

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Jonosol[®], 250 mg, film tablete

Jonosol[®], 500 mg, film tablete

INN: abirateron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jonosol, 250 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 250 mg abirateron - acetata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 34 mg laktoze, monohidrat.

Jonosol, 500 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 500 mg abirateron - acetata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 68 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Jonosol, 250 mg, film tablete

Bele do skoro bele, ovalne, film tablete sa utisnutom oznakom "250" sa jedne strane i dimenzijama 14,2 mm x 7,2 mm.

Jonosol, 500 mg, film tablete

Ljubičaste, ovalne, film tablete sa utisnutom oznakom "500" sa jedne strane i dimenzijama 18,9 mm x 9,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Jonosol je indikovano sa prednizonom ili prednizolonom za:

- terapiju novodijagnostikovanog metastatskog hormon-senzitivnog kancera prostate visokog rizika (engl. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) kod odraslih muškaraca u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) (videti odeljak 5.1);
- terapiju metastatskog kancera prostate rezistentnog na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), kod odraslih muškaraca koji nemaju simptome bolesti ili su simptomi bolesti blagi, nakon neuspešne androgen deprivacione terapije i kod kojih hemioterapija još nije klinički indikovana (videti odeljak 5.1);
- terapiju metastatskog kancera prostate rezistentnog na kastraciju (mCRPC), kod odraslih muškaraca kod kojih je bolest progredirala tokom ili nakon hemioterapijskog protokola zasnovanog na docetakselu.

4.2. Doziranje i način primene

Ovaj lek treba da propiše odgovarajući zdravstveni radnik.

Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (četiri tablete od 250 mg, odnosno dve tablete od 500 mg) kao pojedinačna dnevna doza koja se ne sme uzimati sa hranom (videti odeljak „Način primene”). Uzimanje ovih tableta sa hranom povećava sistemsku izloženost abirateronu (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Doziranje prednizona ili prednizolona

Za mHSPC, lek Jonosol se uzima sa 5 mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Za mCRPC, lek Jonosol se uzima sa 10 mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Medicinska kastracija sa analozima LHRH (engl. *luteinising hormone releasing hormone*) se treba nastaviti tokom terapije kod pacijenata kod kojih nije izvršena hirurška kastacija.

Preporučeno praćenje

Pre započinjanja terapije treba izmeriti vrednost transaminaza u serumu, zatim merenja ponavljati svake dve nedelje tokom prva tri meseca terapije, a potom jednom mesečno. Krvni pritisak, koncentraciju kalijuma u serumu i retenciju tečnosti treba mesečno kontrolisati. Ipak, pacijente sa značajnim rizikom od kongestivne srčane insuficijencije treba pratiti na svake 2 nedelje tokom prva tri meseca terapije i jednom mesečno nakon toga (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa već postojećom hipokalemijom ili kod kojih se hipokalemija razvije tokom terapije lekom Jonosol, razmotriti održavanje koncentracije kalijuma na $\geq 4,0$ mM.

Kod pacijenata kod kojih se razvije toksičnost ≥ 3 stepena uključujući hipertenziju, hipokalemiju, edeme i druge toksičnosti koje nisu izazvane mineralokortikoidima, terapiju treba obustaviti i započeti odgovarajuću medicinsku pomoć. Terapiju lekom Jonosol ne treba ponovo započinjati dok se simptomi toksičnosti ne povuku na stepen 1 ili na početne vrednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza bilo leka Jonosol, prednizona ili prednizolona, terapiju treba nastaviti sledećeg dana uobičajenom dnevnim dozom.

Hepatotoksičnost

Za pacijente kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost (alanin aminotransferaza [ALT] ili aspartat aminotransferaza [AST] pređe vrednost 5 puta veću od gornje granice normale [GGN]), terapiju treba odmah obustaviti (videti odeljak 4.4). Kada se vrednosti testova funkcije jetre pacijenta vrate na početni nivo, može se ponovo uvesti terapija, ali sa smanjenom dozom od 500 mg (dve tablete od 250 mg, odnosno jedna od 500 mg) jednom dnevno. Kod pacijenata kojima se ponovo uvodi terapija, vrednost transaminaza u serumu treba kontrolisati najmanje jednom u dve nedelje tokom tri meseca, a potom jednom mesečno. Ako se hepatotoksičnost javi i sa redukovanom dozom od 500 mg dnevno, terapiju treba prekinuti.

Ako se kod pacijenta u bilo kom trenutku razvije teška hepatotoksičnost (vrednost ALT ili AST 20 puta veća od gornje granice normale), terapiju treba prekinuti i više je ne započinjati.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa postojećim blagim oštećenjem funkcije jetre, *Child-Pugh* klase A.

Dokazano je da umereno oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B) povećava sistemsku izloženost abirateronu za približno četiri puta nakon primene pojedinačnih oralnih doza abirateron-acetata od 1000 mg (videti odeljak 5.2). Nema podataka o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti višestrukih doza abirateron-acetata kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B ili C). Prilagođavanje doze se ne može predvideti. Primenu leka Jonosol treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, kod kojih korist primene treba jasno da prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2

i 5.2). Lek Jonosol ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2). Međutim, nema kliničkih iskustava sa pacijentima koji imaju kancer prostate i teško oštećenje funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata savetuje se oprez (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primene leka Jonosol u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Lek Jonosol je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete treba uzeti najmanje jedan sat pre ili dva sata posle jela. Tablete treba progutati cele, sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne (videti odeljak 4.6).
- Teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C (videti odeljke 4.2, 4.4, i 5.2)).
- Lek Jonosol sa prednizonom ili prednizolonom je kontraindikovano u kombinaciji sa Radijumom-223 (Ra-223).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipertenzija, hipokalemija, retencija tečnosti i srčana insuficijencija usled akumulacije mineralokortikoida

Lek Jonosol može izazvati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti (videti odeljak 4.8) usled inhibicije CYP17 i porasta nivoa mineralokortikoida (videti odeljak 5.1). Istovremena primena kortikosteroida suprimira oslobađanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) što dovodi do smanjene incidence i težine ovih neželjenih reakcija. Potreban je oprez pri lečenju pacijenata čija već postojeća medicinska stanja mogu biti pogoršana povećanjem krvnog pritiska, hipokalemijom (npr. kod onih koji uzimaju kardiotonične glikozide), ili retencijom tečnosti (npr. kod onih sa srčanom insuficijencijom, teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom, kao i kod osoba sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije).

Lek Jonosol treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima u anamnezi. Iz studija faze 3 sprovedenih sa abirateron-acetatom isključeni su pacijenti sa: nekontrolisanom hipertenzijom; klinički značajnim oboljenjem srca što se manifestovalo infarktom miokarda, ili arterijskim trombotičkim događajem u prethodnih 6 meseci; teškom ili nestabilnom anginom; srčanom insuficijencijom klase III ili IV (studija 301) ili klase II do IV (studije 3011 i 302) po NYHA klasifikaciji (engl. *New York Heart Association Class*); sa ejekcionom frakcijom srca < 50%. Iz studija 3011 i 302 su bili isključeni pacijenti sa atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama koji zahtevaju medicinsku terapiju. Nije utvrđena bezbednost kod pacijenata koji imaju ejekcionu frakciju leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) < 50% ili srčanu insuficijenciju NYHA klase III ili IV (studija 301) ili srčanu insuficijenciju NYHA klase II do IV (u studijama 3011 i 302) (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Pre lečenja pacijenata sa značajnim rizikom za nastanak kongestivne srčane insuficijencije (npr. srčana insuficijencija, nekontrolisana hipertenzija ili srčani događaji kao što je ishemijska bolest srca u anamnezi), treba razmotriti dobijanje procene srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Pre terapije lekom Jonosol, treba lečiti srčanu insuficijenciju i optimizovati srčanu funkciju. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti treba korigovati i kontrolisati. Tokom terapije treba kontrolisati krvni pritisak, koncentraciju kalijuma u serumu, retenciju tečnosti (dobijanje na težini, periferni edemi), i druge znake i simptome kongestivne srčane insuficijencije, na svake 2 nedelje u toku 3 meseca, nakon toga jednom mesečno i korigovati primećena odstupanja. Produženje QT intervala je bilo primećeno kod pacijenata koji su imali hipokalemiju povezanu sa primenom abirateron-acetata. Proceniti srčanu funkciju prema kliničkim indikacijama, sprovesti odgovarajuće

mere i razmotriti prekid terapije ukoliko postoji klinički značajno smanjenje srčane funkcije (videti odeljak 4.2).

Hepatotoksičnost i oštećenje funkcije jetre

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima dolazilo je do značajnog povećanja vrednosti enzima jetre zbog čega je terapija prekidana ili je doza modifikovana (videti odeljak 4.8). Vrednosti transaminaza u serumu treba meriti pre započinjanja ove terapije, na svake dve nedelje u prva tri meseca terapije i potom jednom mesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znaci koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah treba izmeriti vrednost transaminaza u serumu. Ako u bilo kom trenutku vrednost ALT ili AST pređe petostruku vrednost gornje granice normale, terapiju treba odmah obustaviti i pažljivo pratiti funkciju jetre. Terapija se može ponovo uvesti sa smanjenom dozom ali tek kada se vrednosti testova funkcije jetre vrate na početni nivo (videti odeljak 4.2).

Ako pacijenti razviju tešku hepatotoksičnost (vrednost ALT ili AST 20 puta veća od gornje granice normale) u bilo kom trenutku terapije, terapiju treba prekinuti i više je ne uvoditi kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga nema podataka koji bi podržali upotrebu leka Jonosol u ovoj populaciji.

Nema podataka o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti višestrukih doza abirateron-acetata kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B ili C). Primenu leka Jonosol treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, kod kojih korist primene treba jasno da prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek Jonosol ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

U periodu postmarketinškog praćenja, bili su prijavljeni retki slučajevi akutne insuficijencije jetre i fulminantnog hepatitisa, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8.).

Obustava primene kortikosteroida i rešavanje stresnih situacija

Savetuje se oprez i praćenje eventualne pojave adrenokortikalne insuficijencije ukoliko se kod pacijenata obustavi terapija prednizonom ili prednizolonom. Ako se nastavi sa davanjem leka Jonosol i nakon što se obustavi primena kortikosteroida, pacijente treba pratiti kako bi se na vreme uočili simptomi povećane koncentracije mineralokortikoida (videti gore pomenute informacije).

