

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Абиратерон Тева 500 mg филмирани таблетки
Abiraterone Teva 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg абиратеронов ацетат (abiraterone acetate), еквивалентни на 446,3 mg абиратерон (abiraterone).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 253,2 mg лактоза и 13,5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълти, елипсовидни филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "A436" от едната страна.

Размери: приблизително 19 mm x 8,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Абиратерон Тева в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за:

- лечение на новодиагностициран високорисков метастатичен чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (мЧХКТП) при възрастни мъже в комбинация с андроген-депривационна терапия (АДТ) (вж. точка 5.1)
- лечение на метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата (мРККП) при възрастни мъже, които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна андроген-депривационна терапия, при които все още няма клинични показания за химиотерапия (вж. точка 5.1).
- лечение на мРККП при възрастни мъже, чието заболяване е прогресирало по време на или след доцетаксел-базирана химиотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се предписва от подходящ медицински специалист.

Дозировка

Препоръчителната доза е 1 000 mg (две таблетки по 500 mg) като единична дневна доза, която не трябва да се приема с храна (вж. по-долу „Начин на приложение“). Приемането на таблетките с храна повишава системната експозиция на абиратерон (вж. точки 4.5 и 5.2).

Дозировка на преднизон или преднизолон

При мЧХКТП, Абиратерон Тева се прилага с 5 mg преднизон или преднизолон дневно.

При мРККП, Абиратерон Тева се прилага с 10 mg преднизон или преднизолон дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Ком Рег. №	20220174
Разрешение №	
РГ МА МР	65047 01-04-2024
Одобрение №	



Медикаментозната кастрация с аналог на хормон, освобождаващ лутеинизиращия хормон (ХОЛХ) трябва да продължи по време на лечението при пациенти, които не са оперативнокастрирани.

Препоръчително проследяване

Серумните трансаминази трябва да се измерват преди началото на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и след това веднъж месечно. Кръвното налягане, серумният калий и задържането на течности трябва да се проследяват ежемесечно. Пациентите със значителен риск за застойна сърдечна недостатъчност, обаче, трябва да се проследяват на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и веднъж месечно след това (вж. точка 4.4).

При пациенти със съществуваща хипокалиемия или такива, развили хипокалиемия по време на лечението с Абиратерон Тева, трябва да се обмисли поддържане на ниво на калий $\geq 4,0$ mM.

При пациенти, развили степен на токсичност ≥ 3 , включително хипертония, хипокалиемия, едем и други неминералкортикоидни токсични ефекти, лечението трябва да бъде прекъснато и да се приложат подходящи медицински мерки. Лечението с Абиратерон Тева не трябва да се възобновява, докато симптомите на токсичност не достигнат степен 1 или изходно ниво.

В случай на пропусната дневна доза от Абиратерон Тева, преднизон или преднизолон, лечението трябва да продължи на следващия ден с обичайната дневна доза.

Хепатотоксичност

При пациенти, развили хепатотоксичност по време на лечението (аланин аминотрансферазата [ALAT] или аспартат аминотрансферазата [ASAT] са увеличени повече от 5 пъти над горната граница на нормата [ULN]), терапията трябва незабавно да се прекрати (вж. точка 4.4). След възстановяване на изходните стойности на чернодробните функционални показатели на пациента, лечението може да се възобнови с понижена доза от 500 mg (една таблетка) веднъж дневно. При пациенти, провеждащи повторно лечение, серумните трансаминази трябва да се проследяват минимум на всеки 2 седмици в продължение на 3 месеца, след което веднъж месечно. Ако хепатотоксичността се повтори при понижена доза от 500 mg дневно, лечението трябва да се прекрати.

Ако пациентите развият тежка хепатотоксичност (увеличение на ALAT или ASAT 20 пъти над ULN) по всяко време на терапията, терапията трябва да се прекрати и пациентите не трябва да се лекуват повторно.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с предшестващо леко чернодробно увреждане, Child-Pugh Клас A.

Доказано е, че при умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас B) системната експозиция на абиратеронов се увеличава около четири пъти, след еднократни перорални дози от 1 000 mg абиратеронов ацетат (вж. точка 5.2). Няма данни за клиничната безопасност и ефикасност на многократни дози абиратеронов ацетат, прилагани при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас B или C). Коригирането на дозата не може да бъде предвидено. Използването на Абиратерон Тева трябва внимателно да се оценява при пациенти с умерено чернодробно увреждане, при които ползата категорично трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 5.2). Абиратерон Тева не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Липсва, обаче, клиничен опит при пациенти с рак на простатата и тежко бъбречно увреждане. При тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Абиратерон Тева при педиатричната популация.



Начин на приложение

Абиратерон Тева е предназначен за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат като единична доза веднъж дневно на гладно. Абиратерон Тева трябва да се приема поне два часа след хранене, а храна не трябва да се консумира поне един час след прием на Абиратерон Тева. Таблетките Абиратерон Тева трябва да се гълтат цели с вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Жени, които са бременни или е възможно да са бременни (вж. точка 4.6)
- Тежко чернодробно увреждане [Child-Pugh Клас С (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2)].
- Абиратерон Тева с преднизон или преднизолон е противопоказан в комбинация с Ra-223.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипертония, хипокалиемия, задържане на течности и сърдечна недостатъчност поради излишък на минералкортикоиди

Абиратерон Тева може да предизвика хипертония, хипокалиемия и задържане на течности (вж. точка 4.8) като следствие от повишените нива на минералкортикоидите в резултат на инхибирането на CYP17 (вж. точка 5.1). Едновременното приложение на кортикостероид потиска стимулирането на адренкортикотропния хормон (Adrenocorticotrophic hormone, АСТН), което води до намаляване на честотата и тежестта на тези нежелани реакции. Необходимо е повишено внимание при лечението на пациенти, чиито основни заболявания може да бъдат влошени при повишаване на кръвното налягане, хипокалиемия (например приемащи сърдечни гликозиди) или задържане на течности (например пациенти със сърдечна недостатъчност, тежка или нестабилна стенокардия, наскоро прекаран инфаркт на миокарда или вентрикуларна аритмия и пациенти с тежко бъбречно увреждане).

Абиратерон Тева трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово заболяване. Проучванията Фаза III проведени с абиратеронов ацетат изключват пациенти с неконтролирана хипертония, клинично значимо сърдечно заболяване, доказано като миокарден инфаркт или случаи на артериална тромбоза през последните 6 месеца, тежка или нестабилна стенокардия, или сърдечна недостатъчност Клас III или IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) (проучване 301) или сърдечна недостатъчност Клас II до Клас IV (проучвания 3011 и 302), или измерена фракция на изтласкване < 50%. В проучвания 3011 и 302 са изключени пациенти с предсърдно мъждене или друга сърдечна аритмия, изискваща лечение. Безопасността при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) < 50% или сърдечна недостатъчност Клас III или Клас IV по NYHA (в проучване 301) или сърдечна недостатъчност Клас II до Клас IV по NYHA (в проучвания 3011 и 302) не е установена (вж. точки 4.8 и 5.1).

Преди лечение на пациенти със значителен риск за застойна сърдечна недостатъчност (напр. анамнеза за сърдечна недостатъчност, неконтролирана хипертония или сърдечни събития като например исхемична болест на сърцето), трябва да се обмисли получаването на оценка на функцията на сърцето (напр. ехокардиография). Преди лечение с Абиратерон Тева сърдечната недостатъчност трябва да се лекува и сърдечната дейност да се оптимизира. Хипертонията, хипокалиемията и задържането на течности трябва да се коригират и контролират. По време на лечението кръвното налягане, серумният калий, задържането на течности (покачване на теглото, периферен оток), и други признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност трябва да се проследяват на всеки 2 седмици за 3 месеца, след това веднъж месечно и отклоненията да се коригират. Наблюдава се удължаване на QT интервала при пациенти, страдащи от хипокалиемия, свързана с лечението с абиратеронов ацетат. Трябва да се направи оценка на сърдечната дейност, когато е клинично показано, да се определи адекватна терапия и да се обмисли прекратяване на това лечение в случай на клинично значимо отслабване на сърдечната дейност (вж. точка 4.2).

Хепатотоксичност и чернодробно увреждане

В контролирани клинични проучвания се наблюдава изразено повишение на чернодробните ензими



което води до прекратяване на лечението или модифициране дозата (вж. точка 4.8). Нивата на серумните трансаминази трябва да се измерят преди началото на лечението, на всеки 2 седмици през първите 3 месеца от лечението, и след това веднъж месечно. Ако се развият клинични симптоми или признаци, показващи хепатотоксичност, серумните трансаминази трябва да се измерят незабавно. Ако в даден момент ALAT или ASAT се увеличат повече от 5 пъти над ULN, лечението трябва незабавно да се прекъсне, а чернодробната функция трябва да се проследява стриктно. Лечението се подновява само след възстановяване на изходните стойности на чернодробните функционални показатели на пациента и с понижена доза (вж. точка 4.2).

В случай че пациентите развият тежка хепатотоксичност (увеличение на ALAT или ASAT 20 пъти над ULN) по всяко време на терапията, терапията трябва да се прекрати и пациентите не трябва да се лекуват повторно.

Пациенти с активен или симптоматичен вирусен хепатит са изключени от клиничните проучвания; поради тази причина липсват данни за употребата на абиратеронов ацетат при тази популация.

Няма данни за клиничната безопасност и ефикасност при многократни дози абиратеронов ацетат, когато се прилага при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child- Pugh клас B или C). Използването на Абиратерон Тева трябва внимателно да се оценява при пациенти с умерено чернодробно увреждане, при които ползата категорично трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 5.2). Абиратерон Тева не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Има редки постмаркетингови съобщения за остра чернодробна недостатъчност и фулминантен хепатит, някои с летален изход (вж. точка 4.8).

Спиране на приема на кортикостероиди и мерки при стресови ситуации

Препоръчва се повишено внимание и проследяване за адренокортикална недостатъчност, в случай че на пациентите е спрял приемът на преднизон или преднизолон. Ако приемът на Абиратерон Тева продължи след спирането на кортикостероидите, пациентите трябва да се наблюдават за поява на симптоми на минералкортикоиден излишък (вж. информацията по-горе).

При пациенти на преднизон или преднизолон, които са подложени на необичаен стрес, е показано повишаване на дозата на кортикостероидите преди, по време на и след стресовата ситуация.

Костна плътност

Намаляване на костната плътност може да се появи при мъже с метастатичен напреднал карцином на простатата. Използването на Абиратерон Тева в комбинация с глюкокортикоиди може да увеличи този ефект.

Предишна употреба на кетоконазол

По-ниска степен на отговор може да се очаква при пациенти, лекувани преди това с кетоконазол за карцином на простатата.

