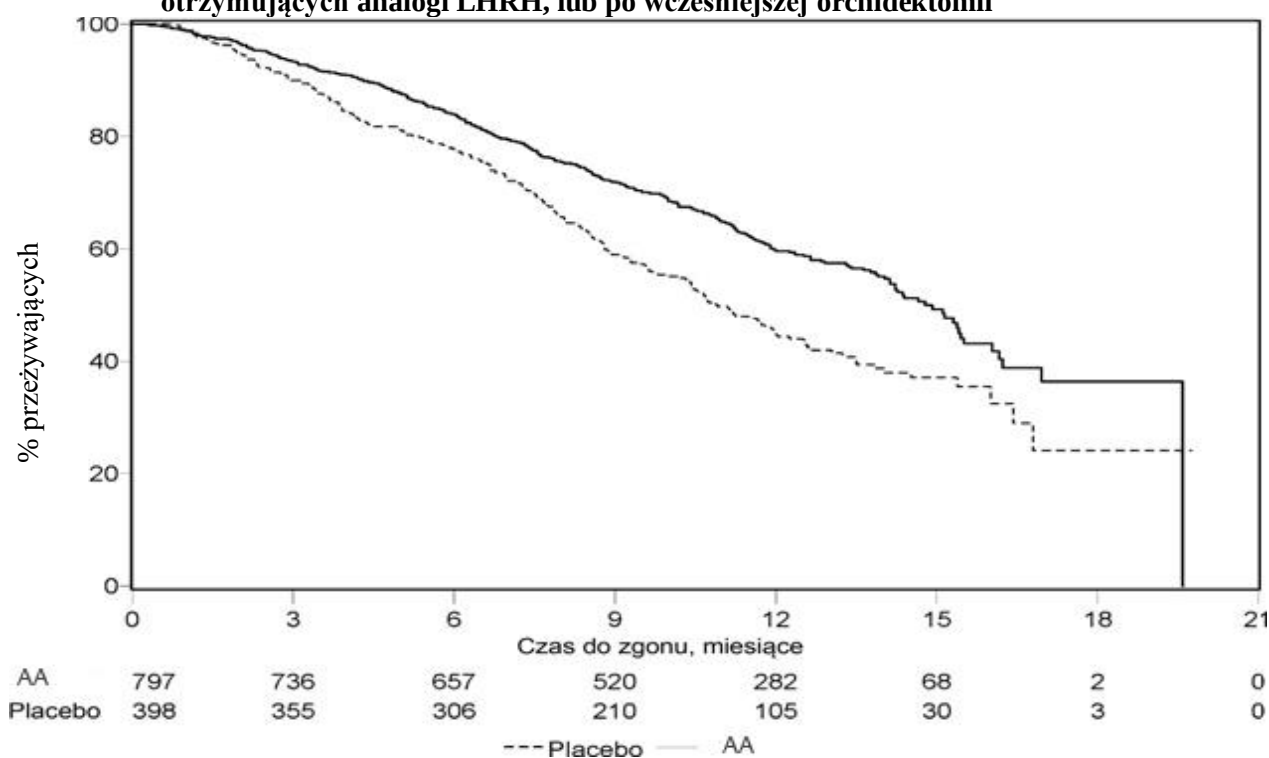
Zgony (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana przeżywalności ogółem w miesiącach (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard względny (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Wartość *p* pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego według punktacji w skali sprawności ECOG (0-1 vs. 2), punktacji bólu (nieobecny vs. obecny), liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs. 2) i rodzaju progresji choroby (tylko PSA vs. radiograficzna).