Kod pacijenata koji primaju prednizon ili prednizolon, a koji su izloženi neuobičajenom stresu, može biti indikovana primena povećanih doza kortikosteroida pre, tokom i posle stresnih situacija.

Gustina kostiju

Kod muškaraca sa metastatskim uznapredovalim kancerom prostate može doći do smanjenja gustine kostiju. Kombinovana primena leka Jonosol sa glukokortikoidima može da pojača ovaj uticaj.

Prethodna primena ketokonazola

Može se očekivati niži stepen odgovora kod pacijenata koji su prethodno primali ketokonazol kao terapiju za kancer prostate.

Hiperglikemija

Primena glukokortikoida može povećati hiperglikemiju, zato je neophodno često merenje vrednosti šećera u krvi kod osoba sa dijabetesom.

Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije pri primeni leka Jonosol u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom kod pacijenata sa dijabetesom na pioglitazonu ili repaglinidu (videti odeljak 4.5); zbog toga je kod ovih pacijenata neophodno često merenje vrednosti šećera u krvi.

Upotreba sa hemioterapijom

Bezbednost i efikasnost istovremene primene leka Jonosol sa citotoksičnom hemioterapijom nije utvrđena (videti odeljak 5.1).

Mogući rizici

Anemija i seksualna disfunkcija se mogu javiti kod muškaraca sa metastatskim kancerom prostate uključujući i one koji su na terapiji abirateron-acetatom.

Uticaj na skeletne mišiće

Slučajevi miopatije i rabdomiolize su prijavljeni kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat. Većina slučajeva se razvila unutar prvih 6 meseci terapije i povukla se nakon obustavljanja primene abirateron-acetata. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove za koje se zna da mogu da izazovu miopatiju/rabdomiolizu.

Interakcije sa drugim lekovima

Primenu snažnih induktora CYP3A4 tokom terapije treba izbegavati, osim ukoliko ne postoji terapijska alternativa, zbog rizika od smanjenja izloženosti abirateronu (videti odeljak 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Radijumom-223

Terapija abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji sa Ra-223 je kontraindikovana (videti odeljak 4.3) usled povećanog rizika za nastanak fraktura, kao i trenda povećanja mortaliteta među pacijentima sa kancerom prostate bez simptoma ili sa blagim simptomima, što je primećeno u kliničkim studijama.

Preporuka je da se naredni tretman Ra-223 ne započinje bar 5 dana nakon poslednje primene leka Jonosol u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj hrane na abirateron-acetat

Primena sa hranom značajno povećava resorpciju abirateron-acetata. Efikasnost i bezbednost nije utvrđena kada se uzima sa hranom, zato se ovaj lek se ne sme uzimati sa hranom (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Interakcije sa drugim lekovima

Mogući uticaj drugih lekova na izloženost abirateronu

U kliničkoj studiji farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika koji su prethodno dobijali snažan CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg tokom 6 dana, a zatim dobijali pojedinačnu dozu abirateron-acetata od 1000 mg, srednja vrednost PIK_{∞} abiraterona u plazmi je bila smanjena za 55%.

Snažne induktore CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, kantarion (*Hypericum perforatum*)) treba izbegavati tokom terapije, osim ukoliko ne postoji terapijska alternativa.

U odvojenoj kliničkoj studiji farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika, istovremena primena sa ketokonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A4, nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku abiraterona.

Mogući uticaj na izloženost drugim lekovima

Abirateron je inhibitor hepatičnih enzima CYP2D6 i CYP2C8 koji metabolišu lekove. U studiji u kojoj je trebalo utvrditi dejstvo abirateron-acetata (uz prednizon) na pojedinačnu dozu CYP2D6 supstrata dekstrometorfana, sistemska izloženost (PIK) dekstrometorfana povećana je oko 2,9 puta. Vrednost PIK_{24} za dekstrorfan, aktivni metabolit dekstrometorfana, povećana je za oko 33%.

Savetuje se oprez kada se abirateron-acetat primenjuje sa lekovima koji se aktiviraju ili metabolišu putem CYP2D6, posebno sa lekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjenje doze lekova koji imaju uzak terapijski indeks i koji se metabolišu putem CYP2D6. Primeri lekova koji se metabolišu putem CYP2D6 su metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (kod poslednja tri leka potreban je CYP2D6 za formiranje njihovih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko dejstvo).

U ispitivanju interakcija lekova koji se metabolišu putem CYP2C8, kod zdravih ispitanika, vrednost PIK pioglitazona je bila povećana za 46%; dok su vrednosti PIK za M-III i M-IV, aktivne metabolite pioglitazona, bile smanjene za po 10%, kada se pioglitazon davao zajedno sa pojedinačnom dozom od 1000 mg abirateron-acetata. Pacijente treba pažljivo pratiti za znake toksičnosti povezane sa CYP2C8 supstratom sa uskim terapijskim indeksom, ako se primenjuju istovremeno. Primeri lekova koji se metabolišu putem CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (videti odeljak 4.4).

In vitro, glavni metaboliti abirateron-sulfat i N-oksid abirateron-sulfat, pokazali su da inhibiraju hepatično preuzimanje transporterom OATP1B1 i za posledicu, mogu da povećaju koncentraciju lekova koji se eliminišu putem OATP1B1. Nema dostupnih kliničkih podataka koji bi potvrdili ovu interakciju zasnovanu na transporteru.

Primena sa lekovima koji produžavaju QT interval

Obzirom da androgen deprivaciona terapija može dovesti do prolongacije QT intervala, savetuje se oprez kada se lek Jonosol primenjuje sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval ili sa lekovima koji mogu da indukuju *torsades de pointes* kao što su klasa IA antiaritmika (npr. hinidin, diizopiramid) ili klasa III antiaritmika (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd.

Primena sa spironolaktonom

Spironolakton se vezuje za androgene receptore i može da poveća vrednosti prostata specifičnog antigena (PSA). Primena sa lekom Jonosol se ne preporučuje (videti odeljak 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o primeni leka Jonosol tokom trudnoće, budući da ovaj lek uopšte nije namenjen za primenu kod žena u reproduktivnom periodu.

Kontracepcija muškaraca i žena

Nije poznato da li su abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je da pacijenti koji su seksualno aktivni koriste kondom ako im je partnerka trudna. Ako pacijent ima seksualne odnose sa ženom u reproduktivnom periodu, potrebno je da koristi kondom uz još neko efektivno sredstvo kontracepcije. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Lek Jonosol nije namenjen za primenu kod žena i kontraindikovano je kod žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Lek Jonosol nije namenjen za primenu kod žena.

Plodnost

Abirateron utiče na plodnost mužjaka i ženki pacova, ali su ova dejstva potpuno reverzibilna (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Jonosol nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U analizi neželjenih reakcija kombinovanih kliničkih studija faze 3 sa abirateron-acetatom, neželjene reakcije koje su zabeležene kod $\geq 10\%$ pacijenata su bile periferni edemi, hipokalemija, hipertenzija, infekcija urinarnog trakta i povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze. Druge važne neželjene reakcije uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis.

Lek Jonosol može da izazove hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti, kao farmakodinamske posledice mehanizma dejstva. U fazi 3 studija, očekivane mineralokortikoidne neželjene reakcije bile su češće zabeležene kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat nego kod onih koji su dobijali placebo: hipokalemija 18% prema 8%, hipertenzija 22% prema 16% i retencija tečnosti (periferni edemi) 23% prema 17%. Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, hipokalemija stepena 3 i 4, prema Zajedničkim kriterijumima terminologije za neželjene događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE (verzija 4.0)) je zabeležena kod 6% odnosno 1% pacijenata, hipertenzija stepena 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) je zabeležena su kod 7%, odnosno 5% pacijenata, a retencija tečnosti (periferni edemi) stepena 3 i 4 su zabeleženi kod 1% odnosno 1% pacijenata. Mineralokortikoidne reakcije su generalno uspešno medicinski kontrolisane. Istovremena primena kortikosteroida smanjuje incidencu i težinu ovih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U studijama sa pacijentima koji imaju metastatski uznapredovali kancer prostate koji su primali LHRH analog, ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji, abirateron-acetat je primenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskim dozama prednizona ili prednizolona (bilo 5 mg ili 10 mg na dan zavisno od indikacije).

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i u postmarketinškom periodu navedene su u Tabeli 1, po kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti se definišu na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U svakoj grupi učestalosti neželjena dejstva su prikazivana po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinški

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija i učestalost
Infekcije i infestacije	veoma često: infekcija urinarnog trakta često: sepsa
Poremećaji imunskog sistema	nepoznato: anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	povremeno: adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i ishrane	veoma često: hipokalemija često: hipertrigliceridemija
Kardiološki poremećaji	često: srčana insuficijencija*, angina pectoris, atrijalna fibrilacija, tahikardija povremeno: ostale aritmije nepoznato: infarkt miokarda, produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	veoma često: hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	retko: alergijski alveolitis ^a
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često: dijareja često: dispepsija
Hepatobilijarni poremećaji	veoma često: povećana vrednost alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze ^b retko: fulminantni hepatitis, akutna insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: osip

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	povremeno: miopatija, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	često: hematurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često: periferni edem
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: frakture**

* Srčana insuficijencija uključuje i kongestivnu srčanu insuficijenciju, disfunkciju leve komore i smanjenje ejeckione frakcije

** Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture osim patoloških fraktura

^a Spontani izveštaji iz postmarketinškog iskustva

^b Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze uključujući povećanje vrednosti ALT, povećanje vrednosti AST i poremećaj funkcije jetre.

Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat zabeležene su sledeće neželjene reakcije stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija 5%; infekcija urinarnog trakta 2%; povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze 4%; hipertenzija 6%; frakture 2%; periferni edemi, srčana insuficijencija i atrijska fibrilacija, po 1%. Hipertrigliceridemija i angina pectoris stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Infekcija urinarnog trakta, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze, hipokalemija, srčana insuficijencija, atrijska fibrilacija i frakture stepena 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabeleženi su kod < 1% pacijenata.

Veća incidenca hipertenzije i hipokalemije je uočena kod hormonski osetljive populacije (studija 3011). Hipertenzija je bila prijavljena kod 36,7% pacijenata kod hormonski osetljive populacije (studija 3011) u odnosu na 11,8% pacijenata u studiji 301, odnosno 20,2% pacijenata u studiji 302. Hipokalemija je zabeležena kod 20,4% pacijenata kod hormonski osetljive populacije (studija 3011) u odnosu na 19,2% pacijenata u studiji 301 odnosno 14,9% pacijenata u studiji 302.