Хипергликемия

Приложението на глюкокортикоиди може да повиши хипергликемията, затова нивото на кръвната захар трябва често да се проследява при пациенти с диабет.

Хипогликемия

Съобщавани са случаи на хипогликемия, когато абиратеронов ацетат плюс преднизон/преднизолон се прилагат при пациенти със съществуващ диабет, които приемат пиоглитазон или репаглинид (вж. точка 4.5); следователно, кръвната захар трябва да се наблюдава при пациенти с диабет.

Употреба при химиотерапия

Безопасността и ефикасността на едновременното приложение на абиратеронов ацетат с цитотоксична химиотерапия не са установени (вж. точка 5.1).



Потенциални рискове

Анемия и сексуална дисфункция може да се появят при мъже с метастатичен карцином на простатата, включително при тези, които са подложени на лечение с Абиратерон Тева.

Ефекти върху скелетната мускулатура

При пациенти, лекувани с Абиратерон Тева са съобщавани случаи на миопатия и рабдомиолиза. В повечето случаи те са се развили в рамките на първите 6 месеца от лечението и са отшумели след преустановяване приема на абиратеронов ацетат. При пациенти, които се лекуват едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с миопатия/рабдомиолиза се препоръчва повишено внимание.

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Приложението на силни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва по време на лечението, освен ако няма друга терапевтична алтернатива, поради риск от намалена експозиция на абиратерон (вж. точка 4.5).

Комбиниране на абиратерон и преднизон/преднизолон с Ra-223

Лечението с абиратерон и преднизон/преднизолон в комбинация с Ra-223 е противопоказано (вж. точка 4.3) поради повишен риск от фрактури и тенденция към повишена смъртност при пациенти с карцином на простатата, които са асимптоматични или с леки симптоми, както е наблюдавано в клиничните изпитвания.

Препоръчва се последващото лечение с Ra-223 да не започва поне 5 дни след последното приложение на Абиратерон Тева в комбинация с преднизон/преднизолон.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на храната върху абиратеронов

Приложението с храна значително повишава абсорбцията на абиратеронов. Ефикасността и безопасността, когато се приема с храна, не са установени, поради което този лекарствен продукт не трябва да се приема с храна (вж. точки 4.2 и 5.2).

Взаимодействия с други лекарствени продукти

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят експозициите на абиратеронов

В клинично фармакокинетично проучване за взаимодействие при здрави доброволци, лекувани преди това със силния индуктор на CYP3A4 рифампицин 600 mg дневно в продължение на 6 дни, последвано от единична доза абиратеронов ацетат 1 000 mg, средната плазмена AUC_∞ на абиратерон се е понижила с 55%.

Приложението на силни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) по време на лечението трябва да се избягва, освен ако няма терапевтична алтернатива.

В отделно клинично проучване на фармакокинетични взаимодействия, проведено при здрави доброволци, едновременно приложение на кетоназол, силен инхибитор на CYP3A4, не е оказало клинично значим ефект върху фармакокинетиката на абиратерон.



Потенциал на абиратерон да повлияе експозициите на други лекарствени продукти

Абиратерон е инхибитор на чернодробните лекарство-метаболизиращи ензими CYP2D6 и CYP2C8. В проучване на ефектите на абиратеронов ацетат (в комбинация с преднизон) върху единична доза от CYP2D6 субстрата декстрометорфан, системната експозиция (AUC) на декстрометорфан се повишава приблизително 2,9 пъти. AUC₂₄ на декстрометорфан - активния метаболит на декстрометорфан се повишава приблизително с 33%.

Препоръчва се повишено внимание, когато се прилага с лекарствени продукти, които се активират или метаболизират от CYP2D6 и по-специално лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс. Трябва да се обмисли понижаване на дозата на лекарствата с тесен терапевтичен индекс, метаболизирани от CYP2D6. Примери за лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6, включват метопролол, пропранолол, дезипрамин, венлафаксин, халоперидол, рисперидон, пропafenон, флекаинид, кодеин, оксикодон и трамадол (последните три лекарствени продукта се нуждаят от CYP2D6 за образуване на активните им обезболяващи метаболити).

В проучване с CYP2C8 на лекарствени взаимодействия при здрави индивиди, AUC на пиоглитазон е повишена с 46%, а AUC на M-III и M-IV (активните метаболити на пиоглитазон) е понижена с по 10%, когато пиоглитазон се прилага заедно с единична доза 1 000 mg абиратеронов ацетат. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на токсичност, свързана със субстрат на CYP2C8 с тесен терапевтичен индекс, ако се използват едновременно. Примери за лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C8, включват пиоглитазон и репаглинид (вж. точка 4.4).

In vitro е доказано, че основните метаболити абиратеронов сулфат и N-оксид абиратеронов сулфат инхибират транспортера на чернодробното захващане OATP1B1 и като следствие могат да се повишат концентрациите на лекарствените продукти, които се елиминират чрез OATP1B1. Няма налични клинични данни, потвърждаващи взаимодействието, основаващо се на транспортера.

Приложение с продукти, за които е известно, че удължават QT интервала

Тъй като лечението с андроген-депривационна терапия може да удължи QT интервала, се препоръчва повишено внимание при приложение на Абиратерон Тева с лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, или лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes, като например клас IA (т.е. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н.

Приложение със спиронолактон

Спиронолактон се свързва с андрогенните рецептори и може да повиши нивата на простатно-специфичния антиген (Prostate specific antigen, PSA). Приложение с Абиратерон Тева не се препоръчва (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Няма данни за употребата на абиратеронов ацетат при бременни жени и този лекарствен продукт не е предназначен за употреба при жени с детероден потенциал.

Контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали абиратерон или неговите метаболити присъстват в семенната течност. Употребата на презерватив е задължителна, ако пациентът има сексуален контакт с бременна жена. Ако пациентът има сексуален контакт с жена с детероден потенциал, презервативът е задължителен заедно с още един ефективен метод за контрацепция. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Бременност

Абиратерон Тева не се употребява при жени и е противопоказан при жени, които са бременни или планират бременност (вж. точки 4.3 и 5.3).



Кърмене

Абиратерон Тева не е предназначен за употреба при жени.

Фертилитет

Абиратеронов ацетат повлиява фертилитета при мъжки и женски плъхове, но тези ефекти са напълно обратими (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Абиратерон Тева не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При анализ на нежеланите реакции в комбинирани проучвания Фаза III с абиратеронов ацетат нежеланите реакции, наблюдавани при $\geq 10\%$ от пациентите са периферен оток, хипокалиемия, хипертония, инфекция на пикочните пътища и повишена стойност на аланин аминотрансферазата и/или повишена стойност на аспартат аминотрансферазата. Други важни нежелани реакции включват сърдечни нарушения, хепатотоксичност, фрактури и алергичен алвеолит.

Абиратеронов ацетат може да предизвика хипертония, хипокалиемия и задържане на течности като фармакодинамично следствие от неговия механизъм на действие. В проучвания Фаза III очакваните минералкортикоидни нежелани реакции са наблюдавани по-често при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо: хипокалиемия – 18% срещу 8%, хипертония 22% срещу 16% и респективно, задържане на течности (периферен оток) 23% срещу 17%. При пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат, спрямо пациенти, лекувани с плацебо, са наблюдавани: СТСАЕ (версия 4.0) степени 3 и 4 хипокалиемия при 6% спрямо 1%, Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ) (версия 4.0) степени 3 и 4 хипертония при 7% спрямо 5% и степени 3 и 4 задържане на течности (периферен оток) съответно при 1% спрямо 1% от пациентите. Като цяло минералкортикоидните реакции могат да се овладяват успешно с лекарства. Едновременно приложение на кортикостероиди води до намаляване на честотата и степента на тези нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

В проучвания при пациенти с напреднал метастатичен карцином на простатата, лекувани с ХОЛХ или лекувани преди това с орхиектомия абиратеронов ацетат се прилага в доза от 1 000 mg дневно в комбинация с ниска доза преднизон или преднизолон (или 5 или 10 mg дневно в зависимост от показанията).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, са представени по-долу по категория честота. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	Нежелана реакция и честота
Инфекции и инфестации	много често: инфекция на пикочните пътища често: сепсис
Нарушения на имунната система	с неизвестна честота: анафилактични реакции
Нарушения на ендокринната система	нечесто: надбъбречна недостатъчност
Нарушения на метаболизма и храненето	много често: хипокалиемия често: хипертриглицеридемия
Сърдечни нарушения	често: сърдечна недостатъчност*, стенокардия, предсърдно мъждене, тахикардия нечесто: други аритмии с неизвестна честота: миокарден инфаркт, удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
Съдови нарушения	много често: хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	редки: алергичен алвеолит ^a
Стомашно-чревни нарушения	много често: диария често: диспепсия
Хепатобилиарни нарушения	много често: повишени стойности на аланин аминотрансферазата и/или повишени стойности на аспартат аминотрансферазата ^b редки: фулминантен хепатит, остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	често: обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	нечесто: миопатия, рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	често: хематурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	много често: периферен оток
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	често: фрактури **

* Сърдечната недостатъчност също включва и застойна сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция и намалена фракция на изтласкване

** Фрактури включва остеопороза и всички фрактури с изключение на патологични фрактури

^a Спонтанни съобщения от постмаркетинговия опит

^b Повишени стойности на аланин аминотрансферазата и/или повишени стойности на аспартат аминотрансферазата включва увеличение на ALAT, увеличение на ASAT и абнормна чернодробна функция

Следните нежелани реакции СТСАЕ (версия 4.0) степен 3 се наблюдават при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат: хипокалиемия 5%; инфекция на пикочните пътища 2%; повишени стойности на аланин аминотрансферазата и/или повишени стойности на аспартат аминотрансферазата 4%; хипертония 6%; фрактури 2%, периферен оток, сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене – всяка 1%. Хипертриглицеридемия СТСАЕ (версия 4.0) степен 3 и стенокардия се наблюдават при < 1% от пациентите. Инфекция на пикочните пътища СТСАЕ (версия 4.0) степен 4, повишени стойности на аланин аминотрансферазата и/или повишени стойности на аспартат аминотрансферазата, хипокалиемия, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене и фрактури се наблюдават при <1% от пациентите.

По-висока честота на случаите на хипертония и хипокалиемия се наблюдава при популацията от пациенти, чувствителни към хормонална терапия (проучване 3011). Хипертония се наблюдава при 36,7% от популацията пациенти, чувствителни към хормонална терапия (проучване 3011) в сравнение с 11,8% и 20,2% в проучвания 301 и 302. Хипокалиемия се наблюдава при 20,2% от пациентите, чувствителни към хормонална терапия (проучване 3011) в сравнение с 11,8% и 20,2% в проучвания 301 и 302.



