

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Абиратерон Сандоз 250 mg филмирани таблетки
Abirateron Sandoz 250 mg film-coated tablets

Абиратерон Сандоз 500 mg филмирани таблетки
Abirateron Sandoz 500 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20210189/90
Разрешение №	BB/MEA/MP-55250-51
Одобрение №	12.07.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg абиратеронов ацетат (abiraterone acetate).

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg абиратеронов ацетат (abiraterone acetate).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 32,3 mg лактоза (34 mg като монохидрат).

Всяка филмирана таблетка съдържа 64,6 mg лактоза (68 mg като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели до почти бели, овални филмирани таблетки, с надпис "250" от едната страна, с размери 14,2 mm x 7,2 mm.

Лилави, овални филмирани таблетки, с надпис "500" от едната страна, с размери 18,9 mm x 9,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Абиратерон Сандоз с преднизон или преднизолон е показан за:

- лечение на новодиагностициран, високорисков, метастатичен, чувствителен към хормонална терапия карцином на простатата (mHSPC) при възрастни мъже в комбинация с андроген-депривационна терапия (ADT) (вж. точка 5.1)
- лечение на метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата (mCRPC) 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 mCRPC 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 (четири таблетки по 250 mg или две таблетки 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 mHSPC, абиратерон се прилага с 5 mg преднизон или преднизолон дневно.

При mCRPC, абиратерон се прилага с 10 mg преднизон или преднизолон дневно.

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

Препоръчително проследяване

Серумните трансаминази трябва да се измерват преди началото на лечението, на всеки две седмици през първите три месеца от лечението и след това веднъж месечно. Кръвното налягане, серумният калий и задържането на течности трябва да се следят ежемесечно. Въпреки това, пациентите със значителен риск за застойна сърдечна недостатъчност, 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 със абиратерон, 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 със абиратерон не трябва да се възобновява, докато симптомите на токсичност не достигат степен 1 или изходно ниво.

В случай на пропусната дневна доза Абиратерон Сандоз, 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] се увеличават повече от 5 пъти над горната граница на нормата [ULN]), лечението трябва незабавно да се прекъсне (вж. точка 4.4). След възстановяване на изходните стойности на чернодробните функционални показатели на пациента, лечението може да се поднови с намалена доза от 500 mg (две таблетки/една таблетка) веднъж дневно. При пациенти, провеждащи повторно лечение, серумните трансаминази трябва да се проследяват минимум на всеки две седмици за три месеца, след което веднъж месечно. Ако хепатотоксичността се повтори при намалена доза от 500 mg дневно, лечението трябва да се прекрати.

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

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с предшестващо леко чернодробно увреждане, клас A по Child-Pugh.

При умерено чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) е доказано, че системната експозиция на абиратерон се увеличава около четири пъти, след еднократни перорални дози от 1000 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 (клас B или C по Child-Pugh). Коригирането на дозата не може да бъде предвидено. Използването на абиратерон трябва внимателно да се оценява при пациенти с умерено чернодробно увреждане, при които ползата ясно трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 5.2). Абиратерон 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 промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Липсва обаче, клиничен опит при пациенти с рак на простата и тежко бъбречно увреждане. При тези



пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на абиратерон при педиатричната популация.

Начин на приложение

Абиратерон Сандоз е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат поне един час преди или най-малко два часа след хранене.

Таблетките трябва да се поглъщат 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 [клас C по Child-Pugh (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2)].
- Абиратерон с преднизон или преднизолон е противопоказан в комбинация с Ra-223.

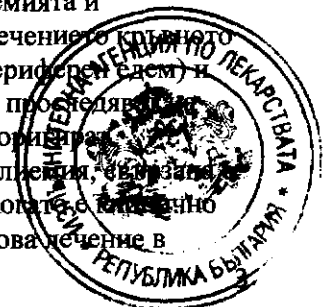
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Абиратерон 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 (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 (напр. пациенти, приемащи сърдечни гликозиди) или задържане на течности (напр. пациенти със сърдечна недостатъчност, тежка или нестабилна стенокардия, наскоро прекаран инфаркт на миокарда или вентрикуларна аритмия и пациенти с тежко бъбречно увреждане).

Абиратерон трябва да се прилага предпазливо при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово заболяване. Проучванията фаза 3 проведени с абиратерон 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 клас III или IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association (NYHA)) (проучване 301) или сърдечна недостатъчност клас II до 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 (LVEF) < 50% или сърдечна недостатъчност клас III или IV по NYHA (в проучване 301) или сърдечна недостатъчност клас II до 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 исхемична болест на сърцето), трябва да се обмисли получаването на оценка на функцията на сърцето (напр. ехокардиография). Преди лечение с абиратерон, сърдечна 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 с абиратерон трябва да се наблюдава за признаци на застойна сърдечна недостатъчност, включително увеличаване на кръвното налягане, серумният калий, задържането на течности (покачване на теглото, периферен едем) и други признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност трябва да се проследяват 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, в резултат на лечението с абиратерон. 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, водещо до прекъсване на лечението или промяна на дозата (вж. точка 4.8). Нивата на серумните трансаминази трябва да се измерят преди началото на лечението, на всеки две седмици през първите три 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 следи отблизо. Лечението се подновява при възстановяване на изходните стойности на чернодробните функционални показатели на пациента и при намалена доза (вж. точка 4.2).

В случай че пациентите развият тежка хепатотоксичност (увеличение на ALAT или ASAT с 20 пъти над ULN) по всяко време на терапията, терапията трябва да се спре 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 абиратерон 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 (клас В или С по Child-Pugh). Използването на абиратерон трябва внимателно да се оценява при пациенти с умерено чернодробно увреждане, при които ползата ясно трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 5.2). Абиратерон 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 адренална недостатъчност, в случай че на пациентите е спрял приемът на преднизон или преднизолон. Ако приемът на абиратерон 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 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 абиратерон плюс преднизон/преднизолон се прилагат при пациенти, които вече са имали диабет, получаващи пiogлитазон и/или инсулин (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 абиратерон с цитотоксична химиотерапия не са установени (вж. точка 5.1).