Incidenca i težina neželjenih događaja je bila veća u podgrupi pacijenata sa početnom vrednosti ECOG funkcionalnog statusa 2 (prema klasifikaciji Istočne kooperativne onkološke grupe (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG)) kao i kod starijih pacijenata (≥ 75 godina).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kardiovaskularne reakcije

Iz tri studije faze 3 isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca što se manifestovalo infarktom miokarda, ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 meseci, teškom ili nestabilnom anginom, ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV po klasifikaciji NYHA (studija 301) ili srčanom insuficijencijom klase II ili IV po klasifikaciji NYHA (studije 3011 i 302) ili kod kojih je ejeckiona frakcija srca < 50%. Svi uključeni pacijenti (i oni koji su uzimali aktivnu supstancu i koji su dobijali placebo) istovremeno su bili podvrgnuti androgen deprivacionoj terapiji, uglavnom upotrebom analoga LHRH, što je bilo udruženo sa pojavom dijabetesa, infarkta miokarda, cerebrovaskularnog događaja i iznenadne srčane smrti. Incidenca kardiovaskularnih neželjenih reakcija u studijama faze 3 kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo bila je sledeća: atrijska fibrilacija 2,6% u odnosu na 2,0%, tahikardija 1,9% u odnosu na 1,0%, angina pectoris 1,7% u odnosu na 0,8%, srčana insuficijencija 0,7% u odnosu na 0,2% i aritmija 0,7% u odnosu na 0,5%.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost sa povećanim vrednostima ALT, AST i ukupnog bilirubina zabeležena je kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat. U kliničkim studijama faze 3, hepatotoksičnost stepena 3 i 4 (npr. vrednosti ALT ili AST povećane > 5 x iznad gornje granice normalnih vrednosti (GGN) ili povećanje bilirubina > 1.5 x GGN) zabeležena je kod približno 6% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, najčešće tokom prva 3 meseca po započinjanju terapije. U studiji 3011, hepatotoksičnost stepena 3 ili 4 je zabeležena kod 8,4% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat. Deset pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat su bili isključeni iz studije zbog hepatotoksičnosti; dva pacijenta su imala hepatotoksičnost stepena 2, šest pacijenata je imalo hepatotoksičnost stepena 3 i dva pacijenta su imala stepen 4 hepatotoksičnosti. Hepatotoksičnost nije bila uzrok smrti kod pacijenata u studiji 3011. U kliničkim studijama faze 3, verovatnoća da će doći do povećanja vrednosti testova funkcije jetre bila je veća kod pacijenata kojima je vrednost ALT ili AST bila povećana i pre uvođenja

ispitivane terapije u odnosu na one pacijente čije su početne vrednosti bile normalne. Kada je zabeležen porast vrednosti bilo ALT ili AST $> 5 \times$ GGN, ili povećanja vrednosti bilirubina $> 3 \times$ GGN, abirateron-acetat je obustavljan privremeno ili trajno. U dva slučaja došlo je do izrazitog povećanja vrednosti testova funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Kod ova dva pacijenta kod kojih su na početku vrednosti parametara funkcije jetre bile normalne došlo je do porasta vrednosti ALT ili AST od 15 do 40 $\times$ GGN i povećanja bilirubina od 2 do 6 $\times$ GGN. Po obustavi terapije, kod oba pacijenta došlo je do normalizacije vrednosti testova funkcije jetre i kod jednog pacijenta terapija je ponovo uvedena, a ovi skokovi se nisu ponovili. U studiji 302, porast vrednosti ALT ili AST stepena 3 ili 4 je bio zabeležen kod 35 (6,5%) pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat. Povećane vrednosti aminotransferaza povukle su se kod svih osim kod 3 pacijenta (kod 2 pacijenta sa novim višestrukim metastazama na jetri i kod jednog pacijenta sa porastom vrednosti AST približno 3 nedelje nakon poslednje doze abirateron-acetata). U kliničkim studijama faze 3, prekid terapije zbog povećanja vrednosti ALT i AST ili poremećaja funkcije jetre je bio prijavljen kod 1,1% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i 0,6% pacijenata koji su dobijali placebo; nisu prijavljeni smrtni ishodi zbog hepatotoksičnog događaja.

U kliničkim ispitivanjima, rizik od hepatotoksičnosti smanjen je isključivanjem pacijenata sa hepatitisom kao postojećom bolešću ili značajnim abnormalnostima u testovima funkcije jetre. Iz studije 3011 bili su isključeni pacijenti sa početnom vrednošću ALT i AST $> 2,5 \times$ GGN, bilirubinom $> 1,5 \times$ GGN ili pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnim oboljenjem jetre; pacijenti sa ascitesom ili sa poremećajem krvarenja kao posledicom disfunkcije jetre. U studiji 301, pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST $\geq 2,5 \times$ GGN i odsustvom metastaza na jetri i pacijenti sa metastazama na jetri i vrednostima ALT i AST $> 5 \times$ GGN su bili isključeni. U studiji 302, pacijenti sa metastazama na jetri nisu ispunjavali uslove za učešće, a pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST $\geq 2,5 \times$ GGN su bili isključeni. Povećanje vrednosti testova funkcije jetre kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima rešavalo se odlučnim prekidom terapije i dozvolom da se ona ponovo uvede tek pošto se vrednosti ovih testova vrte na one koje je pacijent imao na početku ispitivanja (videti odeljak 4.2). Terapija nije ponovo uvedena kod pacijenata čije su vrednosti ALT ili AST dostizale $> 20 \times$ GGN. Nije poznato koliko je bezbedno da se kod ovih pacijenata terapija ponovo uvodi. Mehanizam hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo vezano za predoziranje abirateron-acetatom kod ljudi je ograničeno.

Nema specifičnog antidota. U slučaju predoziranja, treba obustaviti davanje leka i preduzeti opšte potporne mere, uključujući monitoring za aritmije, hipokalemiju i znake i simptome retencije tečnosti. Treba kontrolisati i funkciju jetre.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci:

Farmakoterapijska grupa: endokrinološka terapija, ostali hormonski antagonisti i srodni lekovi

ATC šifra: L02BX03

Mehanizam dejstva

Abirateron-acetat se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Tačnije, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Ovaj enzim je eksprimiran i neophodan za biosintezu androgena u tkivima tumora testisa, nadbubrega i prostate. CYP17 katalizuje konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, DHEA i androstendion, 17 α -hidroksilacijom i cepanjem C17,20. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećane produkcije mineralokortikoida u nadbubrežnim žlezdama (videti odeljak 4.4).

Androgen-senzitivni kancer prostate odgovara na terapiju kojom se smanjuju koncentracije androgena. Androgen deprivacione terapije kao što je terapija analogima LHRH ili orhiektomija, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utiču na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlezdama ili u tumoru. Terapija abirateron-acetatom smanjuje koncentraciju testosterona u serumu ispod nivoa detekcije (pri primeni komercijalnih testova) kada se daje u kombinaciji sa LHRH analogima (ili uz orhiektomiju).

Farmakodinamsko dejstvo

Abirateron-acetat smanjuje koncentraciju testosterona i drugih androgena u serumu do manjih nivoa od onih koji se postižu primenom samih analoga LHRH ili orhiektomijom. Ovo je rezultat selektivne inhibicije CYP17 enzima koji je neophodan za biosintezu androgena. Antigen specifičan za prostatu (PSA) služi kao biomarker kod pacijenata sa kancerom prostate. U kliničkoj studiji faze 3 kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu hemioterapiju taksanima, kod 38% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i kod 10% pacijenata koji su dobijali placebo, postignuto je smanjenje vrednosti PSA za najmanje 50% u odnosu na početne vrednosti.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost je utvrđena u tri multicentrične, randomizovane placebo-kontrolisane kliničke studije faze 3 (studije 3011, 302 i 301) kod pacijenata sa mHSPC i mCRPC. Studija 3011 je obuhvatila pacijente sa novodijagnostikovanim (unutar 3 meseca od randomizacije) mHSPC koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Prognostički faktori visokog rizika su bili definisani kao najmanje 2 od sledeća 3 faktora rizika: (1) Gleason skor ≥ 8 ; (2) postojanje 3 ili više lezija na snimku kostiju; (3) prisustvo merljivih visceralnih (isključujući oboljenja limfnih nodusa) metastaza. U aktivnoj grupi (grupa koja uzima aktivnu supstancu), abirateron-acetat je bio primenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa malom dozom prednizona od 5 mg jednom dnevno uz androgen deprivacionu terapiju (ADT) (LHRH agonisti ili orhiektomija) što je bila standardna terapija. Pacijenti u kontrolnoj grupi su primili ADT i placebo umesto abirateron-acetata i prednizona. Studija 302 je uključivala pacijente koji nisu primali docetaksel; dok su u studiju 301 bili uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Pacijenti su primali neki LHRH analog ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji. U aktivnoj grupi, abirateron-acetat je primenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta na dan. Pacijenti u kontrolnoj grupi su dobijali placebo u kombinaciji sa niskom dozom prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta na dan.

Same promene u koncentraciji PSA u serumu ne predviđaju uvek kliničku korist. Prema tome, u svim studijama je bilo preporučeno da pacijenti nastave sa terapijom primenjenom u studiji, dok se ne ispune kriterijumi za prekidanje terapije kako je navedeno u daljem tekstu za svaku studiju.

U svim studijama primena spironolaktona nije bila dozvoljena jer se spironolakton vezuje za androgene receptore i može da poveća vrednost PSA.