^b Hazard względny pochodzi ze stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu. Hazard względny < 1 na korzyść produktu leczniczego Abiraterone Exeltis

We wszystkich punktach czasowych oceny po początkowych kilku miesiącach leczenia, odsetek żyjących pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis był większy w porównaniu z odsetkiem pacjentów otrzymujących placebo (patrz Wykres 6)

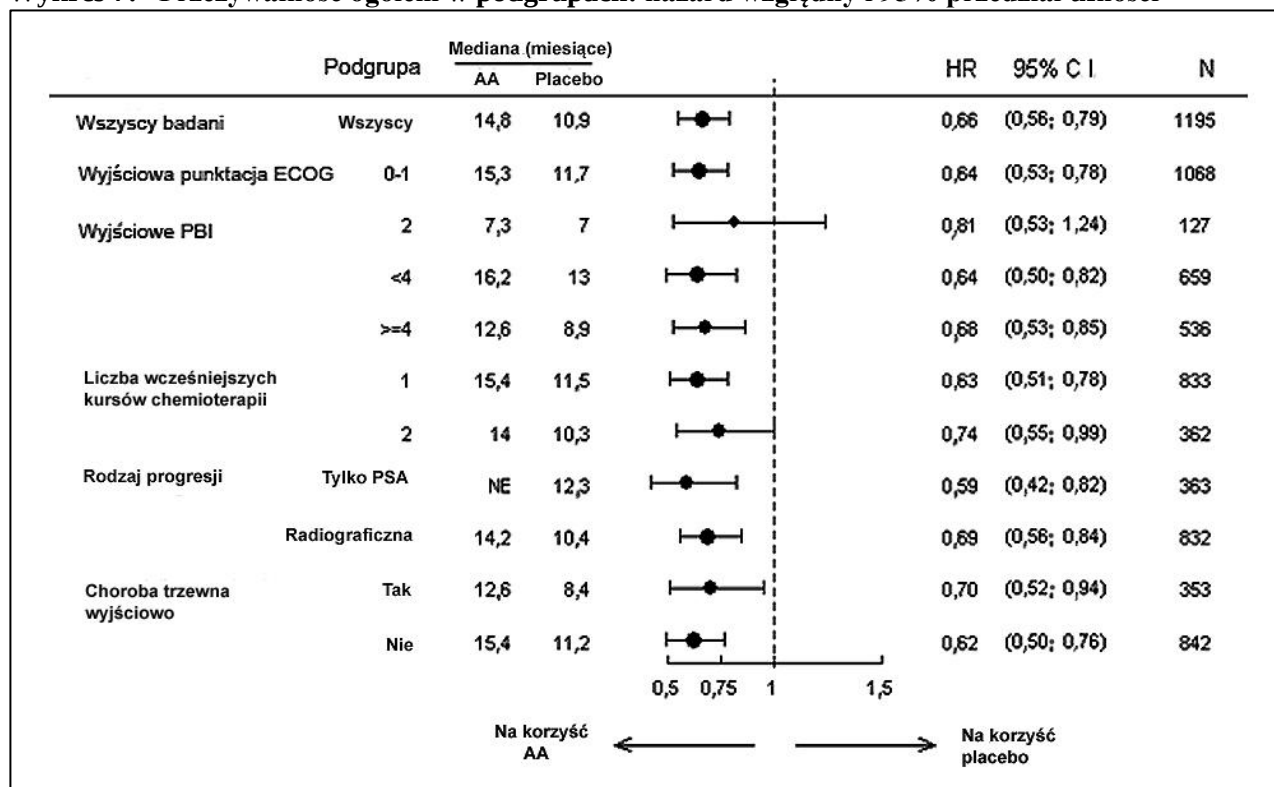
Wykres 6: Krzywe Kaplana-Meiera przeżywalności pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Abiraterone Exeltis lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz otrzymujących analogi LHRH, lub po wcześniejszej orchidektomii



AA = Abiraterone Exeltis

Analizy przeżywalności w podgrupach zgodnie wykazały korzyści z leczenia produktem Abiraterone Exeltis (patrz Wykres 7).

Wykres 7: Przeżywalność ogółem w podgrupach: hazard względny i 95% przedział ufności



AA = Abiraterone Exeltis; BPI = skala bólu; CI = przedział ufności; ECOG = skala sprawności ECOG; HR = hazard względny; NE = brak możliwości oceny

Oprócz zaobserwowanej poprawy przeżywalności ogółem, wszystkie drugorzędowe punkty końcowe badania wskazywały na znamiennej statystycznej korzyść z leczenia produktem Abiraterone Exeltis po dostosowaniu do testów wielokrotnych, w następujący sposób:

Pacjenci leczeni produktem Abiraterone Exeltis mieli znacznie większy całkowity wskaźnik odpowiedzi w zakresie PSA (definiowany jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (38% w porównaniu z 10%, $p < 0,0001$).