популацията пациенти, чувствителни към хормонална терапия (проучване 3011) в сравнение с 19,2% и 14,9% в проучвания 301 и 302.

Честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции са по-високи при подгрупите от пациенти с изходен скор 2 за функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), както и при пациенти в старческа възраст (≥ 75 years).

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечно-съдови реакции

В трите проучвания Фаза III се изключват пациенти с неконтролирана хипертония, клинично значимо сърдечно заболяване, проявено като инфаркт на миокарда или случаи на артериална тромбоза през последните 6 месеца, тежка или нестабилна стенокардия, или сърдечна недостатъчност Клас III или IV по NYHA (проучване 301) или сърдечна недостатъчност Клас II до Клас IV (проучвания 3011 и 302), или измерена фракция на изтласкване $< 50\%$. Всички включени пациенти (лекувани с активното вещество и с плацебо) са лекувани едновременно с андроген-депривационна терапия, главно с приложение на ХОЛХ аналози, която е свързана с диабет, инфаркт на миокарда, мозъчносъдов инцидент и внезапна сърдечна смърт. Честотата на сърдечно-съдовите нежелани реакции в проучвания Фаза III при пациенти, приемащи абиратеронов ацетат спрямо пациенти, приемащи плацебо, е, както следва: предсърдно мъждене 2,6% спрямо 2,0%, тахикардия 1,9% спрямо 1,0%, ангина пекторис 1,7% спрямо 0,8%, сърдечна недостатъчност 0,7% спрямо 0,2% и аритмия 0,7% спрямо 0,5%.

Хепатотоксичност

Хепатотоксичност, с повишени стойности на ALAT, ASAT и общ билирубин, се съобщава при пациенти лекувани с абиратеронов ацетат. От клиничните проучвания Фаза III хепатотоксичност степени 3 и 4 (например увеличение на ALAT или ASAT > 5 пъти над ULN или увеличение на билирубина $> 1,5$ пъти над ULN) се съобщава при около 6% от пациентите, приемали абиратеронов ацетат, обикновено през първите 3 месеца след началото на лечението. В проучване 3011 хепатотоксичност степен 3 или 4 се наблюдава при 8,4% от пациентите, лекувани със абиратеронов ацетат. Десет от пациентите, които са приемали абиратеронов ацетат, са преустановили участието си в проучването поради хепатотоксичност; двама са получили хепатотоксичност степен 2, шестима – хепатотоксичност степен 3 и двама – хепатотоксичност степен 4. В проучване 3011 няма смъртни случаи на пациенти вследствие на хепатотоксичност. В клиничните проучвания фаза III увеличение на стойностите на чернодробните функционални показатели е по-вероятно да се наблюдава при пациенти с повишени изходни стойности на ALAT или ASAT, отколкото при такива с нормални изходни стойности. Когато се наблюдава увеличение на ALAT или ASAT > 5 пъти над ULN или на билирубин > 3 пъти над ULN, приемът на абиратеронов ацетат временно се прекъсва или се прекратява. В два случая е настъпило изразено увеличение на стойностите на чернодробните функционални показатели (вж. точка 4.4). При тези двама пациенти с нормална изходна чернодробна функция се наблюдава увеличение на ALAT и ASAT с 15 до 40 пъти над ULN и увеличение на билирубина с 2 до 6 пъти над ULN. След спиране на лечението, чернодробните функционални показатели са се нормализирали и при двамата пациенти, а единият от тях е подложен на повторно лечение с абиратеронов ацетат без ново повишаване на стойностите. В проучване 302 повишаване на стойностите на ALAT и ASAT степен 3 и 4 се наблюдава при 35 (6,5%) пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат. Повишените стойности на аминотрансферазата са се възстановили до нормата при всички пациенти с изключение на трима (двама с нови многобройни чернодробни метастази и 1 с повишени стойности на ASAT близо 3 седмици след последната доза абиратеронов ацетат). В клинични проучвания Фаза III за преустановяване на лечението в резултат на повишени стойности на ALAT и ASAT или абнормна чернодробна функция се съобщава при 1,1% от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат и при 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо; не се съобщават смъртни случаи в резултат на хепатотоксичност.

В клинични проучвания рискът от хепатотоксичност е намален с изключването от участие на пациенти с хепатит на изходно ниво или абнормни стойности на функционалните чернодробни показатели. В проучване 3011 пациентите с изходни стойности на ALAT и ASAT $> 2,5$ пъти над горната граница на нормата (ULN), билирубин $> 1,5$ пъти над ULN или тези с активен или симптоматичен вирусен хепатит или хронично чернодробно заболяване, асцит или нарушения



кръвосъсирването вследствие на чернодробна дисфункция са изключени от участие. В проучване 301, са изключени пациенти с изходни стойности на ALAT и ASAT $\geq 2,5$ пъти над ULN при отсъствие на чернодробни метастази, или > 5 пъти над ULN при наличие на чернодробни метастази. В проучване 302 не се допускат пациенти с чернодробни метастази, а тези с изходни стойности на ALAT и ASAT $\geq 2,5$ пъти над ULN са изключени. Абнормните стойности на чернодробните функционални показатели, проявили се при пациенти, участващи в клинични проучвания, са били строго контролирани, като се е изисквало прекъсване на лечението и се е допускало повторно лечение само след като чернодробните функционални показатели при пациентите се възстановят до изходните (вж. точка 4.2).

Пациенти с увеличение на ALAT или ASAT с > 20 пъти над ULN не са лекувани повторно.

Безопасността на повторното лечение при тези пациенти не е известна и не е изяснен механизмът на хепатотоксичност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Данните за предозиране на абиратеронов ацетат при хора са ограничени.

Няма специфичен антидот. В случай на предозиране приложението трябва временно да се прекъсне и да се предприемат обичайните поддържащи мерки, включващи проследяване за аритмии, хипокалиемия и за признаци и симптоми на задържане на течности. Чернодробната функция също трябва да се оценява.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ендокринна терапия, други хормонални антагонисти и сродни средства, АТС код: L02BX03

Механизъм на действие

Абиратеронов ацетат се превръща *in vivo* в абиратерон – инхибитор на андрогенната биосинтеза. Конкретно абиратерон инхибира селективно действието на ензима 17 α -хидроксилаза/C17,20-лиаза (CYP17). Този ензим се експресира в и е необходим за андрогенната биосинтеза в тестикуларната, надбъбречната и простатната туморна тъкан. CYP17 катализира превръщането на прегненолон и прогестерон в прекурсори на тестостерон, съответно в дехидроепиандростерон (ДХЕА) и андростендион чрез 17 α -хидроксилиране и разцепване на C17,20 връзката. Инхибирането на CYP17 също води до засилено производство на минералкортикоиди от надбъбречните жлези (вж. точка 4.4).

Андроген-чувствителният простатен карцином отговаря на лечение, което намалява нивата на андрогените. Андроген-депривационните терапии, като лечение с ХОЛХ аналози или орхиектомия, намаляват производството на андрогени в тестисите, но не засягат тяхното производство от надбъбречните жлези или в тумора. Лечението с абиратеронов ацетат намалява серумния тестостерон до неоткриваеми нива (при използване на предлаганите на пазара готовитестове), когато се прилага едновременно с ХОЛХ аналози (или орхиектомия).

Фармакодинамични ефекти

Абиратеронов ацетат понижава серумния тестостерон и други андрогени до нива, по-ниски от постигнатите с прилагане на ХОЛХ аналози самостоятелно или при орхиектомия. Това е резултат от селективното инхибиране на ензим CYP17, необходим за андрогенната биосинтеза. PSA служебно



биомаркер при пациенти с карцином на простатата. В клинично проучване Фаза III при пациенти, показали неуспех към предходна химиотерапия с таксани, 38% от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, срещу 10% от пациентите, лекувани с плацебо, са показали минимум 50% спад спрямо изходните нива на PSA.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността е установена в три рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови, клинични проучвания Фаза III (проучвания 3011, 302 и 301) при пациенти с мЧХТКП и мРККП. Проучване 3011 включва пациенти с новодиагностициран мЧХТКП (в рамките на 3 месеца след рандомизирането), които имат високорискови прогностични фактори. Високорисковата прогноза се определя като наличие на минимум 2 от следните 3 рискови фактора: (1) скор по Gleason ≥ 8 ; (2) наличие на 3 или повече лезии при сканиране на костите; (3) наличие на измерими висцерални (с изключение на заболяване на лимфните възли) метастази. В активното рамо абиратеронов ацетат се прилага в доза 1 000 mg дневно в комбинация с ниска доза преднизон 5 mg веднъж дневно в допълнение към АДТ (агонист на ХОЛХ или орхиектомия), което е стандартното лечение. Пациентите в контролното рамо получават АДТ и плацебо както за абиратеронов ацетат, така и за преднизон. В проучване 302 са включени пациенти, които не са лекувани с доцетаксел, а в проучване 301 – пациенти, преминали предходно лечение с доцетаксел.

Пациентите са приемали ХОЛХ аналог или са преминали лечение с орхиектомия. В групата на активно лечение абиратеронов ацетат се прилага в доза от 1 000 mg дневно в комбинация с ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно. Контролните пациенти получават плацебо и ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно.

Промените в серумните концентрации на PSA не винаги говорят за клинични ползи. Затова и във всички проучвания се препоръчва пациентите да останат на лечението, провеждани по проучването, до постигане на критериите за преустановяване, посочени по-долу за всяко проучване.

В нито едно от проучванията прилагането на спиронолактон не е разрешено, тъй като спиронолактон се свързва с андрогенните рецептори и може да повиши нивата на PSA.

Проучване 3011 (пациенти с новодиагностициран високорисков мЧХТКП)

В проучване 3011 (n=1199) медианата на възрастта на включените пациенти е 67 години. Броят на пациентите, лекувани с абиратерон по расова група е бели 832 (69,4%), азиатци 247 (20,5%), чернокожи или афроамериканци 25 (2,1%), други 80 (6,7%), неизвестна/не се съобщава 13 (1,1%) и американски индианци или коренно население на Аляска (0,3%). Скорът за функционално състояние по ECOG е 0 или 1 при 97% от пациентите. Пациентите с установени метастази в мозъка, неконтролирана хипертония, сериозно сърдечно заболяване или сърдечна недостатъчност клас II по NYHA са изключени. Пациентите, които са лекувани с предшествваща фармакотерапия, лъчелечение или операция за метастатичен рак на простатата са изключени, с изключение на до 3 месеца АДТ или 1 курс палиативно облъчване или хирургична терапия за лечение на симптоми, произтичащи от метастази. Съвместните първични крайни точки за ефикасност са обща преживяемост (Overall survival, OS) и преживяемост без рентгенографска прогресия (ПБРП). Медианата на изходния скор за болка, измерен с помощта на съкратена форма на Кратък въпросник за болката (Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF), е 2,0 както в групата на активно лечение, така и в групата на плацебо. Освен чрез измерителите на съвместните първични крайни точки ползата е оценена и с помощта на времето до събитие, свързано с костната система (СКС), времето до последваща терапия за простатен карцином, времето до започване на химиотерапия, времето до прогресия на болката и времето до прогресия на PSA. Лечението продължава до прогресия на заболяването, оттегляне на съгласието за участие, появата на неприемлива токсичност или смърт.