Studija 3011 (pacijenti sa novodijagnostikovanim mHSPC visokog rizika)

U studiji 3011, (n=1199) medijana starosti uključenih pacijenata je bila 67 godina. Broj pacijenata koji su uzimali lek abirateron-acetat prema rasnim grupama, bio je sledeći: bela rasa 832 (69,4%), Azijati 246 (20,5%)

crna rasa ili afroamerikanci 25 (2,1%), ostali 80 (6,7%), nepoznato/neprijavljeno 13 (1,1%) i 3 (0,3%) američka indijanca ili domoroca sa Aljaske. Vrednost ECOG funkcionalnog statusa je bila 0 ili 1 za 97% pacijenata. Pacijenti sa potvrđenim metastazama na mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom, izraženim srčanim oboljenjem ili sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II do IV su bili isključeni. Pacijenti koji su prethodno bili podvrgnuti farmakoterapiji, radioterapiji ili hirurškom zahvatu za metastatski kancer prostate su bili isključeni. Izuzetak su bili pacijenti sa do 3 meseca androgen deprivacione terapije (ADT) ili 1 ciklusom palijativne radijacije ili hirurškim zahvatom za lečenje simptoma koji su rezultat metastatskog oboljenja. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti su bili ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) i preživljavanje bez radiografske progresije bolesti (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Medijana početne vrednosti rezultata bola, mereno prema kratkom upitniku za bol (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) je bila 2,0 i u aktivnoj i u placebo grupi. Dodatno uz ko-primarne parametre praćenja ishoda, korist je takođe procenjivana i vremenom do pojave događaja povezanih sa koštanim sistemom (engl. *skeletal-related event*, SRE), vremenom do sledeće terapije za kancer prostate, vremenom do započinjanja hemioterapije, vremenom do progresije bola i vremenom do progresije vrednosti PSA. Terapija se nastavila do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljavanje bez radiografske progresije je bilo definisano kao vreme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti zbog bilo kog uzroka. Radiografska progresija je uključivala progresiju prema snimcima kostiju (prema modifikovanim PCWG2 kriterijumima) ili progresiju lezija mekog tkiva prema CT-u ili MR-u (prema kriterijumima RECIST 1,1).

Zabeležena je značajna razlika u rPSF između ispitivanih grupa (videti Tabelu 2 i Sliku 1.)

Tabela 2: Preživljavanje bez radiografske progresije – stratifikovana analiza; *Intent-to-treat* populacija (Studija PCR3011)

	AA-P	Placebo
Randomizovani ispitanici	597	602
Događaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurisano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Vreme do događaja (meseci)		
Medijana (95% CI)	33,02 (29,57; NP)	14,78 (14,69; 18,27)
Raspon	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-vrednost ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

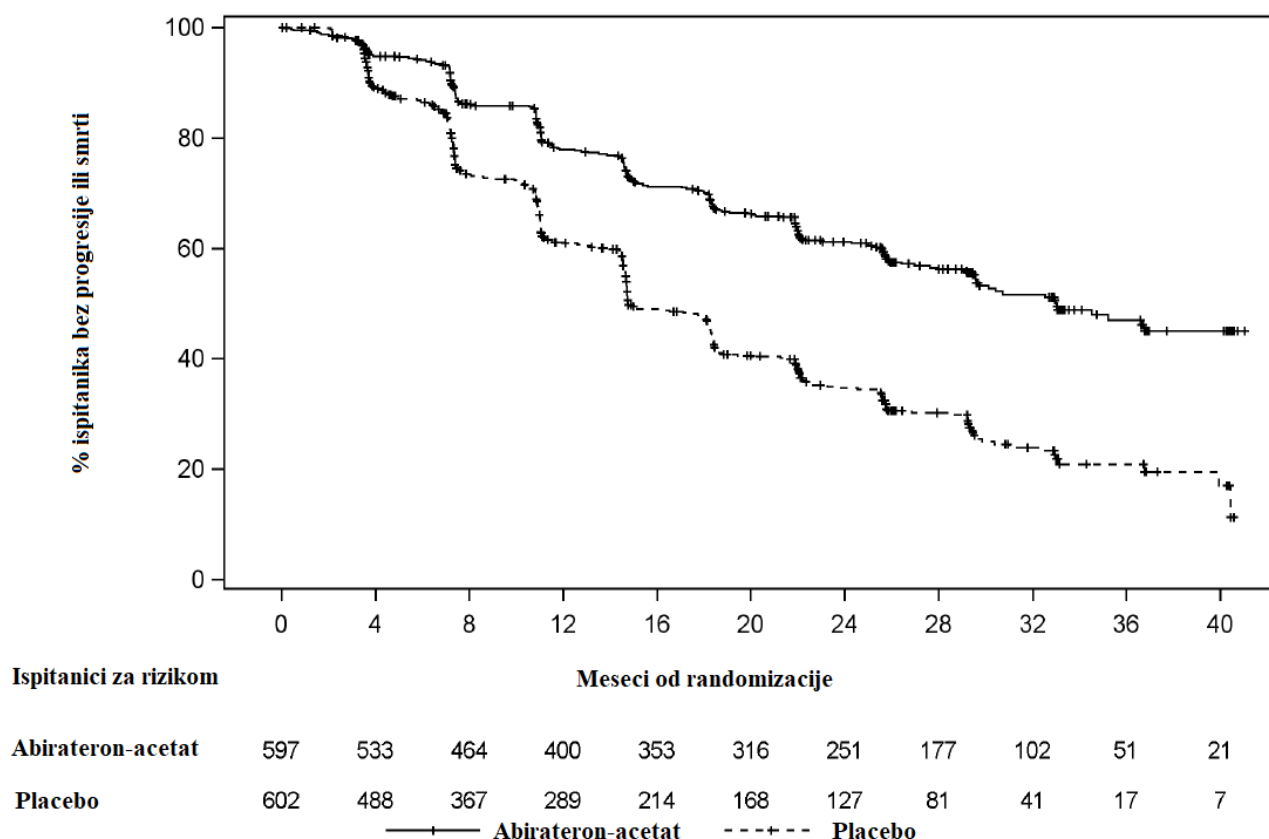
Napomena: +=cenzurisano zapažanje, NP=nije procenjivo. Radiografska progresija i smrt su uzeti u obzir pri definisanju rPFS događaja. AA-P=ispitanici koji su primili abirateron-acetat i prednizon.

CI – interval pouzdanosti

^a p-vrednost je iz *log-rank* testa stratifikovanog prema vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

^b Hazard ratio je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. Hazard ratio <1 je u korist AA-P *Intent-to-treat* populacija – grupa pacijenata predviđenih za lečenje

Slika 1: Kaplan-Meier grafički prikaz preživljavanja bez radiografske progresije; *Intent-to-treat* populacija (Studija PCR3011)



Statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljavanju u korist grupe koja je uzimala AA-P sa androgen deprivacionom terapijom (ADT) bilo je zabeleženo sa 34%-nim smanjenjem rizika od smrti u odnosu na grupu koja je dobijala placebo sa androgen deprivacionom terapijom (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (videti Tabelu 3 i Sliku 2).

Tabela 3: Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih abirateron-acetatom ili placebo; *Intent-to-treat* populacija (Studija PCR3011)

Ukupno preživljavanje	AA-P (N=597)	Placebo (N=602)
Smrtni ishod (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijana preživljavanja (meseci)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2, NP)	(33,5, 40,0)
Hazard ratio (95% CI)	0,66 (0,56; 0,78)	

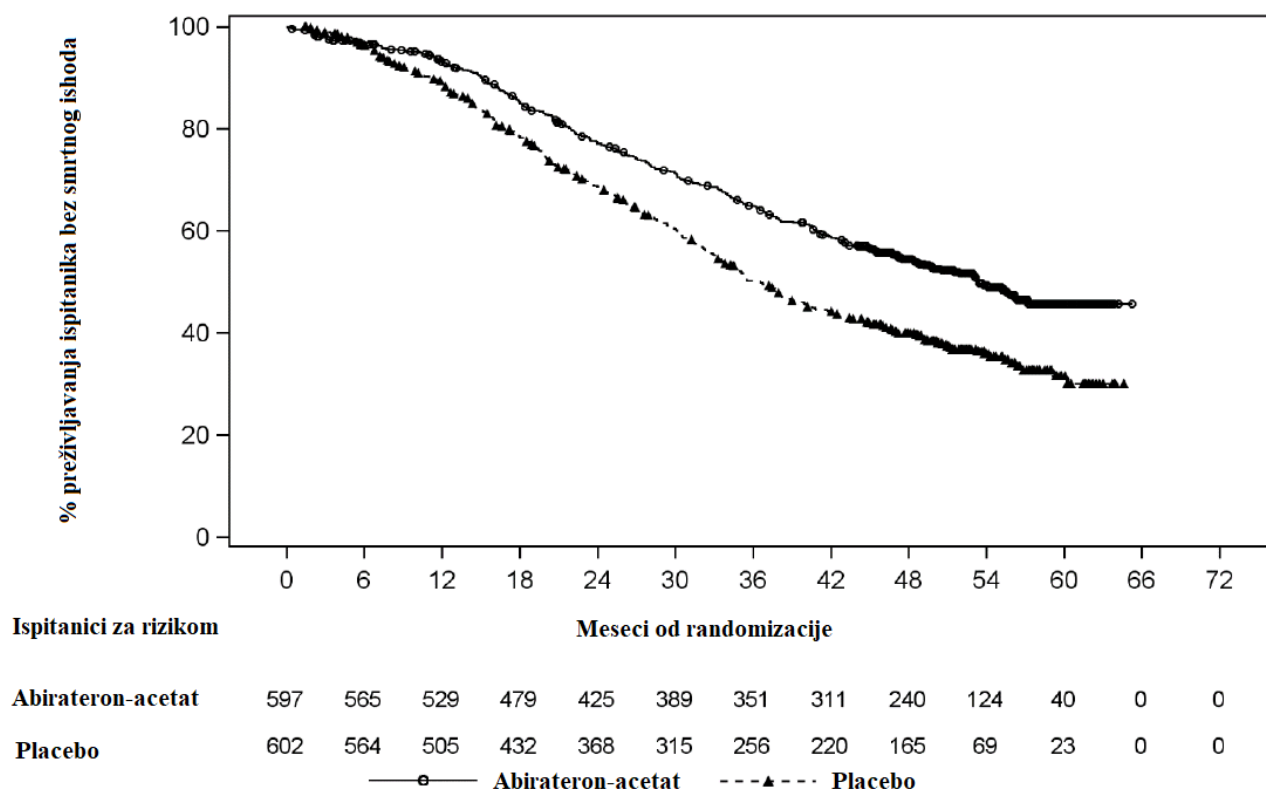
NP=nije procenjivo. AA-P=ispitanici koji su primili abirateron-acetat i prednizon.