Mediana czasu do progresji PSA wyniosła 10,2 miesiąca u pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 6,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediana przeżycia bez progresji radiograficznej wyniosła 5,6 miesiąca u pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis i 3,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Ból

Odsetek pacjentów, u których ból uległ złagodzeniu był znamiennej statystycznie większy w grupie leczonych produktem Abiraterone Exeltis w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (44% vs. 27%, $p = 0,0002$). Osoba odczuwająca złagodzenie bólu została zdefiniowana jako pacjent, u którego w ciągu ostatnich 24 godzin nastąpiło zmniejszenie wskaźnika największego nasilenia bólu (BPI-SF) o co najmniej 30% w porównaniu do wartości wyjściowych bez obserwowanego zwiększenia wskaźnika stosowania leków przeciwbólowych w dwóch kolejnych ocenach w odstępie czterech tygodni. W zakresie łagodzenia bólu analizowano tylko pacjentów z wyjściową wartością wskaźnika bólu ≥ 4 i co najmniej jedną oceną wartości wskaźnika bólu uzyskaną później ($n = 512$).

U mniejszego odsetka pacjentów leczonych produktem Abiraterone Exeltis w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo wystąpiła progresja bólu po 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) i 18 miesiącach (35% vs. 46%). Progresję bólu zdefiniowano jako zwiększenie wskaźnika największego nasilenia bólu (BPI-SF) o $\geq 30\%$ w porównaniu z wartością wyjściową w ciągu ostatnich 24 godzin bez zmniejszenia wskaźnika stosowania leków przeciwbólowych obserwowanego podczas dwóch kolejnych wizyt, lub zwiększenie o $\geq 30\%$ wskaźnika stosowania leków przeciwbólowych obserwowane podczas dwóch kolejnych wizyt. Czas

do progresji bólu w 25. percentylu wynosił 7,4 miesiąca w grupie leczonych produktem Abiraterone Exeltis w porównaniu z 4,7 miesiąca w grupie otrzymujących placebo.

Zdarzenia dotyczące układu szkieletowego

Mniejszy odsetek pacjentów w grupie leczonych produktem Abiraterone Exeltis miał zdarzenia w zakresie układu szkieletowego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo po 6 miesiącach (18% vs. 28%), 12 miesiącach (30% vs. 40%) i 18 miesiącach (35% vs. 40%). Czas do pierwszego zdarzenia w 25. percentylu w zakresie układu szkieletowego był dwukrotnie dłuższy w grupie leczonych produktem Abiraterone Exeltis w porównaniu z grupą kontrolną: 9,9 miesiąca w porównaniu do 4,9 miesiąca. Zdarzenie w zakresie układu szkieletowego zdefiniowano jako patologiczne złamanie, ucisk na rdzeń kręgowy, paliatywne napromienianie kości lub operację kości.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Abiraterone Exeltis we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zaawansowanym raku gruczołu krokowego. (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę abirateronu i abirateronu octanu badano po podaniu abirateronu octanu osobom zdrowym, pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oraz osobom bez raka z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. *In vivo*, abirateronu octan jest szybko przekształcany do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów (patrz punkt 5.1)

Wchłanianie

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

Podawanie abirateronu octanu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo, powoduje zwiększenie średniej ogólnoustrojowej ekspozycji na abirateron w zakresie AUC nawet 10-krotne i nawet 17-krotne w zakresie C_{max} , w zależności od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie produktu Abiraterone Exeltis z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji na lek. W związku z tym produktu Abiraterone Exeltis nie wolno przyjmować z jedzeniem. Lek należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami ludzkiego osocza dla ^{14}C -abirateronu wyniosło 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5630 L, co wskazuje, że abirateron jest w dużym stopniu dystrybuowany do tkanek obwodowych.

Metabolizm

Po doustnym podaniu ^{14}C -abirateronu octanu w kapsułkach, abirateronu octan jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi, w tym sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu głównie w wątrobie. Większość radioaktywności we krwi (około 92%) jest związana z obecnością metabolitów abirateronu. Spośród 15 wykrywanych metabolitów, każdy z 2 głównych metabolitów, abirateronu siarczan i abirateronu N-tlenku siarczan, odpowiada za około 43% całkowitej radioaktywności.