Преживяемостта без рентгенографска прогресия се определя като времето от рандомизирането до появата на рентгенографска прогресия или смърт по каквато и да е причина.

Рентгенографската прогресия включва прогресия, установена чрез сканиране на костите (съгласно изменените критерии на работната група за простатен карцином 2 (Prostate Cancer Working Group 2, PCWG2)) или прогресия на мекотъканните лезии, установена с помощта на КТ или ЯМР (съгласно критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)).



Наблюдавана е значима разлика в ПБРП между терапевтичните групи (вж. таблица 2 и фигура 1).

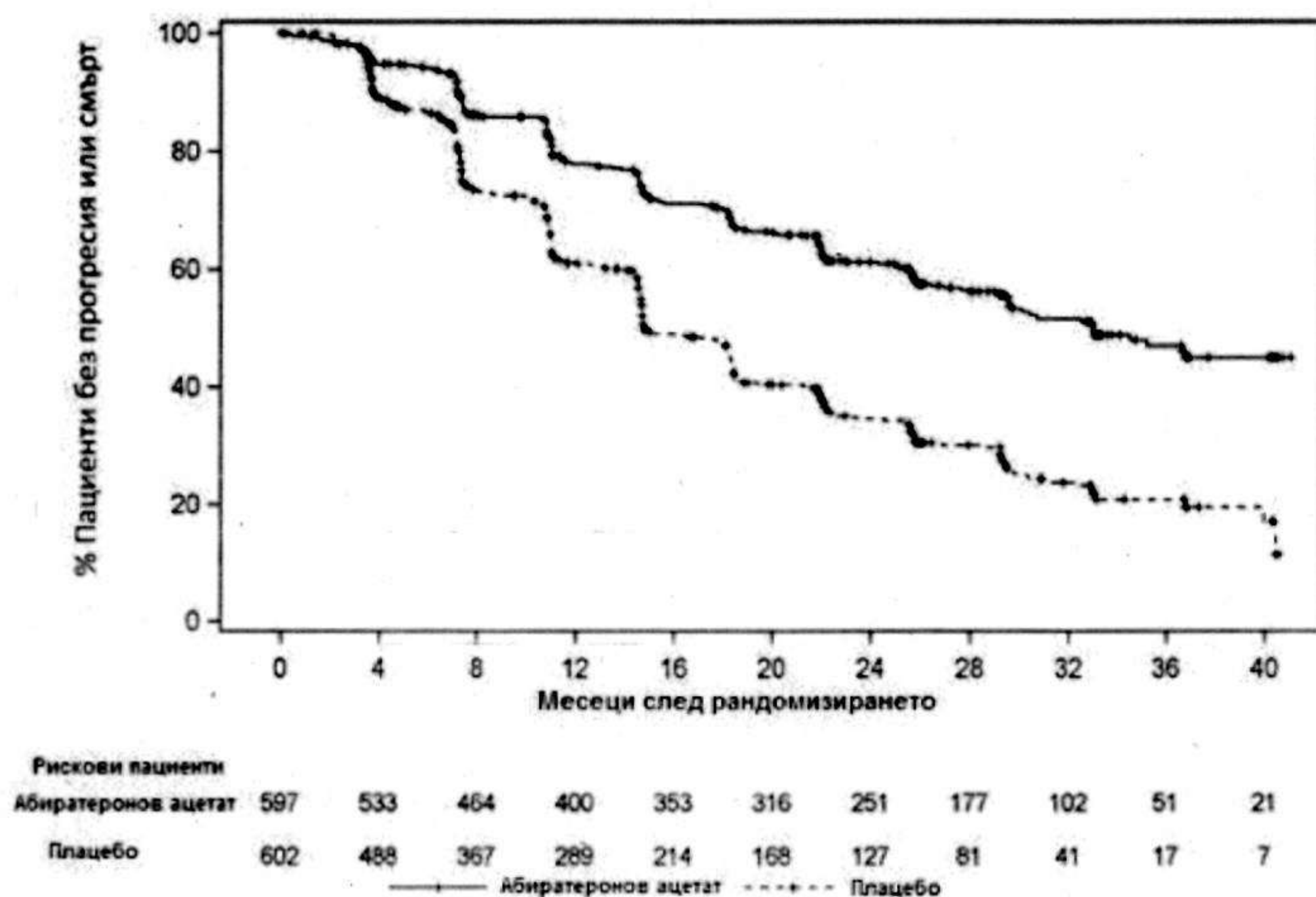
Таблица 2: Преживяемост без рентгенографска прогресия – стратифициран анализ; Intent-to-treat популация (проучване PCR3011)		
	АА-Р	Плацебо
Рандомизирани пациенти	597	602
Със събитие	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Цензурирани	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Време до събитие (месеци)		
Медиана (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Диапазон	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
р-стойност ^a	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Бележка: +=цензурирано наблюдение, NE=не може да бъде изчислено. Случаите на рентгенографска прогресия и смърт се считат за определящи ПБРП събитията. АА-Р=пациенти, приемали абиратеронов ацетат и преднизон.

^a р-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по ECOG скор за функционално състояние (0/1 или 2) и висцерални лезии (липса или наличие).

^b Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален рисков модел. Коефициент на риск <1 е в полза на АА-Р.

Фигура 1: Криви на Каплан-Майер за преживяемост без рентгенографска прогресия; Intent-to-treat популация (проучване PCR3011)



Наблюдава се статистически значимо подобрение на общата преживяемост (OS) в полза на АА-Р плюс АДТ с 34% понижение на риска от смърт в сравнение с плацебо плюс АДТ (HR=0,66; 95% CI: 0,56, 0,78; p<0,0001) (вж. Таблица 3 и фигура 2).

Table 3: Обща преживяемост на пациенти лекувани или със абиратеронов ацетат или с плацебо впроучване PCR3011 (Intent-to-Treat анализ)

Обща преживяемост	Абиратеронов ацетат с преднизон (N=597)	Плацебо (N=602)
-------------------	---	-----------------



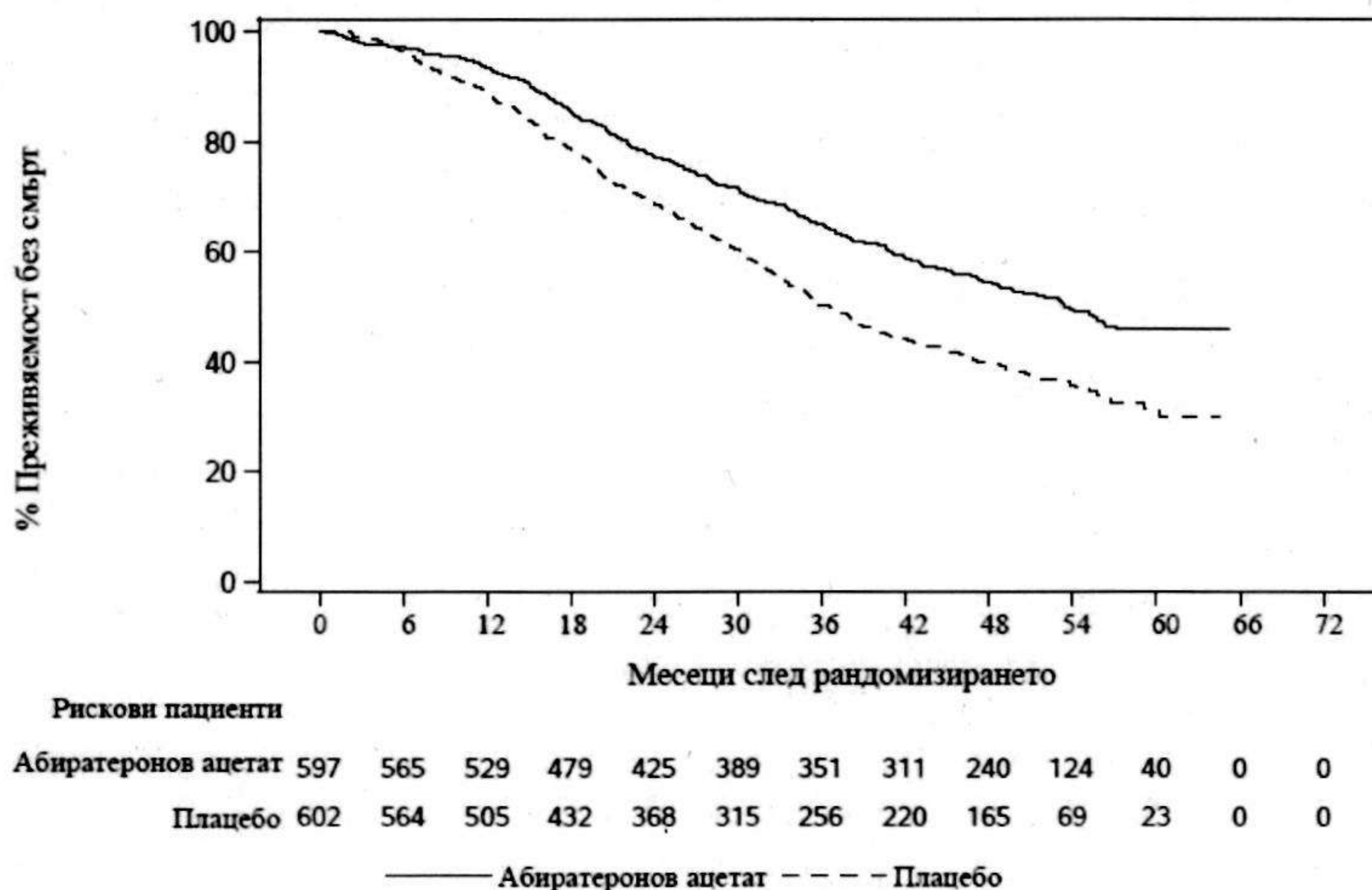
Смърт (%)	275 (46%)	343 (57%)
Медиана на преживяемостта (месеци)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Коефициент на риск (95% CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE=не може да бъде изчислено

¹ Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален рисков модел на рисковете.