CI – interval pouzdanosti

Hazard ratio je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. Hazard ratio <1 je u korist AA-P

Intent-to-treat populacija – grupa pacijenata predviđenih za lečenje

Slika 2: Kaplan-Meier grafički prikaz ukupnog preživljavanja; *Intent-to-treat* populacija (Studija PCR3011)



Analize podgrupa dosledno ukazuju na prednost u terapiji abirateron-acetatom. Terapijski efekat abirateron-acetata i prednizona na preživljavanje bez radiografske progresije bolesti i ukupno preživljavanje u svim prethodno definisanim podgrupama je bio povoljan i u skladu sa celokupnom ispitivanom populacijom. Jedini izuzetak je podgrupa sa ECOG rezultatom 2, gde nije zabeležen napredak, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava izvođenje bilo kakvog značajnog zaključka.

Pored navedenih poboljšanja vezanih za ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije bolesti, korist abirateron-acetata je dokazana u odnosu na placebo i u svim prospektivno-definisanim sekundarnim krajnjim tačkama.

Studija 302 (pacijenti koji nisu primali hemioterapiju)

U ovu studiju su uključeni pacijenti koji nisu primali hemioterapiju, asimptomatični ili sa blagim simptomima, i kod kojih hemioterapija još uvek nije bila klinički indikovana. Rezultat od 0-1 na kratkom upitniku za bol (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) za najjači bol u poslednja 24 sata se smatrao asimptomatskim, a rezultat od 2-3 je smatran blago simptomatski.

U studiji 302, (n=1088) prosečna starost uključenih pacijenata je bila 71 godina za pacijente koji su uzimali abirateron-acetat uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su dobijali placebo uz prednizon ili prednizolon. Broj pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, prema rasnim grupama, bio je sledeći: bela rasa 520 (95,4%), crna rasa 15 (2,8%), Azijati 4 (0,7%) i ostali 6 (1,1%). ECOG funkcionalni status je bio 0 za 76% pacijenata, i 1 za 24% pacijenata u obe grupe. 50% pacijenata su imali samo metastaze na kostima, dodatnih 31% pacijenata je imalo metastaze na kostima i mekim tkivima ili limfnim nodusima, dok je 19% pacijenata imalo samo metastaze na mekom tkivu ili limfnom nodusu. Pacijenti sa visceralnim mestastazama su bili isključeni. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti bili su ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Dodatno uz primarne ko-parametre praćenja ishoda, korist je takođe procenjivana vremenom do uzimanja opijata za bol uzrokovan kancerom, vremenom do započinjanja citotoksične hemioterapije, vremenom do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 i vremenom do progresije vrednosti PSA zasnovanom na kriterijumu Radne Grupe za Kancer Prostate 2 (engl. *Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2). Terapije u studiji su bile prekinute kada je nedvosmisleno došlo do

kliničke progresije. Terapije su takođe bile prekinute u vreme potvrđene radiografske progresije po nahođenju istraživača.

Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS) je procenjeno upotrebom sekvencijalnog snimanja (engl. *sequential imaging studies*), kao što je definisano PCWG2 kriterijumima (za lezije na kostima) i modifikovanim Kriterijumima za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (za lezije na mekim tkivima). U analizi rPFS je korišćen centralni pregled radiografske procene progresije.

U planiranoj rPFS analizi bio je 401 događaj, 150 (28%) pacijenata koji su dobili lek abirateron-acetat i 251 (46%) pacijenata koji su dobili placebo su imali radiografski dokaze progresije ili su umrli. Primećena je značajna razlika u rPFS između terapijskih grupa (videti Tabelu 4 i Sliku 3).

Tabela 4: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata koji su dobijali abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

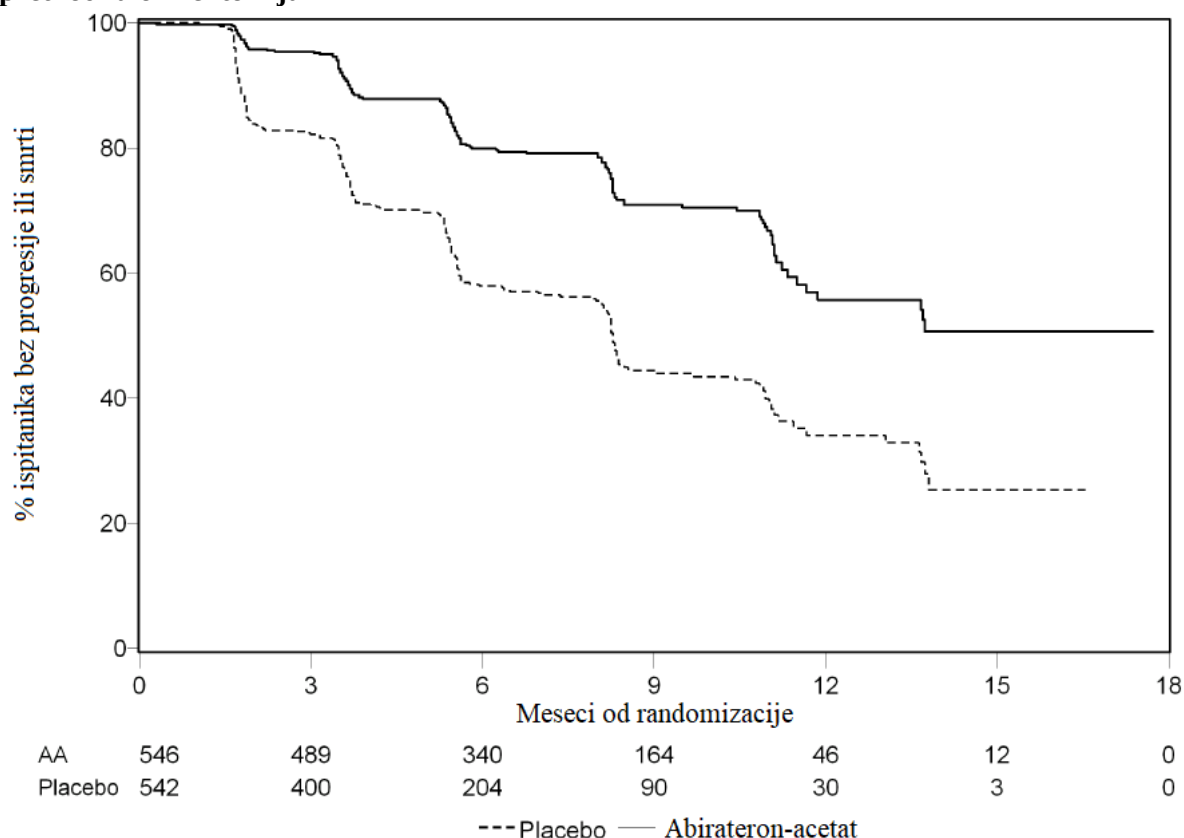
	Abirateron-acetat (N=546)	Placebo (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrtni ishod (%)	150 (28%)	251 (46%)
Medijana rPFS u mesecima (95% CI)	nije dostignuto (11,66, NP)	8.3 (8,12, 8,54)
p-vrednost*	< 0.0001	
Hazard ratio** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NP- Nije procenjeno

* p-vrednost je izvedena iz *log-rank* testa stratifikovanog prema početnoj vrednosti ECOG statusa (0 ili 1)

**Hazard ratio <1 daje prednost abirateron-acetatu

Slika 3: Kaplan-Meier krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



AA = abirateron-acetat

Ipak, nastavljeno je prikupljanje podataka o ispitanicima do druge *interim* analize ukupnog preživljavanja (OS). Radiografska procena rPFS od strane istraživača, izvršena je kao analiza praćenja osetljivosti i prikazana je u Tabeli 5 i na Slici 4.

Šest stotina i sedam (607) ispitanika je imalo radiografsku progresiju ili su umrli: 271 (50%) u grupi koja je uzimala abirateron-acetat i 336 (62%) u grupi koja je uzimala placebo. Terapija abirateron-acetatom smanjuje rizik od radiografske progresije ili smrti za 47% u odnosu na placebo (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medijana rPFS je 16,5 meseci u grupi koja je uzimala abirateron-acetat i 8,3 meseca u grupi koja je dobijala placebo.

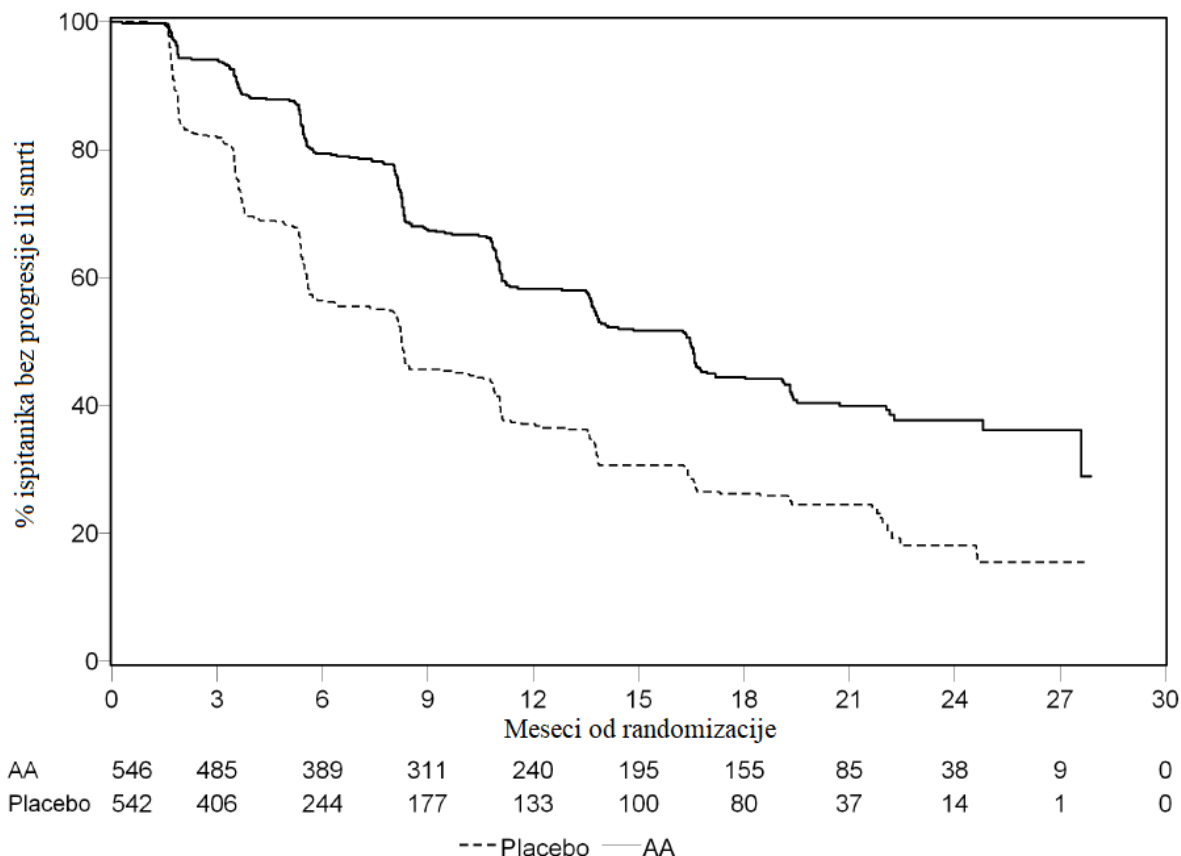
Tabela 5: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata koji su primali abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