Непоносимост към помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

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.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Съобщават се случаи на миопатия и рабдомиолиза при пациенти, лекувани с абиратерон. В повечето случаи те са се развили в рамките на първите 6 месеца от лечението и са отшумели след преустановяване приема на абиратерон.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че са свързани с миопатия/рабдомиолиза.

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 риска 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 в комбинация с преднизон/преднизолон.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на храната върху абиратеронов ацетат

Приложението с храна значително повишава абсорбцията на абиратеронов ацетат. Ефикасността и безопасността, когато е приет с храна, не са установени, затова 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 абиратерон

В проведено клинично проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци, лекувани преди това със силния индуктор на CYP3A4 рифампицин 600 mg дневно в продължение на 6 дни, след което е 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 фармакокинетичните взаимодействия, проведено при здрави доброволци, едновременното приложение на кетоконазол, 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 (плюс преднизон) върху единична доза CYP2D6 субстрат декстрометорфан, системната експозиция (AUC) на декстрометорфан се повишава приблизително 2,9 пъти. AUC₂₄ на декстрорфан, 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 намаляване 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, пропафенон, 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 пиоглиитазон е повишена с 46%, а AUC на M-III и M-IV, активните метаболити на пиоглиитазон, е понижена с по 10%, когато пиоглиитазон се прилага заедно с единична доза 1 000 mg абиратеронов ацетат.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на токсичност, свързани със субстрат на CYP2C8 с тесен терапевтичен индекс, ако се използват едновременно. Примери за лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C8, включват пиоглиитазон и репаглинид (вж. точка 4.4).

In vitro 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, препоръчва се повишено внимание при прилагане на абиратерон с лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, или лекарствени продукти, които могат да предизвикат *torsades de pointes*, като клас IA (напр. 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 простатноспецифичния антиген (PSA). Приложението с абиратерон не се препоръчва (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

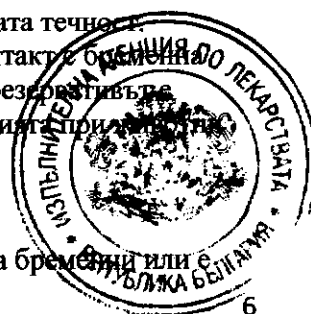
Няма данни за употребата на абиратерон при бременни жени и този лекарствен продукт не е предназначен за употреба при жени с детероден потенциал.

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 не се употребява при жени и е противопоказан при жени, които са бременни или е



възможно да са бременни (вж. точка 4.3 и 5.3).

Кърмене

Абиратерон не е предназначен за употреба при жени.

Фертилитет

Абиратерон 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 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 3 със абиратерон нежеланите реакции, наблюдавани при $\geq 10\%$ от пациентите, са периферен едем, хипокалиемия, хипертония, инфекция на пикочните пътища и повишена стойност на аланин аминотрансферазата и/или аспартат аминотрансферазата.

Други важни нежелани реакции включват сърдечни нарушения, хепатотоксичност, фрактури и алергичен алвеолит.

Абиратерон може да предизвика хипертония, хипокалиемия и задържане на течности като фармакодинамично следствие от неговия механизъм на действие. В проучванията фаза 3 очакваните минералкортикоидни нежелани реакции са наблюдавани по-често при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо: съответно, хипокалиемия 18% спрямо 8%, хипертония 22% спрямо 16% и задържане на течности (периферен едем) 23% спрямо 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%.

СТСАЕ (версия 4.0) степени 3 и 4 хипертония при 7% спрямо 5% и задържане на течности (периферен едем) степени 3 и 4 са наблюдавани 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 LHRH аналог или лекувани преди това с орхиектомия, абиратерон 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 показанието).

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	<i>много чести</i> : инфекция на пикочните пътища



	<u>чести</u> : сепсис
Нарушения на имунната система	<u>с неизвестна честота</u> : анафилактични реакции
Нарушение на ендокринната система	<u>нечести</u> : надбъбречна недостатъчност
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>много чести</u> : хипокалиемия
	<u>чести</u> : хипертриглицеридемия
Сърдечни нарушения	<u>чести</u> : сърдечна недостатъчност*, стенокардия, предсърдно мъждене, тахикардия
	<u>нечести</u> : други аритмии
	<u>с неизвестна честота</u> : инфаркт на миокарда, удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
Съдови нарушения	<u>много чести</u> : хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>редки</u> : алергичен алвеолит ^a
Стомашно-чревни нарушения	<u>много чести</u> : диария
	<u>чести</u> : диспепсия
Хепатобилиарни нарушения	<u>много чести</u> : повишена стойност на аланин аминотрансферазата и/или аспартат аминотрансферазата ^b
	<u>редки</u> : фулминантен хепатит, остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>чести</u> : обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<u>нечести</u> : миопатия, рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>чести</u> : хематурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>много чести</u> : периферен едем
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<u>чести</u> : фрактури**

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

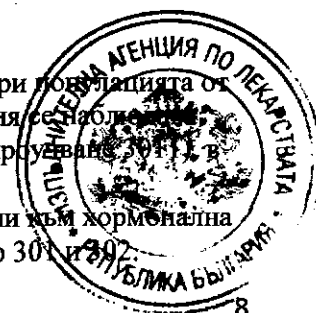
** Фрактури включва остеопороза и всички фрактури с изключение на патологични фрактури

^a Спонтанни съобщения от постмаркетинговия опит

^b Повишена стойност на аланин аминотрансферазата и/или повишена стойност 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%; повишена стойност на аланин аминотрансферазата и/или повишена стойност на аспартат аминотрансферазата 4%; хипертония 6%; фрактури 2%; периферен едем, 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, повишена стойност на аланин аминотрансферазата и/или повишена стойност на аспартат аминотрансферазата, хипокалиемия, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене и фрактури се наблюдават при < 1% от пациентите.

По-голяма 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 съответно 301 и 302. Хипокалиемия се наблюдава при 20,4% от популацията пациенти, чувствителни към хормонална терапия (проучване 3011) в сравнение с 19,2% и 14,9% в проучвания съответно 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 (ECOG), както и при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години).