Коефициент на риск <1 е в полза на абиратеронов ацетат с преднизон.

Фигура 2: Криви на Каплан-Майер за обща преживяемост; Intent-to-treat популация (анализ на проучване PCR3011)



Анализите на подгрупите неизменно са в полза на лечението с абиратеронов ацетат. Ефектът от лечението с АА-Р върху ПБРП и OS в предварително определените подгрупи е благоприятен и съвместим с общата популация в проучването, с изключение на подгрупата с ECOG скор 2, където не се наблюдава тенденция към полза, но малкият размер на извадката (n=40) ограничава извличането на значимо заключение.

В допълнение към наблюдаваното подобрене на общата преживяемост и ПБРП е демонстрирана полза от лечението с абиратеронов ацетат спрямо плацебо при всички проспективно определени измерители на вторичните крайни точки.

Проучване 302 (пациенти, които не са провеждали химиотерапия)

Това проучване включва пациенти които не са провеждали предходна химиотерапия, които са асимптоматични или с леко изразени симптоми и за които химиотерапия все още не е клинично показана. Скор от 0-1 по Brief Pain Inventory- Short Form (BPI-SF) за най-лошата болка в последните 24 часа е счетена за асимптоматична, като скор от 2-3 се счита за леко изразена асимптоматика.

В проучване 302 (n=1 088) медианата на възрастта на включените пациенти е 71 години за тези, лекувани с абиратеронов ацетат плюс преднизон или преднизолон и 70 години за пациентите, лекувани с плацебо плюс преднизон или преднизолон. Броят на пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, по расови групи е: бели 520 (95,4%), чернокожи 15 (2,8%), азиатци 4 (0,7%) и други 6 (1,1%). 76% от пациентите имат скор 0 за функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), а 24% от пациентите – скор 1 и в двете рамена. 50% от пациентите имат само костни метастази, други 31% имат костни и мекотъканни метастази или метастази на лимфните възли, а 19% имат само мекотъканни метастази или метастази на лимфните възли. Пациентите с висцерални метастази са изключени. Съвместните първични крайни



точки за ефикасност са общата преживяемост и преживяемостта без рентгенографска прогресия (ПБРП). В допълнение към показателите за съвместните първични крайни точки е оценена и ползата с помощта на времето до приложение на опият срещу карциномната болка, времето до започване на цитотоксична химиотерапия, времето до влошаване на ECOG скор с ≥ 1 точка и времето до прогресия на PSA съгласно критериите на работната група за простатен карцином 2 (Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2). Леченията по проучванията се прекратяват в момента на очевидна клинична прогресия. Леченията може да се прекратят и в момента на потвърдена рентгенографска прогресия по преценка на изследователя.

Преживяемостта без рентгенографска прогресия (ПБРП) е оценена с помощта на секвенциални образни проучвания съгласно PCWG2 критериите (за костни лезии) и изменените критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)(за мекотъкани лезии). При анализа на ПБРП е използвана централно съгласувана рентгенографска оценка на прогресията.

В планирания анализ на ПБРП при 401 случая 150 (28%) от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат и 251 (46%) от лекуваните с плацебо са имали рентгенографски доказателства за прогресия или са починали. Наблюдавана е значима разлика в ПБРП между терапевтичните групи (вж.таблица 4 и фигура 3).

Таблица 4: Проучване 302: Преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на ХОЛХ или предшестваща орхектомия

	Абиратеронов ацетат (N=546)	Плацебо (N=542)
Преживяемост без рентгенографска прогресия (ПБРП)		
Прогресия или смърт	150 (28%)	251 (46%)
Медиана на ПБРП в месеци (95% CI)	Не е постигната(11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-стойност*	< 0,0001	
Коефициент на риск (HR)** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

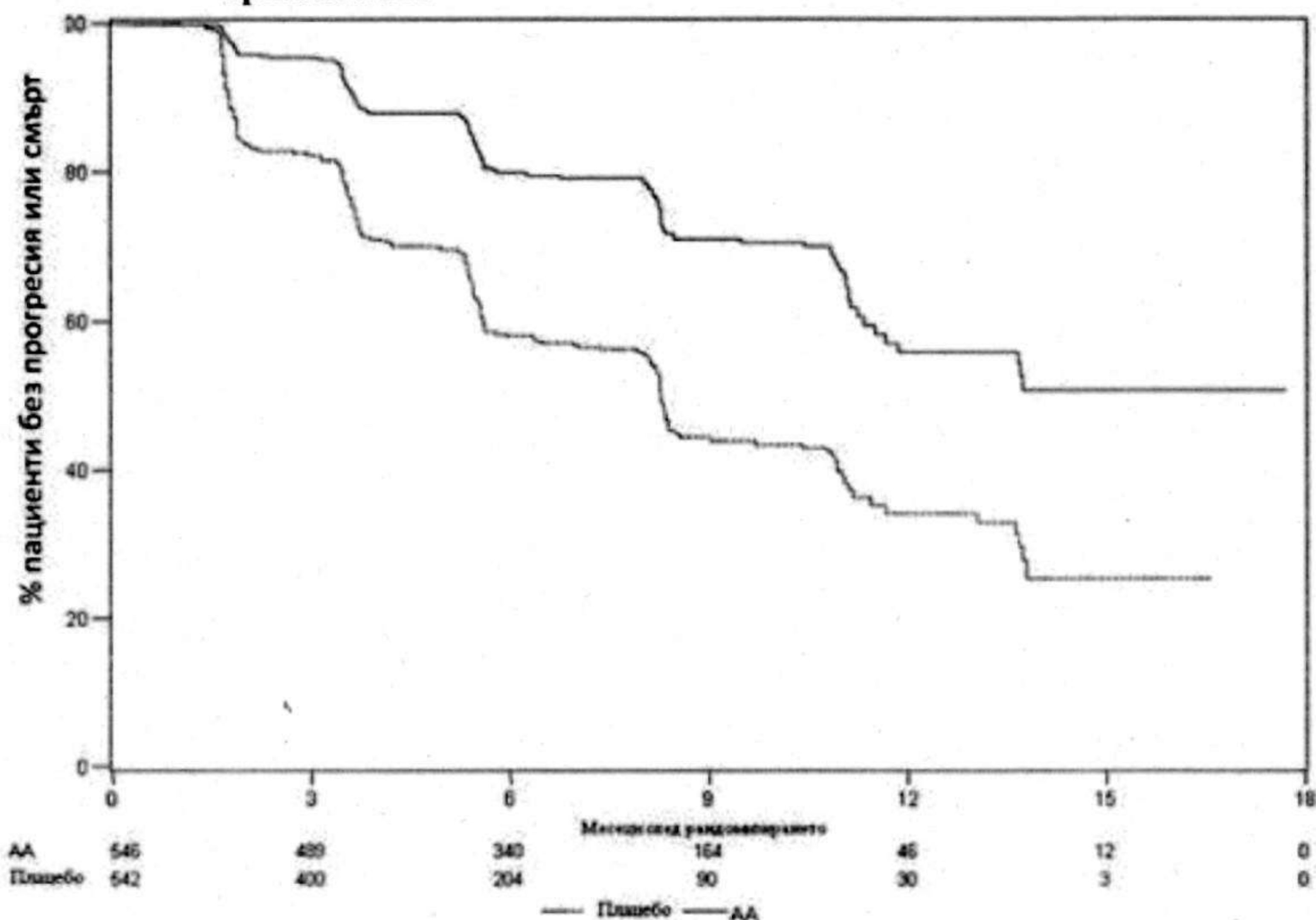
NE=не е изчислена

* p-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по изходен ECOG скор (0 или 1)

** HR < 1 в полза на абиратеронов ацетат



Фигура 3: Криви на Каплан-Майер за преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на ХОЛХ или предшествваща орхиектомия



АА= абиратеронов ацетат

Данни за пациентите продължават да бъдат събирани до датата на втория междинен анализ на общата преживяемост (OS). Рентгенографската оценка на изследователя на ПБРП, направена като последващ анализ на чувствителността, е представена в таблица 5 и фигура 4.

Шестстотин и седем (607) пациенти са имали рентгенографска прогресия или са починали: 271 (50%) в групата на абиратеронов ацетат и 336 (62%) в групата на плацебо. Лечението с абиратеронов ацетат намалява риска от рентгенографска прогресия или смърт с 47% в сравнение с плацебо (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Медианата на ПБРП е 16,5 месеца в групата на абиратеронов ацетат и 8,3 месеца в групата на плацебо.

Таблица 5: Проучване 302: Преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизонили преднизолон плюс аналози на ПБРП или предшествваща орхиектомия (при втори междинен анализ на общата преживяемост- оценка на изследователя)