	Abirateron-acetat (N=546)	Placebo (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrtni ishod (%)	271 (50%)	336 (62%)
Medijana rPFS u mesecima (95% CI)	16.5 (13,80; 16,79)	8.3 (8,05; 9,43)
p-vrednost*	< 0,0001	
Hazard ratio** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-vrednost je izvedena iz *log-rank* testa stratifikovanog prema početnoj vrednosti ECOG statusa (0 ili 1)

**Hazard ratio < 1 daje prednost abirateron-acetatu

Slika 4: Kaplan-Meier krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (Druga interim analiza ukupnog preživljavanja (OS) - Procena Istraživača)



AA = abirateron-acetat

Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljavanja (OS) je sprovedena nakon 333 zabeležena smrtna ishoda. Studija je bila otvorena (engl. *unblinded*) na osnovu uočene značajne kliničke koristi i pacijentima iz placebo grupe bila je ponuđena terapija abirateron-acetatom. Ukupno preživljavanje je bilo duže sa abirateron-acetatom nego sa placebom, sa smanjenjem rizika od smrti od 25% (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], $p=0,0097$), ali rezultati za ukupno preživljavanje (OS) nisu bili kompletni i rezultati interim analize nisu dostigli unapred utvrđenu granicu obustavljanja za statističku značajnost (videti Tabelu 4). Nastavlja se praćenje preživljavanja nakon ove interim analize (IA).

Planirana završna analiza ukupnog preživljavanja (OS) je sprovedena nakon 741 zabeležena smrtna ishoda (medijana praćenja od 49 meseci). Umrlo je 65% (354 od 546) pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, u poređenju sa 71% (387 od 542) pacijenata koji su dobijali placebo. Dokazana je statistički značajna korist ukupnog preživljavanja u korist grupe koja je uzimala abirateron-acetat sa smanjenjem rizika od smrti od 19,4% (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], $p=0,0033$) i poboljšanjem medijane vremena ukupnog preživljavanja od 4,4 meseca (abirateron-acetat 34,7 meseca; placebo 30,3 meseca) (videti Tabelu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je dokazano iako je 44% pacijenata u placebo grupi dobilo lek abirateron-acetat kao narednu terapiju.

Tabela 6: Studija 302: Ukupno preživljavanje kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

	Abirateron-acetat (N=546)	Placebo (N=542)
Interim analiza preživljavanja		
Smrti ishod (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medijana preživljavanja (mesece) (95% CI)	nije dostignuto (NP; NP)	27,2 (25,95, NP)
p-vrednost*	0,0097	
Hazard ratio** (95% CI)	0,752 (0,606, 0,934)	
Završna analiza preživljavanja		
Smrti ishod (%)	354 (65%)	387 (71%)
Medijana ukupnog preživljavanja u mesecima (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30.3 (28,7; 33,3)
p-vrednost*	0,0033	
Hazard ratio** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

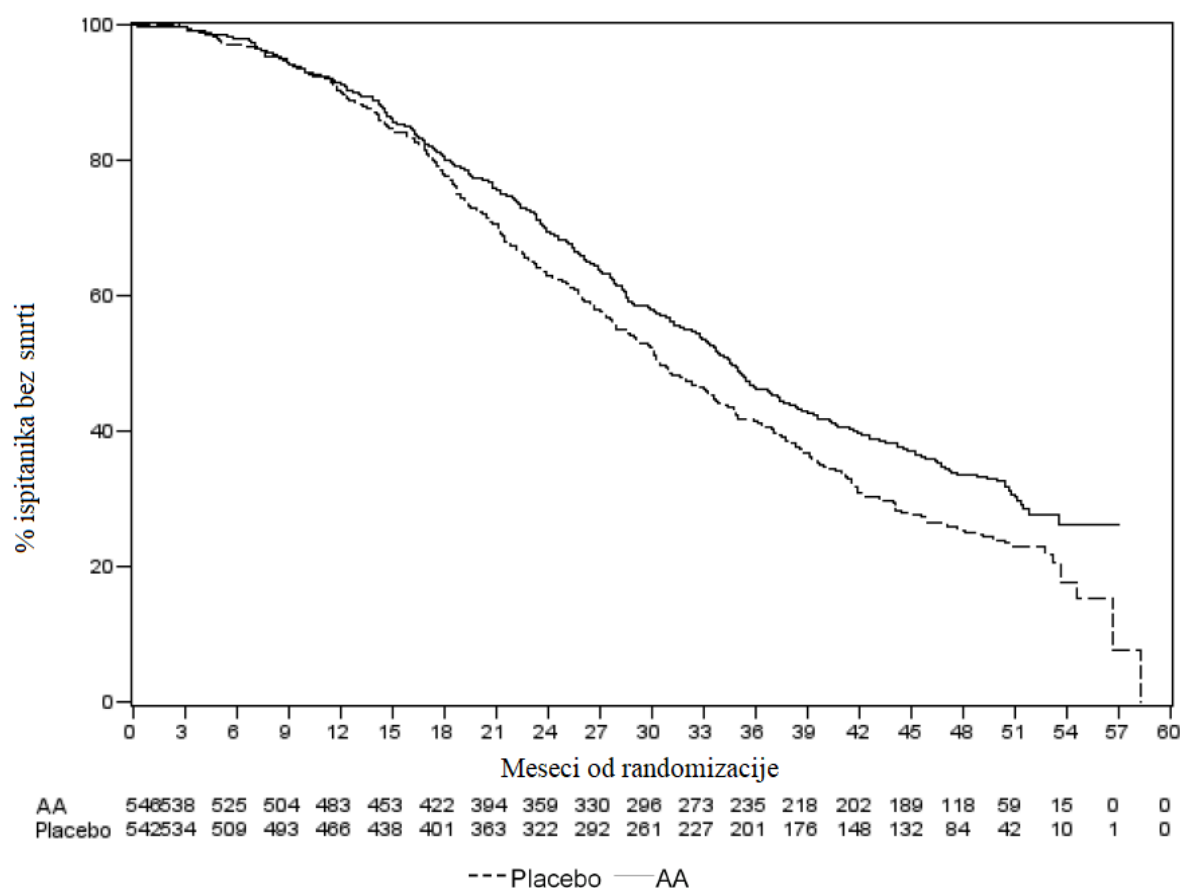
NP- Nije procenjeno

CI – interval pouzdanosti

*p-vrednost je izvedena iz *log-rank* testa stratifikovanog prema početnoj vrednosti ECOG statusa (0 ili 1)

**Hazard ratio < 1 daje prednost abirateron-acetatu

Slika 5: Kaplan-Meier krive preživljavanja kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju, završna analiza



AA = abirateron-acetat

Pored uočenih poboljšanja u ukupnom preživljavanju i rPFS, korist terapije abirateron-acetatom u odnosu na placebo je pokazana u svim sekundarnim parametrima praćenja ishoda:

Vreme do progresije vrednosti PSA zasnovano na kriterijumima PCWG2: Medijana vremena do progresije vrednosti PSA je bila 11,1 mesec za pacijente koji su uzimali abirateron-acetat i 5,6 meseci za pacijente koji su dobijali placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Vreme do progresije vrednosti PSA je bilo približno udvostručeno sa terapijom abirateron-acetatom (HR=0,488). Udeo ispitanika sa potvrđenim PSA odgovorom je bio veći u grupi koja je uzimala abirateron-acetat nego u grupi koja je dobijala placebo (62% prema 24%; $p < 0,0001$). Od ispitanika sa merljivim oboljenjem mekog tkiva koji su uzimali abirateron-acetat, značajno je povećan broj potpunih ili delimičnih tumorskih odgovora.

Vreme do upotrebe opijata za kancerski bol: Medijana vremena do upotrebe opijata za bol usled kancera prostate, u vreme završne analize, bilo je 33,4 meseca, za pacijente koji su uzimali abirateron-acetat dok je u grupi koja je dobijala placebo bilo 23,4 meseca (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Vreme do započinjanja citotoksične hemioterapije: Medijana vremena do započinjanja citotoksične hemioterapije je bilo 25,2 meseca kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i 16,8 meseci kod pacijenata koji su dobijali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Vreme do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 : Medijana vremena do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 je bilo 12,3 meseca kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i 10,9 meseci kod pacijenata koji su dobijali placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Sledeći parametri efikasnosti studije su pokazali statistički značajnu prednost u korist terapije abirateron-acetatom:

Objektivni odgovor: Objektivni odgovor je definisan kao udeo ispitanika sa merljivom bolešću (prisustvo najmanje jedne merljive lezije, engl. *measurable disease*) koji su dostigli potpun ili delimičan odgovor prema RECIST kriterijumima (bilo je potrebno da polazna veličina limfnog nodusa bude ≥ 2 cm, da bi se smatrao cilnom lezijom). Udeo ispitanika sa merljivom bolešću na početku terapije koji su imali objektivni odgovor bio je 36% u grupi koja je uzimala abirateron-acetat i 16% u grupi koja je dobijala placebo ($p < 0,0001$).

Bol: Terapija abirateron-acetatom značajno je smanjila rizik od progresije intenziteta prosečnog bola za 18% u poređenju sa placebom ($p=0,0490$). Medijana vremena do progresije je bilo 26,7 meseci u grupi pacijenata koja je uzimala abirateron-acetat i 18,4 meseca u grupi koja je dobijala placebo.

Vreme do smanjenja vrednosti funkcionalne procene terapije kancera prostate (engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, FACT-P) (ukupan rezultat): Terapija abirateron-acetatom smanjila je rizik od smanjenja FACT-P (ukupan rezultat) za 22% u poređenju sa placebom ($p=0,0028$). Medijana vremena do pada FACT-P (ukupan rezultat) je bilo 12,7 meseci u grupi koja je uzimala abirateron-acetat i 8,3 meseca u grupi koja je dobijala placebo.