Описание на избрани нежелани реакции

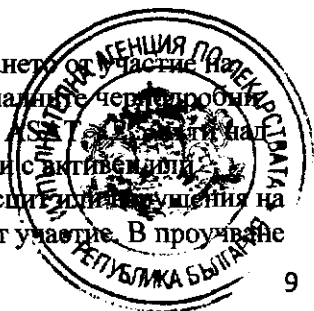
Сърдечно-съдови реакции

В трите проучвания фаза 3 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 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 LHRH аналози, която е свързана с диабет, инфаркт на миокарда, мозъчно-съдов инцидент и внезапна сърдечна смърт. Честотата на сърдечно-съдовите нежелани реакции в проучвания фаза 3 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%, стенокардия 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 3 хепатотоксичност степен 3 и 4 (напр. увеличение на ALAT или ASAT с > 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 с абиратерон. Десет от пациентите, които са приемали абиратерон, 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 3 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 или 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 без ново повишаване на стойностите. В проучване 302 повишаване на стойностите на ALAT или 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 3-ма (2-ма с нови многобройни чернодробни метастази и един с повишени стойности на ASAT приблизително 3 седмици след последната доза абиратеронов ацетат). В клинични проучвания фаза 3 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 са били 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 и/или нарушения на 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 и > 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, проявявали 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 > 20 пъти над ULN не са лекувани повторно. Безопасността на повторното лечение при тези пациенти не е известна. Механизмът на хепатотоксичност не е изяснен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Данните за предозиране на абиратерон 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

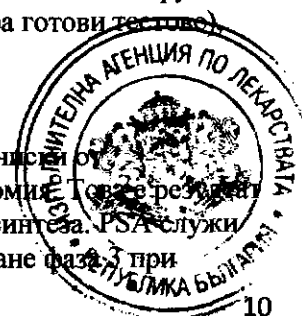
Абиратеронов ацетат се превръща *in vivo* в абиратерон, инхибитор на андрогенната биосинтеза. Конкретно абиратерон инхибира селективно действието на ензима 17α -хидоксилаза/C17,20-лиаза (CYP17).

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 17α -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 LHRH аналози или орхиектомия, намаляват производството на андрогени в тестисите, но не засягат тяхното производство от надбъбречните жлези или в тумора. Лечението с абиратерон намалява серумния тестостерон до неоткриваеми нива (при използване на предлаганите на пазара готови тестове), когато се прилага едновременно с LHRH аналози (или орхиектомия).

Фармакодинамични ефекти

Абиратерон понижава серумния тестостерон и други андрогени до нива, по-ниски от постигнатите с прилагане на LHRH аналози самостоятелно или при орхиектомия. Това се резултат от селективно инхибиране на ензим CYP17, необходим за андрогенната биосинтеза. PSA служи като биомаркер при пациенти с карцином на простатата. В клинично проучване фаза 3 при



пациенти, показали неуспех към предходна химиотерапия с таксани, 38% от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, спрямо 10% от пациентите, лекувани с плацебо, са показали най-малко 50% спад спрямо изходните нива на PSA.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността е установена в три рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови, клинични проучвания фаза 3 (проучвания 3011, 302 и 301) при пациенти с mHSPC и mCRPC. Проучване 3011 включва пациенти с новодиагностицирани (в рамките на 3 месеца след рандомизирането) mHSPC, които имат високорискови прогностични фактори. Високорисковата прогноза се определя като наличие на поне 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 абиратерон се прилага с доза 1000 mg дневно в комбинация с ниска доза преднизон 5 mg веднъж дневно в допълнение към ADT (агонист на LHRH или орхиектомия), което е стандартното лечение. Пациентите в контролното рамо получават ADT и плацебо както за абиратерон, така и за преднизон. В проучване 302 са включени пациенти, които не са лекувани с доцетаксел, а в проучване 301 са включени пациенти, преминали предходно лечение с доцетаксел. Пациентите са приемали LHRH аналог или са преминали лечение с орхиектомия. В групата на активно лечение абиратерон 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 mHSPC)

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 246 (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 3 (0,3%). Скорът за функционално състояние по ECOG е 0 или 1 при 97% от пациентите. Пациентите с известни метастази в мозъка, неконтролирана хипертония, сериозно сърдечно заболяване или сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са изключени. Пациентите, които са лекувани с предшестваша фармакотерапия, лъчелечение или операция за метастатичен рак на простатата са изключени, с изключение на до 3 месеца ADT или 1 курс палиативно облъчване или хирургична терапия за лечение на симптоми, произтичащи от метастази. Съвместните първични крайни точки за ефикасност са обща преживяемост (OS) и преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS). Медианата на изходния скор за болка, измерен с помощта на съкратената 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 (SRE), 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 (PCWG2)) или прогресия на мекотъканните лезии, установена с помощта на КТ или ЯМР (съгласно критерия за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST 1.1)).

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



Таблица 2: Преживяемост без рентгенографска прогресия – стратифициран анализ; Intent-to-treat популация (проучване PCR3011)