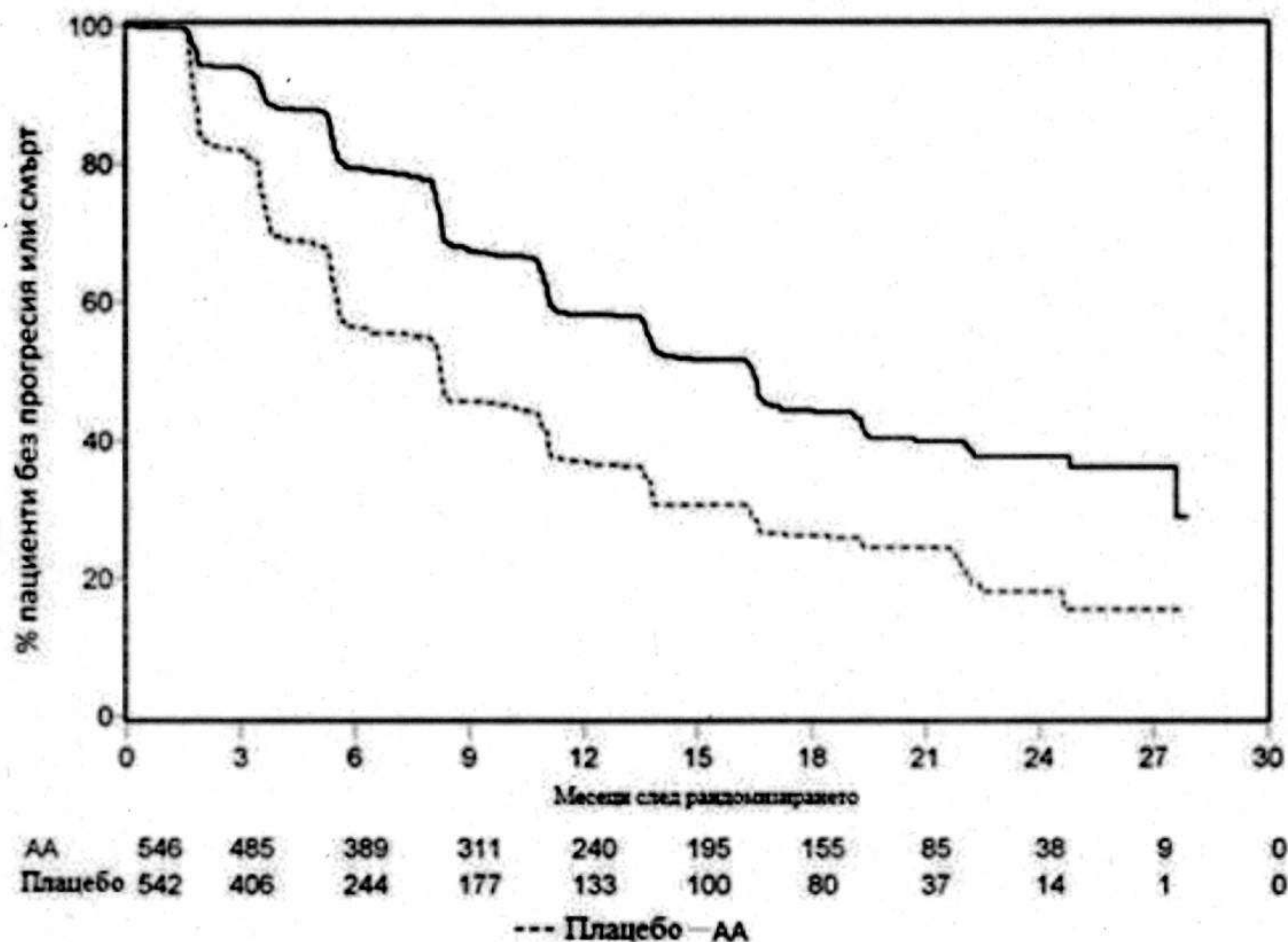
	Абиратеронов ацетат (N=546)	Плацебо(N=542)
Преживяемост без рентгенографска прогресия (ПБРП)		
Прогресия или смърт	271 (50%)	336 (62%)
Медиана на ПБРП в месеци (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-стойност*	< 0,0001	
Коефициент на риск** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по изходен ECOG скор (0 или 1)

** Коефициент на риск < 1 в полза на абиратерон ацетат



Фигура 4: Криви на Каплан-Майер за преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на ХОЛХ или предшестваща орхиектомия (при втори междинен анализ на OS-оценка на изследователя)



AA=абиратеронов ацетат

Проведен е планиран междинен анализ (interim analysis, IA) на OS след 333 смъртни случая. Проучването е незаслепено с оглед на значимостта на наблюдаваните клинични ползи и на пациентите в групата на плацебо е предложено лечение с абиратеронов ацетат. Общата преживяемост е по-дълга при абиратеронов ацетат спрямо плацебо с 25% понижение на риска от смърт ($HR = 0,752$; 95 % CI: [0,606; 0,934], $p=0,0097$), но данните за OS не са достатъчни и междинните резултати не отговарят на предварително определената граница за спиране със статистическа значимост (вж. таблица 4). Проследяването на преживяемостта е продължило след този IA.

Планираният окончателен анализ за OS е проведен, след като са наблюдавани 741 смъртни случая (средно проследяване 49 месеца). Починали са 65% (354 от 546) от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, в сравнение със 71% (387 от 542) от пациентите, лекувани с плацебо. Демонстрирана е статистически значима OS в полза на групата, лекувана с абиратеронов ацетат с 19,4% понижение на риска от смърт ($HR = 0,806$; 95% CI: [0,697; 0,931], $p=0,0033$) и подобрение на средната OS с 4,4 месеца (абиратеронов ацетат 34,7 месеца, плацебо 30,3 месеца) (вж. таблица 6 и фигура 5). Това подобрение е доказано, въпреки че 44% от пациентите в групата на плацебо са получили абиратеронов ацетат като последваща терапия.



Таблица 6: Проучване 302: Обща преживяемост на пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на ХОЛХ или предшестваща орхиектомия

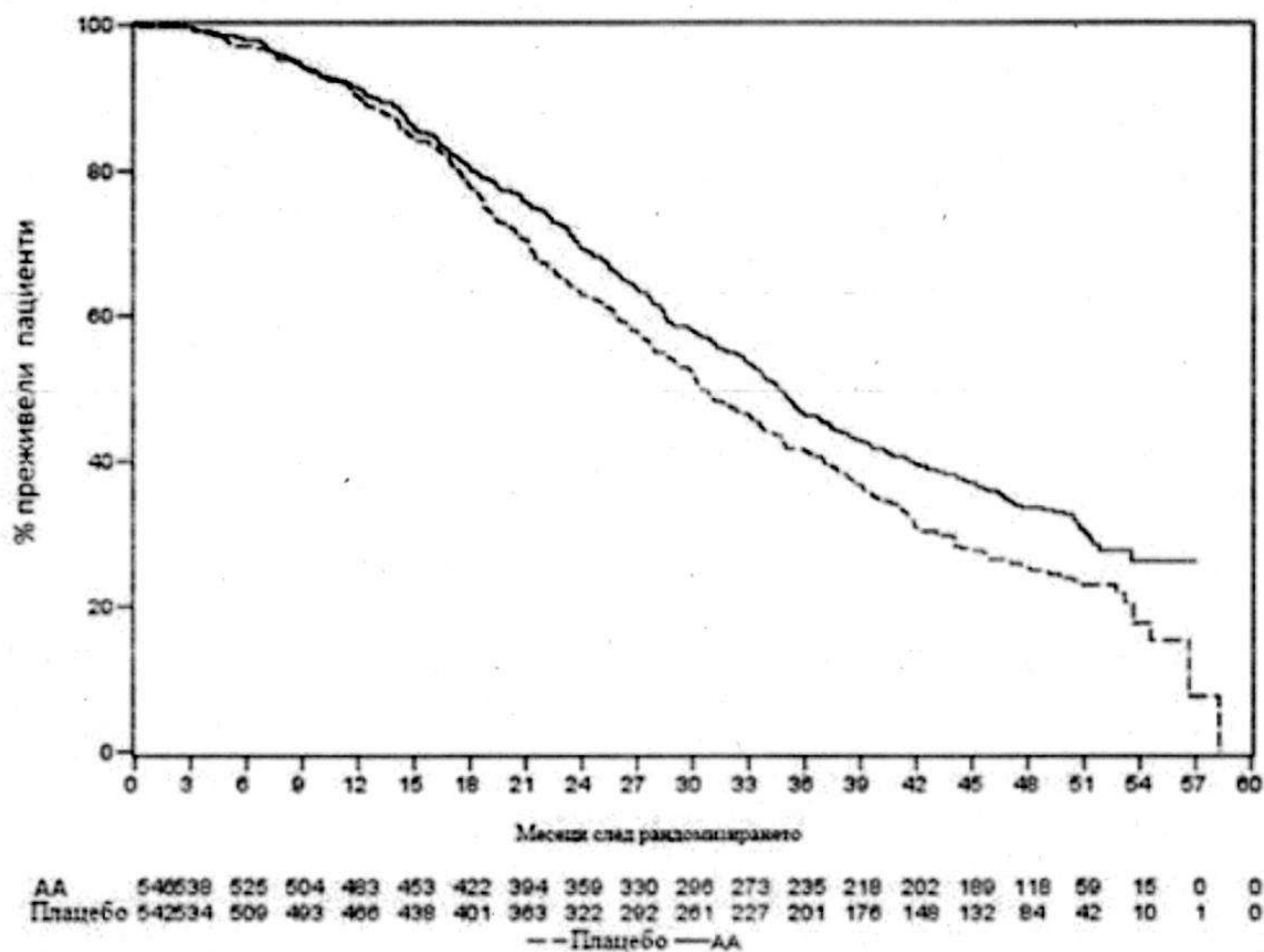
	Абиратеронов ацетат (N=546)	Плацебо(N=542)
Междинен анализ за преживяемост		
Смърт (%)	147 (27%)	186 (34%)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95% CI)	Не е постигната (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
p-стойност*	0,0097	
Коефициент на риск** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Окончателен анализ за преживяемост		
Смърт (%)	354 (65%)	387 (71%)
Медиана на общата преживяемост (месеци) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-стойност*	0,0033	
Коефициент на риск** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE=не е изчислена

* p-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по изходен ECOG скор (0 или 1)

** Коефициент на риск < 1 в полза на абиратеронов ацетат

Фигура 5: Криви на Каплан-Майер за преживяемост при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на ХОЛХ или предшестваща орхиектомия, окончателен анализ



AA= абиратеронов ацетат



Времето до прогресия на PSA съгласно PCWG2 критериите: медианата на времето до прогресия на PSA е 11,1 месеца за пациенти, приемащи абиратеронов ацетат и 5,6 месеца за пациенти, приемащи плацебо (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Времето до прогресия на PSA приблизително се е удвоило при лечението с абиратеронов ацетат (HR=0,488). Процентът на пациентите с потвърден PSA отговор е по-голям в групата на абиратеронов ацетат, отколкото в тази на плацебо (62% спрямо 24%; $p < 0,0001$). При пациенти с измерими мекотъканни заболявания се наблюдава значимо повишен брой пълни и частични отговори на тумора при лечението с абиратеронов ацетат.

Времето до приложение на опият срещу карциномната болка: медианата на времето до приложение на опият срещу болката при простатен карцином по време на окончателния анализ е 33,4 месеца при пациенти, приемащи абиратеронов ацетат, а при тези, приемащи плацебо, е 23,4 месеца (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Време до започване на цитотоксична химиотерапия: Медианата на времето до започване на цитотоксична химиотерапия е 25,2 месеца при пациенти, приемащи абиратеронов ацетат и 16,8 месеца при пациенти, приемащи плацебо (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Време до влошаване на функционалния ECOG скор с ≥ 1 точка: Медианата на времето до влошаване на ECOG скор с ≥ 1 точка е 12,3 месеца при пациенти, приемащи абиратеронов ацетат и 10,9 месеца при пациенти, приемащи плацебо (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943]; $p=0,0053$).

Следните крайни точки в проучванията показват статистически значимо предимство в полза на лечението с абиратеронов ацетат.

Обективен отговор: Обективният отговор е определен като процент на пациентите с измеримо заболяване, получили пълен или частичен отговор съгласно RECIST критериите (размерът на лимфните възли на изходно ниво трябва да е ≥ 2 cm, за да се счита за таргетна лезия). Процентът на пациентите с измеримо заболяване на изходно ниво, получили обективен отговор, е 36% в групата на абиратеронов ацетат и 16% в групата на плацебо ($p < 0,0001$).