Studija 301 (pacijenti koji su prethodno primili hemioterapiju)

Studija 301 je uključila pacijente koji su prethodno primali docetaksel. Nije bilo potrebno da kod pacijenata koji su primali docetaksel dođe do progresije bolesti, jer je toksičnost ove hemioterapije mogla da dovede do prekida terapije. Pacijenti su održavani na ispitivanoj terapiji sve do progresije vrednosti PSA (potvrđeni rast od 25% u odnosu na početne/najniže vrednosti za svakog pacijenta) uz protokolom definisanu radiografsku progresiju i simptomatsku ili kliničku progresiju. Iz ove studije isključeni su pacijenti koji su prethodno primali ketokonazol kao terapiju za kancer prostate. Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je ukupno preživljavanje.

Medijana starost uključenih pacijenata bila je 69 godina (raspon 39-95). Broj pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, prema rasnoj pripadnosti bio je sledeći: bela rasa 737 (93,2%), crna rasa 28 (3,5%), Azijati 11 (1,4%) i ostali 14 (1,8%). Prema ECOG klasifikaciji, 11% uključenih pacijenata imalo je rezultat 2; 70%

pacijenata je imalo radiografske dokaze progresije bolesti sa ili bez progresije vrednosti PSA; 70% pacijenata su prethodno primili jednu citotoksičnu terapiju, a 30% pacijenata su primili dve. Metastaze na jetri su bile prisutne kod 11% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat.

U planiranoj analizi sprovedenoj nakon 552 zabeležena smrtna ishoda, umrlo je 42% (333 od 797) pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat u poređenju sa 55% (219 od 398) pacijenata koji su dobijali placebo. Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat zabeleženo je statistički značajno poboljšanje u medijani ukupnog preživljavanja (videti Tabelu 7).

Tabela 7: Ukupno preživljavanje pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

	Abirateron-acetat (N=797)	Placebo (N=398)
Primarna analiza		
preživljavanja		
Smrtni ishod (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medijana preživljavanja (mesece)	14,8	10,9
(95% CI)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
p-vrednost ^a	<0,0001	
Hazard ratio** (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Ažurirana analiza		
preživljavanja		
Smrtni ishod (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medijana preživljavanja (mesece)	15,8	11,2
(95% CI)	(14,8; 17,0)	(10,4; 13,1)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

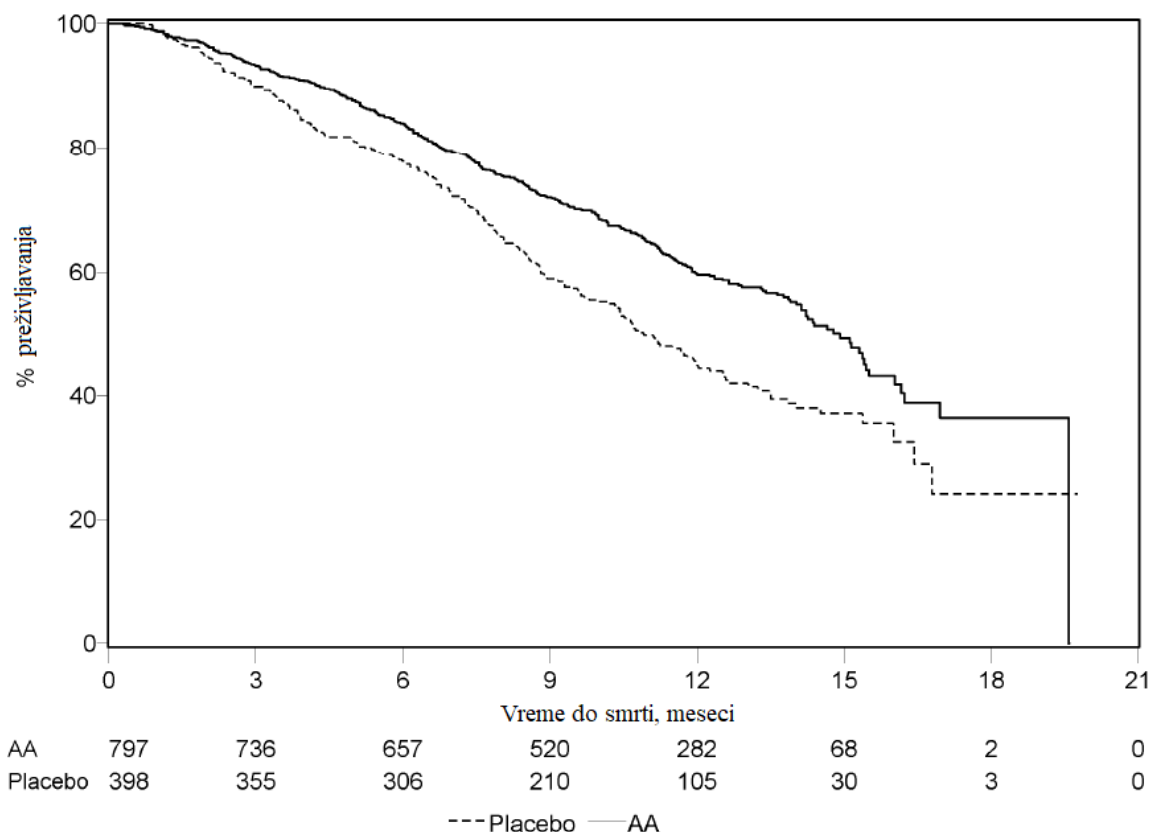
CI – interval pouzdanosti

^a p-vrednost je izvedena iz *log-rank* testa stratifikovanog prema vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0-1 ili 2), rezultatu bola (prisutan ili odsutan), broju prethodnih režima hemioterapije (1 ili 2), i tipu progresije bolesti (samo PSA ili radiografska progresija).

^b Hazard ratio je izveden iz stratifikovanog modela proporcionalnih rizika. Hazard ratio < 1 daje prednost abirateron-acetatu

U svim vremenskim tačkama u kojima su rađene procene posle nekoliko početnih meseci terapije, preživeo je veći udeo pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat u poređenju sa udelom pacijenata koji su dobijali placebo (videti Sliku 6).

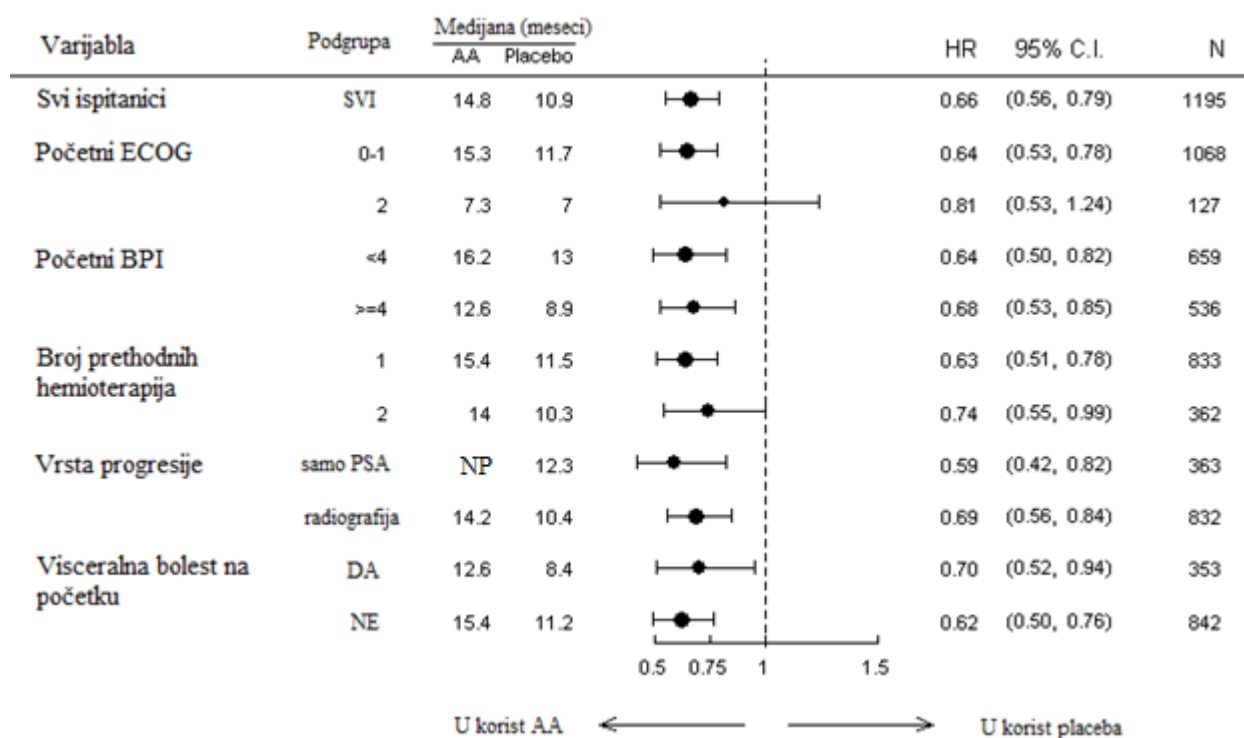
Slika 6: Kaplan-Meier krive preživljavanja pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



AA = abirateron-acetat

Analize preživljavanja po podgrupama pokazale su doslednu korist terapije abirateron-acetatom, kada se radi o preživljavanju (videti Sliku 7).

Slika 7: Ukupno preživljavanje, po podgrupama: Hazard ratio i interval pouzdanosti 95%



AA=abirateron-acetat; BPI=Kratak upitnik za bol (engl. *Brief Pain Inventory*); CI= interval pouzdanosti; ECOG=Funkcionalni status prema klasifikaciji Istočne kooperativne onkološke grupe (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG); HR=*Hazard ratio*; NP=nije procenjivo

Uz zabeleženo poboljšanje u ukupnom preživljavanju, svi sekundarni parametri praćenja efikasnosti studije dali su prednost abirateron-acetatu i bili su statistički značajni nakon prilagođavanja za višestruke testove:

Pacijenti koji su uzimali abirateron-acetat pokazali su značajno veću stopu odgovora na terapiju, merenu preko vrednosti ukupnog PSA (koja se definiše kao smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrednost), u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo, 38% naspram 10%, $p < 0,0001$.