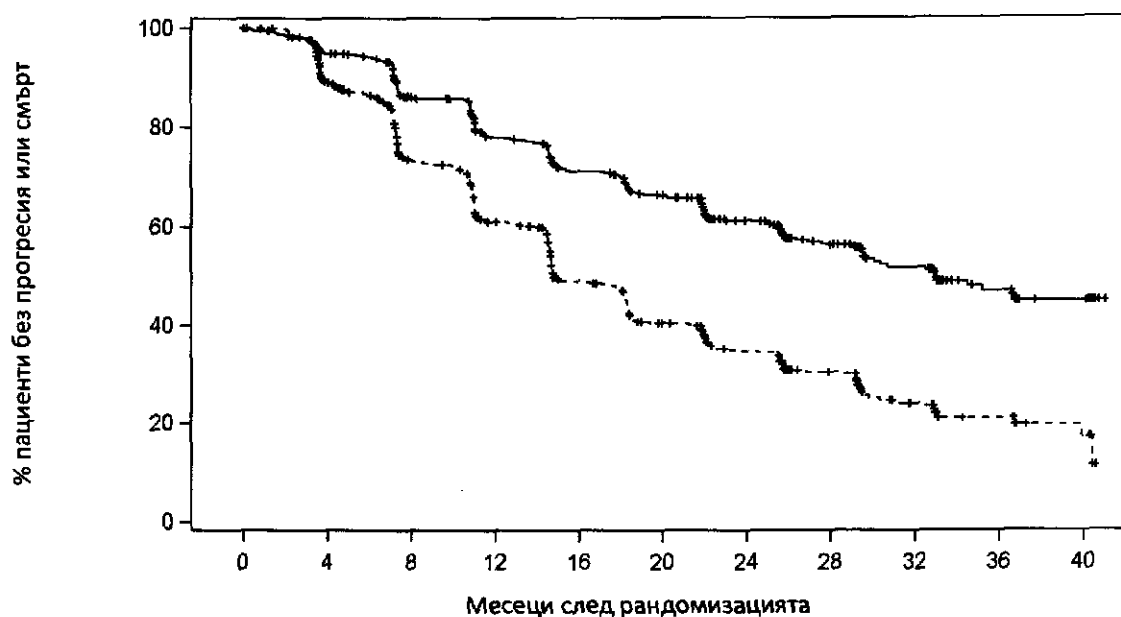
	АА-Р	Плацебо
Рандомизирани пациенти	597	602
Със събитие	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Цензурирани	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Време до събитие (месеци)		
Медиана (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Диапазон	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
р-стойност ^a	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Бележка: += цензурирано наблюдение, NE=не може да бъде изчислено. Случаите на рентгенографска прогресия и смърт се считат за определящи rPFS събитието. АА-Р= пациенти, приемали абиратерон 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 Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия; Intent-to-treat популация (проучване PCR3011)



% Пациенти в риск		Месеци след рандомизацията									
Абиратеронов ацетат	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Плацебо	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7
		—+— Абиратеронов ацетат - - - - - Плацебо									

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



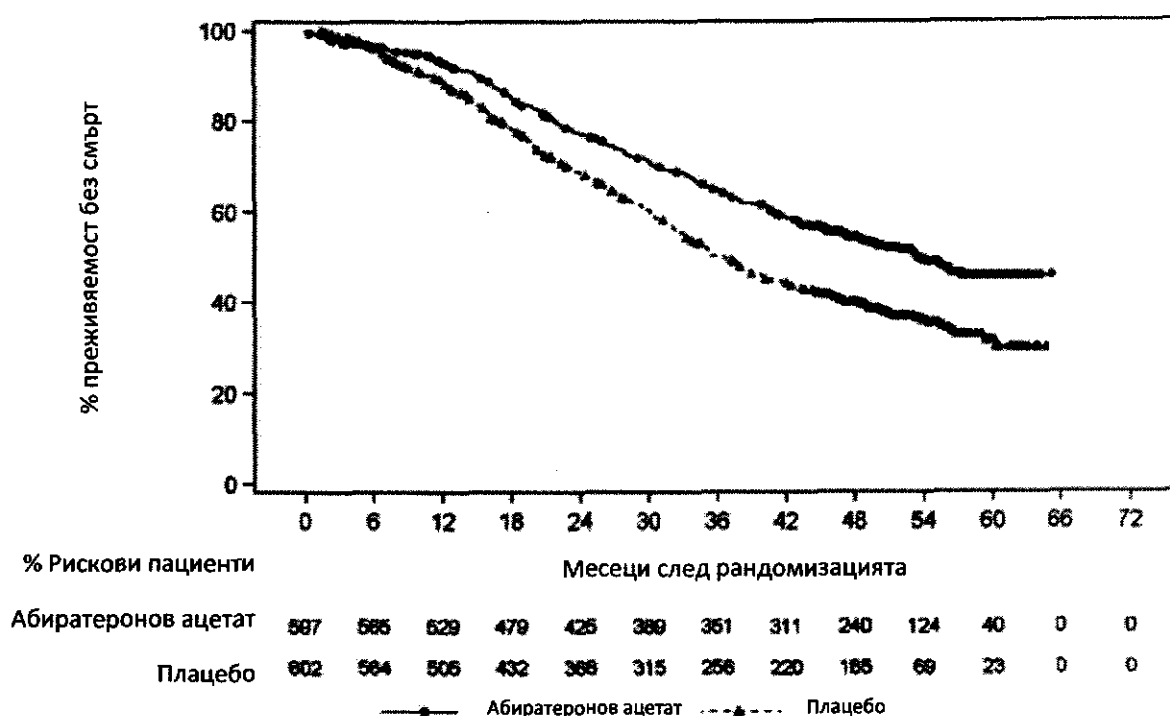
Таблица 3 Обща преживяемост на пациенти, лекувани или с абиратерон или плацебо в проучване PCR3011 (Intent-to-treat анализ)

Обща преживяемост	Абиратерон с преднизон (N=597)	Плацебо (N=602)
Смъртност (%)	275 (46%)	343 (57%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Коефициент на риск (95% CI) ¹	0,66 ('056', '078')	

NE = не може да бъде изчислено

¹ Коефициент на риск е получен от стратифициран пропорционален модел на рисковете. Коефициент на риск <1 е в полза на абиратерон с преднизон.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост; Intent-to-treat популация анализ на проучване PCR3011



Анализите на подгрупите неизменно са в полза на лечението с абиратерон. Ефектът от лечението с AA-P върху gPFS 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 gPFS е демонстрирана полза от лечението с абиратерон 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 счестена за асимптоматична, като скор от 2-3 се счита за леко изразена симптоматика.