Болка: Лечението с абиратеронов ацетат значимо намалява риска от прогресия на средния интензитет на болката с 18% в сравнение с плацебо ($p=0,0490$). Медианата на времето до прогресия е 26,7 месеца в групата на абиратеронов ацетат и 18,4 месеца в групата на плацебо.

Време до влошаване на FACT-P (общ скор): лечението с абиратеронов ацетат намалява риска от влошаване на FACT-P (общ скор) с 22% в сравнение с плацебо ($p=0,0028$). Медианата на времето до влошаване на FACT-P (общ скор) е 12,7 месеца в групата на абиратеронов ацетат и 8,3 месеца в групата на плацебо.

Проучване 301 (пациенти, които са провеждали предходна химиотерапия)

В проучване 301 са включени пациенти, лекувани преди с доцетаксел. Не се изисква те да показват прогресия на заболяването при лечението с доцетаксел, тъй като токсичността от тази химиотерапия може да е довела до прекратяване на лечението. Пациентите продължават на проучваното лечение до прогресия на PSA (потвърдено увеличение с 25% над изходната стойност/надира на пациента) заедно с рентгенографска и симптоматична или клинична прогресия, дефинирани по протокол. Пациенти, лекувани преди с кетоконазол за рак на простатата, са изключени от проучването. Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост.

Медианата на възрастта на пациентите, участващи в проучването, е 69 години (диапазон 39-95). Броят на пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, по расови групи е бели 737 (93,2%), чернокожи 28 (3,5%), азиатци 11 (1,4%) и други 14 (1,8%). Единадесет процента от включените пациенти имат скор 2 на функционалното състояние по скалата на ECOG; 70% имат рентгенографски данни за прогресия на заболяването със или без прогресия на PSA; 70% са получили преди това една цитотоксична химиотерапия, а 30% са получили две. Наличие на чернодробни метастази има при 11% от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат.

Съгласно планирания анализ, проведен след 552 смъртни случая, са починали 42% (338 от 798) от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, и 42% (338 от 798) от пациентите, лекувани с плацебо.

DKH/3216/001/IB/002



пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, в сравнение с 55% (219 от 398) от пациентите, лекувани с плацебо. Статистически значимо подобрене в средната обща преживяемост се наблюдава при пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Обща преживяемост на пациенти, лекувани със абиратеронов ацетат или с плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс ХОЛХ аналози или предшестваща орхиектомия

	Абиратеронов ацетат (N=797)	Плацебо(N=398)
Първичен анализ на преживяемостта		
Смъртност (%)	333 (42%)	219 (55%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-стойност ^a	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Актуализиран анализ на преживяемостта		
Смъртност (%)	501 (63%)	274 (69%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

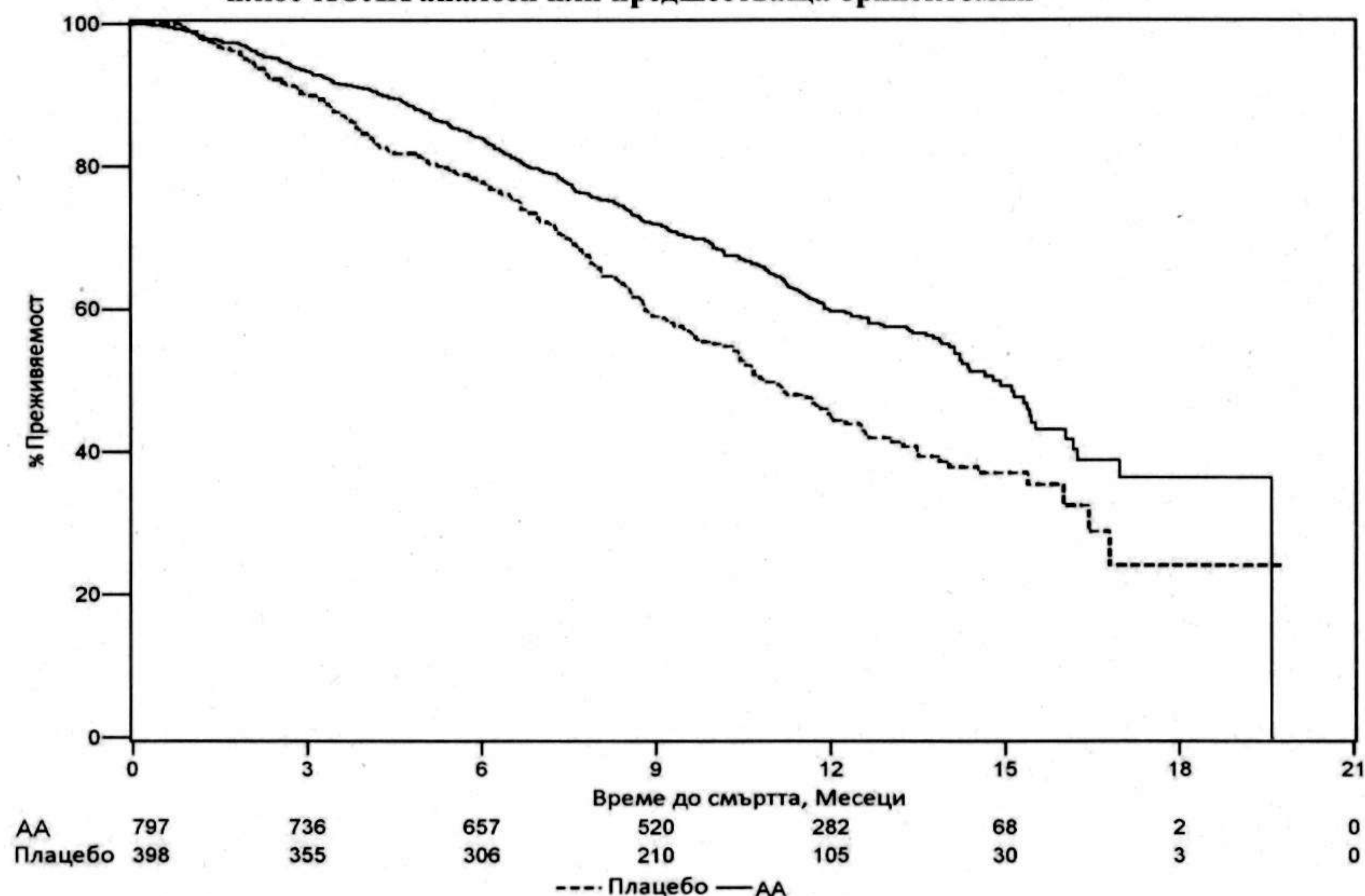
^a p-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по ECOG скор за функционално състояние (0-1 спрямо 2), скор за болка (липса спрямо наличие), брой предишни курсове химиотерапия (1 спрямо 2) и вид на прогресията на заболяването (само PSA спрямо рентгенографска).

^b Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален рисков модел. Коефициент на риск <1 е в полза на абиратеронов ацетат

Във всички времеви точки на оценяване след първите няколко месеца на лечение процентът на пациентите останали живи е по-висок при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо (вж. Фигура 6).



Фигура 6: Криви на Каплан-Майер за преживяемост при пациенти, лекувани със абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс ХОЛХ аналози или предшестваща орхиектомия



AA= абиратеронов ацетат

Анализите на преживяемостта в подгрупите отчитат съответстващи ползи по отношение на преживяемостта при лечението с абиратеронов ацетат (вж. Фигура 7).

Фигура 7: Обща преживяемост по подгрупи: коефициент на риск и 95% доверителен интервал

Променлива	Подгрупа	Медиана (месеци)			HR	95% C.I.	N
		AA	Плацебо				
Всички пациенти	Всички	14.8	10.9		0.66	(0.56, 0.79)	1195
Изходна ECOG	0-1	15.3	11.7		0.64	(0.53, 0.78)	1068
	2	7.3	7		0.81	(0.53, 1.24)	127
Изходна BPI	<4	16.2	13		0.64	(0.50, 0.82)	659
	≥4	12.6	8.9		0.68	(0.53, 0.85)	536
Брой предишни химиотер. режими	1	15.4	11.5		0.63	(0.51, 0.78)	833
	2	14	10.3		0.74	(0.55, 0.99)	362
Тип на прогресията	Само PSA	NE	12.3		0.59	(0.42, 0.82)	363
	Рентгенологично	14.2	10.4		0.69	(0.56, 0.84)	832
Висцерални забол. при постъпване	ДА	12.6	8.4		0.70	(0.52, 0.94)	353
	НЕ	15.4	11.2		0.62	(0.50, 0.76)	842

0.5 0.75 1 1.5

Благоприятства AA ← → Благоприятства Плацебо

AA= абиратеронов ацетат; BPI=Кратък Скор на Болката; C.I.=доверителен интервал; ECOG=скор на функционалното състояние по скалата на Източна кооперативна онкологична група; HR= коефициент на риск; NE=не подлежи на оценка

В допълнение към наблюдаваното подобряване на общата преживяемост, всички вторични крайни



точки на проучването са в полза на абиратеронов ацетат и са статистически значими след коригиране за многократно изследване, както следва:

Пациентите, получаващи абиратеронов ацетат, показват значително по-висока обща степен на отговор по отношение на PSA (определен като намаление с $\geq 50\%$ от изходната стойност) в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, 38% срещу 10%, $p < 0,0001$.

Медианата на времето до прогресия на PSA е 10,2 месеца за пациенти, лекувани със абиратеронов ацетат и 6,6 месеца за пациенти, лекувани с плацебо (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Медианата на преживяемост без рентгенографска прогресия е 5,6 месеца за пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат и 3,6 месеца за пациенти, лекувани с плацебо (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Болка

Процентът на пациентите с временно облекчаване на болката е статистически значимо по-висок в групата на абиратеронов ацетат, отколкото в групата на плацебо (44% срещу 27%, $p=0,0002$). Пациент с отговор на палиативно лечение на болката се определя като пациент с минимум 30% спад от изходната сила на болката при най-висок интензитет на болката по скалите за кратък скор на болката (Brief Pain Inventor-Short form, BPI-SF) за последните 24 часа без увеличение на скор за приложение на аналгетик, наблюдавана при два последователни прегледа през интервал от 4 седмици. На анализ за временно облекчаване на болката са подложени само пациенти със скор на изходната болка ≥ 4 и най-малко един скор на болката след началото на проучването (N=512).