Medijana vremena do progresije vrednosti PSA iznosila je 10,2 meseci za pacijente koji su uzimali abirateron-acetat i 6,6 meseci za pacijente koji su dobijali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medijana preživljavanja bez radiografske progresije iznosila je 5,6 meseci za pacijente koji su uzimali abirateron-acetat i 3,6 meseci za pacijente koji su dobijali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bol

Udeo pacijenata sa ublaženim bolom bio je statistički značajno veći u grupi koja je uzimala abirateron-acetat nego onoj koja je dobijala placebo (44% naspram 27%, $p=0,0002$). Pacijent koji reaguje na ublažavanje bola definiše se kao onaj kod koga se postiže smanjenje intenziteta najjačeg bola za najmanje 30% u odnosu na početnu vrednost dobijenu prema kratkom upitniku za bol (BPI-SF), tokom protekla 24 sata, bez ikakvog povećanja upotrebe analgetika u dva uzastopna ocenjivanja u razmaku od četiri nedelje. Analiza ublažavanja bola rađena je samo kod pacijenata kod kojih je početni intenzitet bola ≥ 4 i pri najmanje još jednom rezultatu procene intenziteta bola nakon početka terapije (N=512).

Manji udeo pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat imao je progresiju bola u poređenju sa onima koji su dobijali placebo posle 6 meseci (22% naspram 28%), 12 meseci (30% naspram 38%) i 18 meseci (35% naspram 46%). Progresija bola je definisana kao porast intenziteta najjačeg bola za $\geq 30\%$ u odnosu na početnu vrednost dobijenu prema kratkom upitniku za bol (BPI-SF), tokom protekla 24 sata, bez smanjenja upotrebe analgetika u dva uzastopna ocenjivanja, ili povećana upotreba analgetika za $\geq 30\%$ zabeležena u dva uzastopna ocenjivanja. Vreme do progresije bola na 25. percentilu iznosilo je 7,4 meseci u grupi koja je uzimala abirateron-acetat, prema 4,7 meseci u grupi koja je dobijala placebo.

Događaji povezani sa koštanim sistemom

Manji udeo pacijenata u grupi koja je uzimala abirateron-acetat imao je događaje u vezi sa koštanim sistemom u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo posle 6 meseci (18% naspram 28%), 12 meseci (30% naspram 40%), i 18 meseci (35% naspram 40%). Vreme do prvog događaja povezanog sa koštanim sistemom na 25. percentilu u grupi koja je uzimala abirateron-acetat bilo je dva puta duže nego kod kontrolne grupe, odnosno 9,9 meseci naspram 4,9 meseci. Događaj povezan sa koštanim sistemom definisan je kao patološka fraktura, kompresija kičmene moždine, palijativno zračenje kosti, ili hirurška intervencija na kosti.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja abirateron-acetata u svim podgrupama pedijatrijske populacije za uznapredovali kancer prostate. Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon primene abirateron-acetata, farmakokinetika abiraterona je ispitivana kod zdravih ispitanika, pacijenata sa uznapredovalim metastatskim kancerom prostate i ispitanika bez kancera sa oštećenjem funkcije bubrega

ili jetre. Abirateron-acetat se brzo konvertuje *in vivo* u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (videti odeljak 5.1).

Resorpcija

Nakon oralne primene abirateron-acetata na prazan stomak, vreme postizanja maksimalne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primena abirateron-acetata sa hranom, u poređenju sa primenom na prazan stomak (našte) dovodi do povećanja srednje sistemske izloženosti abirateronu, do 10 puta (PIK) i do 17 puta (C_{max}), zavisno od sadržaja masti u obroku. Uzimajući u obzir normalne varijacije u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje leka Jonosol uz obroke može dovesti do velikih varijacija u izloženosti leku. Prema tome, lek Jonosol se ne sme uzimati sa hranom, već najmanje jedan sat pre obroka ili najmanje dva sata posle obroka. Tablete treba progutati cele, sa vodom (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje ^{14}C -abiraterona za proteine plazme u humanoj plazmi iznosi 99,8%. Prividni volumen distribucije je iznosi približno 5,630 L, što govori da se abirateron ekstenzivno distribuira u periferna tkiva.

Biotransformacija

Nakon oralne primene ^{14}C -abirateron-acetata u obliku kapsula, abirateron-acetat se hidrolizuje u abirateron, koji se dalje metaboliše putem sulfacije, hidroksilacije i oksidacije, prvenstveno u jetri. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (približno 92%) se nalazi u obliku metabolita abiraterona. Od 15 detektabilnih, 2 glavna metabolita, abiraterone-sulfat i N-oksid abirateron-sulfat, čine po oko 43% ukupne radioaktivnosti.

Eliminacija

Srednje poluvreme eliminacije abiraterona u plazmi iznosi približno 15 sati na osnovu podataka dobijenih na zdravim ispitanicima. Nakon oralne primene 1,000 mg ^{14}C -abirateron-acetata, oko 88% radiokativne doze se izlučuje fecesom, a 5% urinom. Glavna jedinjenja prisutna u fecesu su nepromenjen abirateron-acetat (55% date doze) i abirateron (22% date doze).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika abirateron-acetata poređena je kod ispitanika sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A, odnosno B) i kontrolne grupe zdravih ispitanika. Sistemska izloženost abirateronu nakon jedne oralne doze od 1000 mg povećava se za oko 11% kod ispitanika sa blagom insuficijencijom jetre, a 260% kod onih koji čija je funkcija jetre umereno oštećena. Srednje poluvreme eliminacije abiraterona je produženo na oko 18 sati kod ispitanika sa blagom insuficijencijom jetre i na oko 19 sati kod ispitanika sa umerenom insuficijencijom jetre.

U drugoj studiji, ispitivana je farmakokinetika abiraterona kod ispitanika sa teškom ($n=8$) insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* Class C) i 8 kontrolnih zdravih ispitanika sa normalnom funkcijom jetre. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre, sistemska izloženost (PIK) abirateronu je bila povećana za oko 600%, dok je frakcija slobodnog leka bila povećana za 80%.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa postojećim blagim oštećenjem funkcije jetre. S druge strane, pacijenti sa umerenom insuficijencijom jetre kod kojih korist jasno prevazilazi mogući rizik zahtevaju pažljiv pristup pri primeni abirateron-acetata (videti odeljke 4.2 i 4.4). Abirateron-acetat ne treba davati pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Ukoliko se tokom terapije kod pacijenata razvije hepatotoksičnost, obustava terapije i prilagođavanje doze mogu biti neophodni (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika abirateron-acetata je upoređena kod pacijenata sa terminalnim oblikom bubrežne bolesti koji su na stabilnom programu hemodijalize sa kontrolnim ispitanicima normalne bubrežne funkcije. Sistemska izloženost abirateronu posle pojedinačne oralne doze od 1000 mg nije povećana kod ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su na dijalizi. Davanje ovog leka pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega,

uključujući i teško oštećenje funkcije bubrega, ne iziskuje smanjenje doze (videti odeljak 4.2). Međutim, nema kliničkih iskustava kod pacijenata sa kancerom prostate i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Stoga se kod ovih pacijenata savetuje oprez.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U svim studijama toksičnosti na životinjama, koncentracije testosterona u krvi su bile značajno smanjene. Kao rezultat, uočene su promene u vidu smanjene težine organa i morfoloških i/ili histopatoloških promena u reproduktivnim organima, nadbubrežnim žlezdama, hipofizi i mlečnim žlezdama. Sve promene su pokazale potpunu ili delimičnu reverzibilnost. Promene u reproduktivnim organima i androgen-senzitivnim organima su u skladu sa farmakologijom abiraterona. Sve hormonske promene uslovljene terapijom su bile reverzibilne ili su pokazale tendenciju poboljšanja nakon 4-nedeljnog perioda oporavka.

U studijama ispitivanja plodnosti kod ženki i mužjaka pacova, abirateron-acetat je smanjio plodnost, što je bilo potpuno reverzibilno tokom 4 do 16 nedelja nakon prestanka primene abirateron-acetata.

U ispitivanjima razvojne toksičnosti kod pacova, abirateron-acetat je uticao na trudnoću uključujući smanjenje težine fetusa i preživljavanje. Uočena su dejstva na spoljne genitalije, iako abirateron-acetat nije bio teratogen.

U datim ispitivanjima plodnosti i razvojne toksičnosti koja su rađena na pacovima, sva dejstva su bila povezana sa farmakološkom aktivnošću abiraterona.

Izuzev promena na reproduktivnim organima koje su zabeležene u svim toksikološkim ispitivanjima na životinjama, pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Abirateron-acetat nije bio karcinogen u 6-mesečnom ispitivanju na transgenskom (engl. Tg.rasH2) mišu. U 24-mesečnom ispitivanju karcinogenosti kod pacova, abirateron-acetat je povećao incidencu neoplazmi intersticijalnih ćelija u testisima. Smatra se da je ovaj slučaj povezan sa farmakološkim dejstvom abiraterona i da je specifičan za pacove. Abirateron-acetat nije bio karcinogen kod ženki pacova.

Procena rizika po životnu sredinu (engl. *Environmental risk assessment* - ERA)

Aktivna supstanca, abirateron, pokazuje ekološki rizik po vodenu sredinu, naročito po ribu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jonosol, 250 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Kroskarmeloza-natrijum
- Natrijum-laurilsulfat
- Povidon K30 (E1201)
- Celuloza, mikrokristalna 102 (E460)
- Laktoza, monohidrat
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
- Magnezijum-stearat (E470b)

Film tablete Opadry II® 85F18422 White):

- Polivinilalkohol (E1203)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 3350 (E1521)
- Talk (E553b)

Jonosol, 500 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Kroskarmeloza-natrijum
- Natrijum-laurilsulfat
- Povidon K30 (E1201)
- Celuloza, mikrokristalna 102 (E460)
- Laktoza, monohidrat
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
- Magnezijum-stearat (E470b)

Film tablete (Opadry II® 85F200051 Purple):

- Polivinilalkohol (E1203)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 3350 (E1521)
- Talk (E553b)
- Gvožđe-oksid, crveni (E172)
- Gvožđe-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Jonosol, 250 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PVC-aluminijumski blister i Al-PVC/PE/PVDC- aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 12 blistera (ukupno 120 film tableta) i Uputstvo za lek.

Jonosol, 500 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Al/PVC-aluminijumski blister i Al-PVC/PE/PVDC- aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Jonosol, 250 mg, film tablete: 515-01-04623-21-001

Jonosol, 500 mg, film tablete: 515-01-04624-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.03.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.