В проучване 302, (n = 1 088) медианата на възрастта на включените пациенти е 71 години за тези, лекувани с абиратерон плюс преднизон или преднизолон и 70 години за пациентите, лекувани с плацебо плюс преднизон или преднизолон. Броят на пациентите, лекувани с абиратерон, 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 (The 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 мекотъкани метастази или метастази на лимфните възли, а 19% от пациентите имат само мекотъкани 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 (rPFS). В допълнение към показателите за съвместните първични крайни точки е оценена и ползата с помощта на времето до приложение на опиат 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 (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 (rPFS) 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 rPFS е използвана централно съгласувана рентгенографска оценка на прогресията.

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

Таблица 4 Проучване 302: Преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратерон или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваша орхиектомия		
	АБИРАТЕРОН (N = 546)	Плацебо (N = 542)
Преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS)		
Прогресия или смърт	150 (28%)	251 (46%)
Медиана на rPFS в месеци (95% CI)	Не е постигната (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-стойност*	< 0,0001	
Коефициент на риск** (95% CI) ⁶	0,425 (0,347; 0,522)	

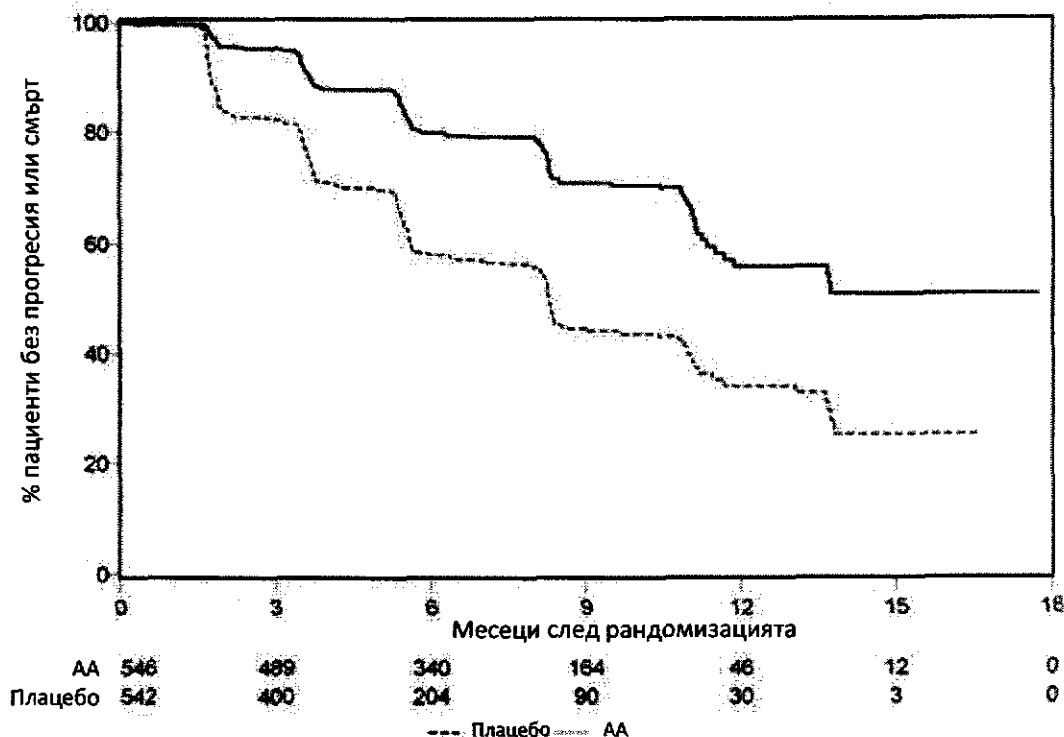
NE=не е изчислена.

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

**Коефициент на риска <1 в полза на абиратерон.



Фигура 3: Криви на Kaplan Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратерон или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшествваща орхиектомия



AA = абиратерон

Данни за пациентите продължават да бъдат събирани до датата на втория междинен анализ на общата преживяемост (OS). Рентгенографската оценка на изследователя на rPFS, направена като последващ анализ на чувствителността, е предоставена 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 rPFS 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 абиратерон или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшествваща орхиектомия (при втори междинен анализ на общата преживяемост – оценка на изследователя)

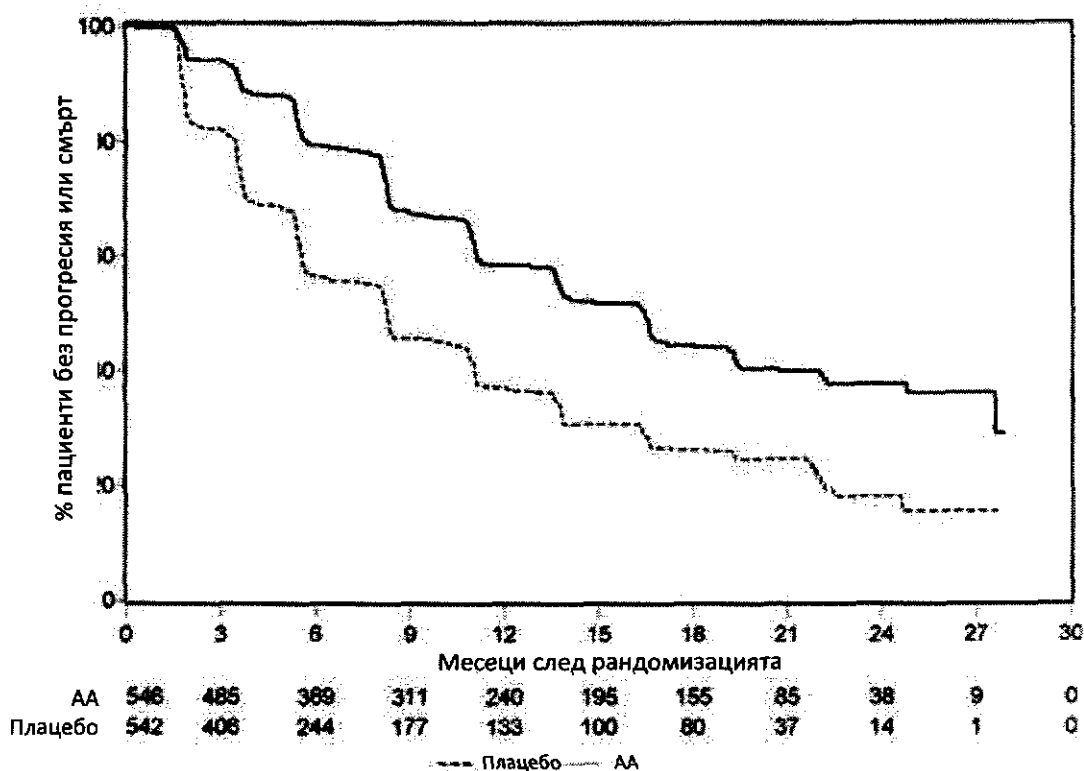
	АБИРАТЕРОН (N = 546)	Плацебо (N = 542)
Преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS)		
Прогресия или смърт	271 (50%)	336 (62%)
Медиана на rPFS в месеци (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-стойност*	< 0,0001	
Коефициент на риск** (95% CI) ^b	0,530 (0,451; 0,623)	