Прогресия на болката се наблюдава при по-малък процент от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, отколкото при тези, лекувани с плацебо, в месец 6 (22% срещу 28%), месец 12 (30% срещу 38%) и месец 18 (35% срещу 46%). Прогресия на болката се определя като увеличение от изходната сила на болката с $\geq 30\%$ при най-висок интензитет на болката по скалата на BPI-SF през изминалите 24 часа без намаляване на скор за приложение на аналгетик, наблюдавана при две последователни визити или увеличение с $\geq 30\%$ на скор за приложение на аналгетик, наблюдавана при две последователни визити. Времето до прогресия на болката на 25-я персентил е 7,4 месеца в групата на абиратеронов ацетат срещу 4,7 месеца в групата на плацебо.

Скелетно-свързани събития

Скелетно-свързани събития са наблюдавани при по-малък процент от пациентите в групата на абиратеронов ацетат, в сравнение с групата на плацебо в месец 6 (18% срещу 28%), месец 12 (30% срещу 40%) и месец 18 (35% срещу 40%). Времето до първото скелетно-свързано събитие на 25-я персентил от групата на абиратеронов ацетат е два пъти по-дълго от това в контролната група, а именно 9,9 месеца срещу 4,9 месеца. Скелетно-свързано събитие се определя като патологична фрактура, компресия на гръбначния мозък, палиативно лъчелечение на кост или операция на кост.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтни продукти, съдържащи абиратеронов ацетат във всички подгрупи на педиатричната популация при напреднал карцином на простатата. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

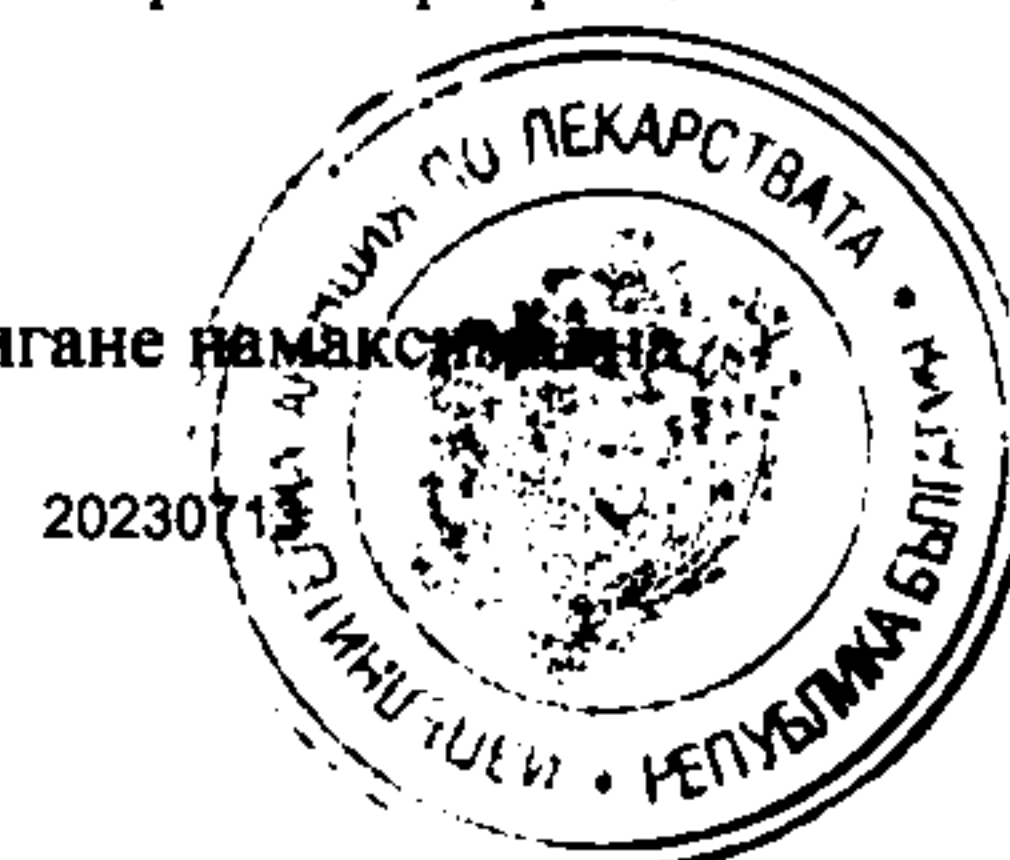
5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на абиратерон и абиратеронов ацетат е проучена след приложение на абиратеронов ацетат при здрави лица, пациенти с напреднал метастатичен карцином на простатата и лица без карцином с чернодробно или бъбречно увреждане. Абиратеронов ацетат бързо се превръща *in vivo* в абиратерон – инхибитор на андрогенната биосинтеза (вж. точка 5.1).

Абсорбция

След перорално приложение на абиратеронов ацетат на гладно времето за достигане на максимална плазмена концентрация на абиратерон е приблизително 2 часа.

DK/H/3216/001/IB/002



Приложението на абиратеронов ацетат с храна, сравнено с това на гладно, води до 10-кратно [AUC] и до 17-кратно [C_{max}] увеличение на средната системна експозиция на абиратерон в зависимост от съдържанието на мазнини в храната. Предвид обичайното разнообразие в съдържанието и състава на храните, приемът на абиратеронов ацетат с храна има потенциал да доведе до много различни експозиции. Ето защо абиратеронов ацетат не трябва да се приема с храна. Абиратерон Тева трябва да се приема поне 2 часа след хранене, а храна не трябва да се консумира поне 1 час след прием на Абиратерон Тева. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на ¹⁴C-абиратерон с плазмените протеини в човешката плазма е 99,8%. Привидният обем на разпределение е приблизително 5630 l, което предполага, че абиратерон се разпределя екстензивно в периферните тъкани.

Биотрансформация

След перорално приложение на ¹⁴C-абиратеронов ацетат под формата на капсули абиратероновацетат се хидролизира до абиратеронов, който след това претърпява метаболизъм, включващ сулфатиране, хидроксилиране и окисление предимно в черния дроб. Голяма част от радиоактивността в кръвта (приблизително 92%) се открива под формата на метаболити на абиратерон. От 15 откриваеми метаболита, 2 са основни метаболити, абиратеронов сулфат и N-оксид абиратеронов сулфат, всеки от които представлява около 43% от общата радиоактивност.

Елиминиране

Средният полуживот на абиратерон в плазмата е приблизително 15 часа въз основа на данните, получени при здрави лица. След перорално приложение на ¹⁴C-абиратеронов ацетат 1 000 mg приблизително 88% от радиоактивната доза се възстановява във фекалиите и около 5% в урината. Основните съединения, които присъстват във фекалиите, са непроменен абиратеронов ацетат и абиратерон (съответно около 55% и 22% от приложената доза).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на абиратеронов ацетат е изследвана при пациенти с предшестващо леко или умерено чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh Клас А и В) и при контролна група от здрави лица. Системната експозиция на абиратеронов след единична перорална доза от 1 000 mg се увеличава с приблизително 11% и 260% съответно при пациенти с леко и умерено предшестващо чернодробно увреждане. Средният полуживот на абиратерон се удължава до около 18 часа при пациенти с леко чернодробно увреждане и до около 19 часа при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

При друго изпитване, фармакокинетиката на абиратерон е изследвана при пациенти с предшестващо тежко (n=8) чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас С) и при контролна група от 8 здрави лица с нормална чернодробна функция. AUC на абиратеронов се увеличава с приблизително 600% и фракцията на несвързаното лекарство се увеличава с 80% при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция.

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с предшестващо леко чернодробно увреждане. Използването на абиратеронов ацетат трябва внимателно да се преценява при пациенти с умерено чернодробно увреждане, при които ползата ясно трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 4.4). Абиратеронов ацетат не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

При пациенти, които са развили хепатотоксичност по време на лечението, може да се наложи прекъсване на лечението и коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на абиратеронов ацетат е сравнена при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на стабилен режим на хемодиализа и при контролна група от пациенти с нормална бъбречна функция.



бъбречна функция. Системната експозиция на абиратерон след единична перорална доза от 1 000 mg не се увеличава при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа. Прилагането при пациенти с бъбречно увреждане, включително и тежко бъбречно увреждане, не изисква понижаване на дозата (вж. точка 4.2). Липсва, обаче, клиничен опит при пациенти с рак на простатата и тежко бъбречно увреждане. При тези пациенти се препоръчва повишено внимание.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Във всички проучвания за токсичност при животни нивата на тестостерон в кръвта са значимо понижени. В резултат на това се наблюдава намаляване на теглото на органите, както и морфологични и/или хистопатологични промени в репродуктивните органи и надбъбречната, хипофизната и млечната жлеза. Всички промени показват пълна или частична обратимост. Промените в репродуктивните и андроген-чувствителните органи са в съответствие с фармакологията на абиратерон. Всички хормонални промени, свързани с лечението, саобратими или отзвучават след 4-седмичен период на възстановяване.

В проучванията за фертилитета при мъжки и женски плъхове абиратеронов ацетат намалява фертилитета, което е напълно обратимо за 4 до 16 седмици след спиране на неговия прием.

В проучване за токсичност на развитието при плъхове абиратеронов ацетат повлиява бременността, което включва понижено тегло и преживяемост на плода. Наблюдават се ефекти върху външните полови органи, въпреки че абиратеронов ацетат не е тератогенен.

В тези проучвания за фертилитет и токсичност на развитието, проведени при плъхове, всичките ефекти са свързани с фармакологичното действие на абиратерон.

Освен промените в репродуктивните органи, наблюдавани във всички проучвания за токсичност при животни, неклиничните данни не показват особен риск за хора въз основа на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал. Абиратеронов ацетат не показва карциногенност в 6-месечно проучване при трансгенни мишки (Tg.rasH2). В 24-месечно проучване за карциногенност при плъхове, абиратеронов ацетат повишава честотата на интерстициалните клетъчни неоплазми в тестисите. Счита се, че този резултат е свързан с фармакологичното действие на абиратеронов и някои особености при плъховете. Абиратероновацетат не е карциногенен при женски плъхове.

Активното вещество абиратерон показва риск за водните басейни и техните обитатели, особено за рибите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Натриев лаурилсулфат

Кроскармелоза натрий

Микрокристална целулоза

Повидон

Магнезиев стеарат

Колоиден, безводен силициев диоксид

Филмово покритие

Поли(винил) алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (E1521)

Талк (E553b)

DK/H/3216/001/IB/002



Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 14, 56, 60 или 120 филмирани таблетки.
PVC/PCTFE/PVC-алуминиеви перфорирани блистери с единична доза, съдържащи 14x1, 56x1, 60x1 или 120x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Въз основа на механизма си на действие този лекарствен продукт може да навреди на развиващия се плод; поради това жени, които са бременни или планират бременност, не трябва да боравят с него без защитни средства, например ръкавици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Този лекарствен продукт може да представлява риск за водните басейни и техните обитатели (вж. точка 5.3).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20220174

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.06.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