Eliminacja

Średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób. Po podaniu doustnym 1000 mg ^{14}C -abirateronu octanu około 88% radioaktywnej dawki jest wykrywane w kale, a około 5% w moczu. Głównymi związkami obecnymi w kale są niezmieniony abirateronu octan i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę abirateronu octanu zbadano u osób z występującymi wcześniej łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Child-Pugh) oraz u zdrowych osób z grupy kontrolnej. Ekspozycja ogólnoustrojowa na abirateron po podaniu doustnym

pojedynczej dawki 1000 mg zwiększyła się odpowiednio o około 11% i 260% u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu był wydłużony 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 farmakokinetykę abirateronu badano u osób z występującymi wcześniej ciężkimi ($n = 8$) zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) oraz u 8 zdrowych osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyło się o około 600%, a frakcja wolna leku zwiększyła się o 80% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

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

Stosowanie abirateronu octanu należy rozważyć zachowując ostrożność u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści wyraźnie przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkty 4.2 i 4.4). Abirateronu octanu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

W przypadku wystąpienia hepatotoksyczności w trakcie leczenia, konieczne może być wstrzymanie leczenia i dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Porównano farmakokinetykę abirateronu octanu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych stabilnemu schematowi hemodializy i w dobranej grupie kontrolnej osób z prawidłową czynnością nerek. Ekspozycja ogólnoustrojowa na abirateron po pojedynczej dawce 1000 mg podanej doustnie u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie zwiększyła się. Nie ma konieczności zmniejszenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Jednak, nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z rakiem prostaty i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów zaleca się ostrożność.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach toksyczności na zwierzętach stężenie krążącego testosteronu było znacznie zmniejszone. W efekcie zaobserwowano zmniejszenie masy narządów oraz zmiany morfologiczne i (lub) histopatologiczne w narządach rodnych, nadnerczach, przysadce mózgowej i sutkach. Wszystkie zmiany były całkowicie lub częściowo odwracalne. Zmiany w narządach rozrodczych i narządach wrażliwych na androgeny są zgodne z farmakologią abirateronu. Wszystkie zmiany hormonalne związane z leczeniem były odwracalne lub ustępowały po 4-tygodniowym okresie rekonwalescencji.

W badaniach płodności u samców i samic szczurów, abirateronu octan zmniejszał płodność w sposób całkowicie odwracalny w ciągu 4 do 16 tygodni po odstawieniu abirateronu octanu.

W badaniu toksyczności rozwojowej na szczurach, abirateronu octan wpływał na ciążę, w tym powodował zmniejszenie masy płodu i przeżywalności. Zaobserwowano wpływ na zewnętrzne narządy płciowe, jednak octan abirateronu nie był teratogeny.

W tych badaniach wpływu na płodność i toksyczności rozwojowej przeprowadzonych na szczurach wszystkie działania były związane z farmakologicznym działaniem abirateronu.

Poza zmianami w narządach rozrodczych obserwowanymi we wszystkich badaniach toksykologicznych na zwierzętach, dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Abirateronu octan nie wykazał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym szczepie myszy (Tg.rasH2). W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości na szczurach, abirateronu octan zwiększał częstość występowania nowotworów z komórek śródmiąższowych w jądrach. Uważa się, że jest to związane z farmakologicznym działaniem abirateronu i jest to działanie specyficzne dla szczurów. Abirateronu octan nie wykazywał działania rakotwórczego u samic szczurów.

Substancja czynna, abirateron, stanowi zagrożenie dla środowiska wodnego, zwłaszcza dla ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa

Sodu laurylosiarczan

Hypromeloza 2910

Celuloza mikrokrystaliczna (krzemowana)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium. Każde opakowanie zawiera 56 tabletek powlekanych.

Przezroczysty blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium. Każde opakowanie zawiera 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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 NADOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.

ul. Szamocka 8

01-748 Warszawa

e-mail: biuro@exeltis.com

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**