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

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



Фигура 4: Криви на Kaplan Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратерон или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия (при втори междинен анализ на OS-оценка на изследователя)



AA = абиратерон

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 абиратерон. Общата преживяемост е по-дълга при абиратерон 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 абиратерон, в сравнение със 71% (387 от 542) от пациентите, лекувани с плацебо.

Демонстрирана е статистически значима OS в полза на групата, лекувана с абиратерон с 19,4% понижение на риска от смърт ($HR = 0,806$; 95% CI: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) и подобрене на средната OS с 4,4 месеца - абиратерон 34,7 месеца, плацебо 30,3 месеца) (вж. таблица 5). Това подобрене е доказано, въпреки че 44% от пациентите в групата на плацебо са получили абиратерон като последваща терапия.



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

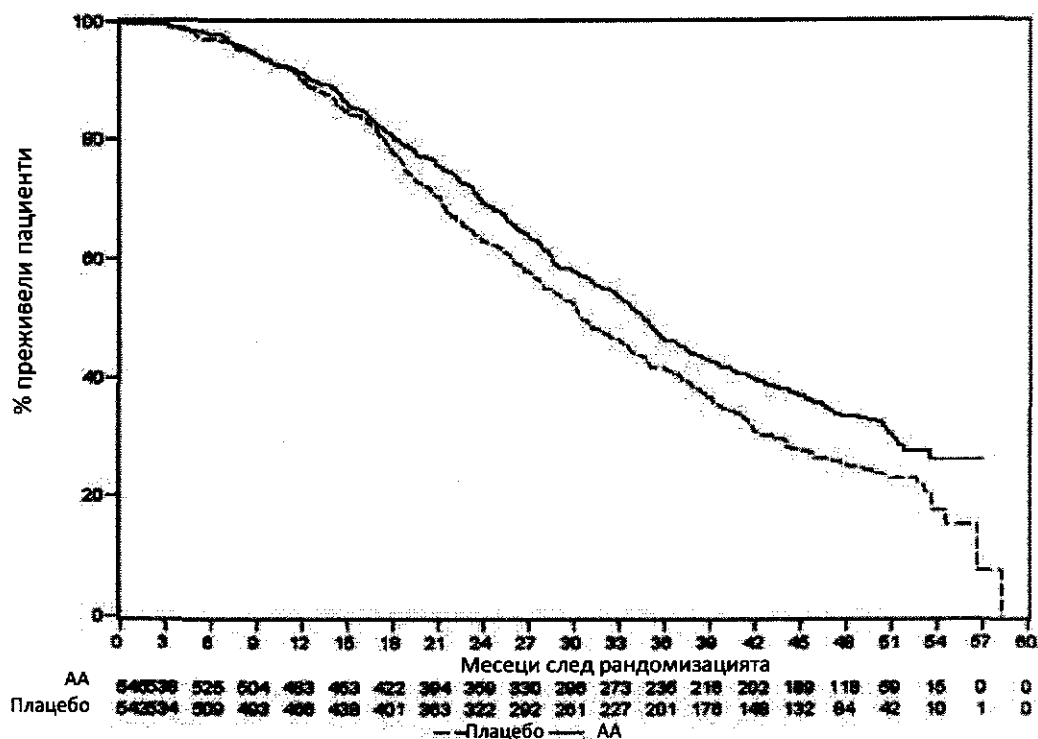
	АБИРАТЕРОН (N = 546)	Плацебо (N = 542)
Междинен анализ за преживяемост		
Смъртност (%)	147 (27%)	186 (34%)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95% CI)	Не е достигната (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-стойност*	0,0097	
Коефициент на риск** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Окончателен анализ за преживяемост		
Смъртност (%)	354 (65%)	387 (71%)
Медиана на общата преживяемост в 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 абиратерон.

Фигура 5: Криви на Kaplan Meier за преживяемост при пациенти, лекувани с абиратерон или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия, окончателен анализ



В допълнение към наблюдаваните подобрения в общата преживяемост и rPFS са демонстрирани ползи на лечението с абиратерон спрямо плацебо при всички показатели на вторични крайни точки, както следва:

Времето до прогресия на PSA съгласно PCWG2 критериите: медианата на времето до прогресия



на PSA е 11,1 месеца за пациенти, приемащи абиратерон 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 абиратерон (HR = 0,488). Процентът на пациентите с потвърден PSA отговор е по-голям в групата на абиратерон, 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 абиратерон.

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 абиратерон, 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 абиратерон 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 абиратерон 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 абиратерон:

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 абиратерон и 16% в групата на плацебо ($p < 0,0001$).

Болка: лечението с абиратерон 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 абиратерон и 18,4 месеца в групата на плацебо.

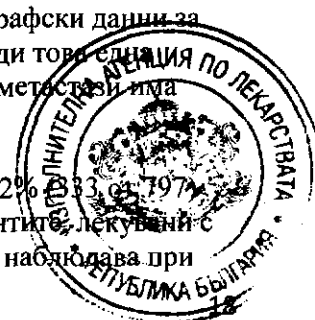
Време до влошаване на FACT-P (общ скор): лечението с абиратерон намалява риска от влошаване на FACT-P (общ скор) с 22% в сравнение с плацебо ($p = 0,0028$). Медианата на времето до влошаване на FACT-P (общ скор) е 12,7 месеца в групата на абиратерон и 8,3 месеца в групата на плацебо.

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. 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 абиратерон, 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 или две курсове цитотоксична химиотерапия, а 30% са получили две. Наличие на чернодробни метастази има при 11% от пациентите, лекувани с абиратерон.

Съгласно планирания анализ, проведен след 552 смъртни случая, са починали 42% (233 от 398) от пациентите, лекувани с абиратерон, в сравнение с 55% (219 от 398) от пациентите, лекувани с плацебо. Статистически значимо подобрение в средната обща преживяемост се наблюдава при



пациентите, лекувани с абиратерон (вж. таблица 7).

Таблица 7 Обща преживяемост на пациенти, лекувани с абиратерон или с плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс LHRH аналози или предшествваща орхиектомия		
	АБИРАТЕРОН (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)
р-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)	

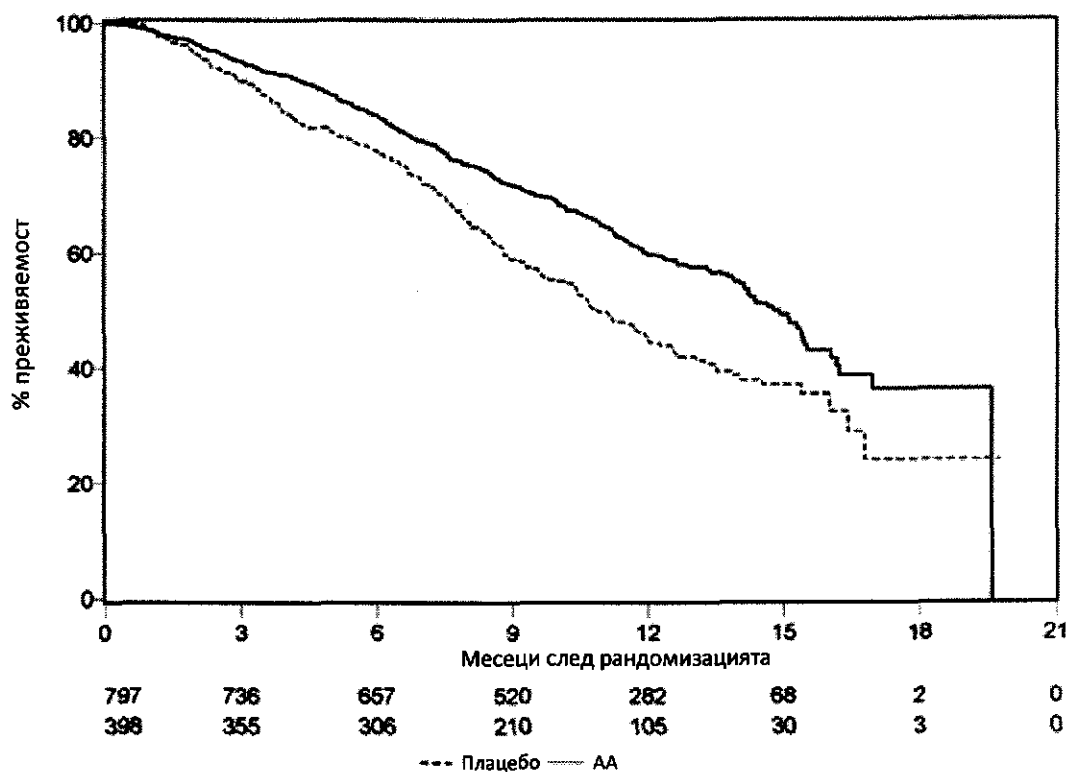
^a р-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по ECOG скор за функционално състояние (0-1 спрямо 2), скор за болка (липса спрямо наличие), брой предишни курсове химиотерапия (1 спрямо 2) и вид на прогресията на заболяването (само PSA спрямо рентгенографска).

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

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



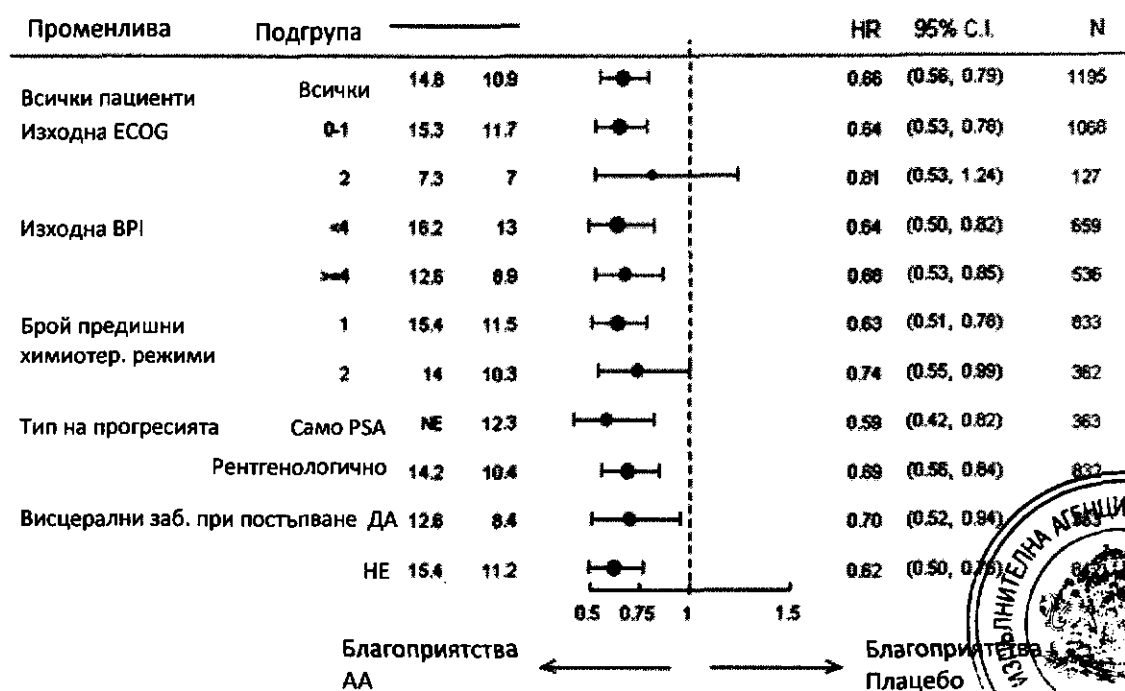
Фигура 6: Криви на Kaplan Meier за преживяемост при пациенти, лекувани с абиратерон или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс LHRH аналози или предшествваща орхиектомия



AA = абиратерон

Анализите на преживяемостта в подгрупите отчитат съответстващи ползи по отношение на преживяемостта при лечението с абиратерон (вж. фигура 7).

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



AA = абиратерон; BPI = кратък скор на болката; C.I. = доверителен интервал; ECOG = скор на функционалното състояние по скалата на Източната 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 абиратерон и са статистически значими след коригиране за многократно изследване, както следва:

Пациентите, получаващи абиратерон, 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% спрямо 10%, $p < 0,0001$.

Медианата на времето до прогресия на PSA е 10,2 месеца за пациенти, лекувани с абиратерон 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 абиратерон 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 абиратерон, отколкото в групата на плацебо (44% спрямо 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 (BPI-SF) за последните 24 часа без увеличение на скор за приложение на аналгетик, наблюдавана при два последователни прегледа през интервал от четири 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 абиратерон, отколкото при тези, лекувани с плацебо, в месец 6 (22% спрямо 28%), месец 12 (30% спрямо 38%) и месец 18 (35% спрямо 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^{-ия} перцентил е 7,4 месеца в групата на абиратерон спрямо 4,7 месеца в групата на плацебо.

Скелетно-свързани събития

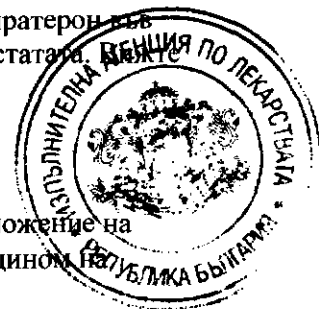
Скелетно-свързани събития са наблюдавани при по-малък процент от пациентите в групата на абиратерон, в сравнение с групата на плацебо в месец 6 (18% спрямо 28%), месец 12 (30% спрямо 40%) и месец 18 (35% спрямо 40%). Времето до първото скелетно-свързано събитие на 25^{-ия} перцентил от групата на абиратерон е два пъти по-дълго от това в контролната група, а именно 9,9 месеца спрямо 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 референтния лекарствен продукт, съдържащ абиратерон във всички подгрупи на педиатричната популация при напреднал карцином на простатата, точка 4.2 за информация 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



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.

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 абиратерон с храна има потенциал да доведе до много различни експозиции. Затова абиратерон не трябва да се приема с храна. Той трябва да се приема поне един час преди или най-малко два часа след хранене. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на ^{14}C -абиратерон с плазмените протеини в човешката плазма е 99,8%. Привидният обем на разпределение е приблизително 5 630 l, което предполага, че абиратерон се разпределя екстензивно в периферните тъкани.

Биотрансформация

След перорално приложение на ^{14}C -абиратеронов ацетат под формата на капсули абиратеронов ацетат се хидролизира до абиратерон, който след това претърпява метаболизъм, включващ сулфатиране, хидроксилране 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 ^{14}C -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).

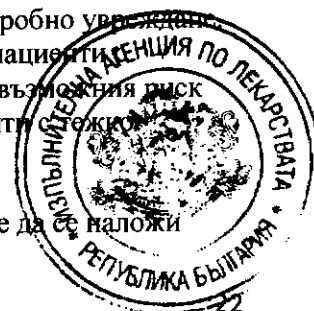
Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на абиратеронов ацетат е изследвана при пациенти с предшестващо леко или умерено чернодробно увреждане (съответно клас А и В по Child-Pugh) и при контролна група от здрави лица. Системната експозиция на абиратерон 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 (клас С по Child-Pugh) и при контролна група от 8 здрави лица с нормална чернодробна функция. AUC на абиратерон 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. 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 намаляване 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, са обратими 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, всички 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 прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Абиратеронов ацетат не показва карциногенност в 6-месечно проучване при трансгенни мишки (Tg.hsdH2). 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 абиратерон и някои особености при плъховете. Абиратеронов ацетат 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

Сърцевина на таблетката

Кроскармелоза натрий

Натриев лаурилсулфат

Повидон (E1201)

Целулоза, микрокристална (E460)

Лактоза монохидрат

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)



Покритие на таблетката

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (E1521)

Талк (E553b)

Само за 500 mg

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери: 2 години

Бутилки: 2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки се предлагат в:

250 mg:

- блистери от алуминий-OPA/Alu/PVC или алуминий-PVC/PE/PVDC, съдържащи 120 филмирани таблетки
- перфорирани еднодозови блистери от алуминий-OPA/Alu/PVC или алуминий-PVC/PE/PVDC, съдържащи 120 x1 филмирани таблетки.
- бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с контейнер за абсорбиране на въздуха, с полипропиленова (PP) капачка на винт, защитена от отваряне от деца, съдържащи 120 филмирани таблетки.

500mg:

- блистери от алуминий-OPA/Alu/PVC или алуминий-PVC/PE/PVDC, съдържащи 56, 60, 84, 112, филмирани таблетки.
- перфорирани еднодозови блистери от алуминий-OPA/Alu/PVC или алуминий-PVC/PE/PVDC, съдържащи 56x1, 60x1, 84x1, 112x1 филмирани таблетки.
- бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с контейнер за абсорбиране на въздуха, с полипропиленова (PP) капачка на винт, защитена от отваряне от деца, съдържащи 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Sandoz d.d.

Verovskova 57

1000 Ljubljana



Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

250 mg - Рег. №

500 mg - Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2021

