

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКАХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Абиратерон Krka 500 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕНИ КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 253,2 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте, точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Сиво-виолетови до виолетови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с приблизителни размери: дължина 20 mm и ширина 10 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

#### *Дозировка на преднизон или преднизолон*

При mHSPC, Абиратерон Krka се прилага с 5 mg преднизон или преднизолон дневно.

При mCRPC, Абиратерон Krka 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 трансминази трябва да се измерват преди началото на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и след това веднъж месечно. Кръвното налягане, серумният калий и задържането на течности трябва да се 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 с Абиратерон Кгка, трябва да се обмисли поддържане на ниво на калий  $\geq 4,0$  mm. При пациенти, развили степен на токсичност  $\geq 3$ , включително хипертония, хипокалиемия, едем и други неминералкортикоидни токсични ефекти, лечението трябва да бъде прекъснато и да се приложат подходящи медицински мерки. Лечението с Абиратерон Кгка не трябва да се възобновява, докато симптомите на токсичност не достигнат степен 1 или изходно ниво. В случай на пропусната дневна доза Абиратерон Кгка, 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 аспаргат аминотрансферазата [ASAT] се увеличават повече от 5 пъти над горната граница на нормата [ULN]), терапията 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 (една таблетка) веднъж дневно. При пациенти, провеждащи повторно лечение, серумните трансминази трябва да се проследяват минимум на всеки 2 седмици за 3 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 всяко време на терапията, терапията трябва да се спре и пациентите не трябва да се лекуват повторно.

#### *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 простатата и тежка степен на бъбречно увреждане. При тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

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

При умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас В) е доказано, че системната експозиция на абиратерон се увеличава около четири пъти, след единични перорални дози от 1 000 mg абиратеронон ацетат (вж. точка 5.2). Няма данни за клиничната безопасност и ефикасност на многократни дози абиратеронон ацетат, прилагани при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас В или С). Не може да се предвиди коригиране на дозата. Използването на Абиратерон Кгка 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 Кгка не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на Абиратерон Кгка в педиатричната популация.

#### Начин на приложение

Абиратерон Krka е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се приемат като единична доза веднъж дневно на гладно.

Абиратерон Krka трябва да се приема поне два часа след хранене и не трябва да се консумира храна поне един час след приема на Абиратерон Krka. Таблетките Абиратерон Krka трябва да се гълтат цели с вода.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Жени, които са бременни или е възможно да са бременни (вж. точка 4.6)
- Тежка степен на чернодробно увреждане [Child-Pugh Клас С (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2)].
- Абиратерон Krka 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 Krka 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 се влошат при повишаване на кръвното налягане, хипокалиемия (например приемащи сърдечни гликозиди) или задържане на течности (например пациенти със сърдечна недостатъчност, тежка или нестабилна стенокардия, наскоро прекаран инфаркт на миокарда или вентрикуларна аритмия и пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане).

Абиратерон Krka трябва да се прилага предпазливо при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово заболяване. Проучванията Фаза III проведени с абиратеронов ацетат 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 според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) (проучване 301) или сърдечна недостатъчност Клас II до Клас IV (проучвания 3011 и 302), или измерена фракция на изтласкване < 50%. В проучвания 3011 и 302 са изключени пациенти с предсърдно мъждене или друга сърдечна аритмия, изискваща лечение. Безопасността при пациенти с левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) < 50% или сърдечна недостатъчност Клас III или Клас IV по NYHA (в проучване 301) или сърдечна недостатъчност Клас II до Клас IV по NYHA (в проучвания 3011 и 302) не е установена (вж. точки 4.8 и 5.1).

Преди лечение на пациенти със значителен риск за застойна сърдечна недостатъчност (напр. анамнеза за сърдечна недостатъчност, неконтролирана хипертония или сърдечни събития като например исхемична болест на сърцето), трябва да се обмисли получаването на оценка на функцията на сърцето (напр. ехокардиография). Преди лечение с Абиратерон Krka сърдечната недостатъчност трябва да се лекува и сърдечната дейност да се оптимизира. Хипертонията, хипокалиемията и задържането на течности трябва да се коригират и контролират. По време на лечението кръвното налягане, серумният калий, задържането на течности (покачване на телото, периферен едем), и други признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност трябва да се проследяват на всеки 2 седмици за 3 месеца, след това веднъж месечно и отклоненията да се коригират. Наблюдава се удължаване на QT интервала при пациенти, страдащи от хипокалиемия, свързана с лечението с 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 трансминази трябва да се измерят преди началото на лечението, на всеки 2 седмици през първите 3 месеца от лечението, и след това веднъж месечно. Ако се развият клинични симптоми или признаци, показващи хепатотоксичност, серумните трансминази 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 Krka при тази популация.

Няма данни за клиничната безопасност и ефикасност при многократни дози абиратеронов ацетат, когато се прилага при пациенти с умерено или тежка степен на чернодробно увреждане (ChildPugh клас B или C). Използването на абиратеронов ацетат 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 Krka не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на 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 адренкортикална недостатъчност, в случай че на пациентите е спрял приемът на преднизон или преднизолон. Ако приемът на Абиратерон Krka 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 Krka в комбинация с глюкокортикоиди може да увеличи този ефект.

#### Предишна употреба на кетоконазол

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

#### Хипергликемия

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

#### Хипогликемия

Съобщавани са случаи на хипогликемия, когато абиратеронов ацетат плюс

преднизон/преднизолон се прилагат при пациенти, които вече са имали диабет, получаващи пиоглитазон или репаглинид (вж. точка 4.5); следователно, кръвната захар трябва да се наблюдава при пациенти с диабет.

#### Употреба при химиотерапия

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

#### Потенциални рискове

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

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

Съобщават се случаи на миопатия и рабдомиолиза при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат. В повечето случаи те са се развили в рамките на първите 6 месеца от лечението и са отшумели след преустановяване приема на абиратеронов ацетат. 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 риск от намалена експозиция на абиратерон (вж. точка 4.5).

#### Комбиниране на абиратерон и преднизон/преднизолон с Ra-223

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

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

#### Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

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

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от две таблетки, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на храната върху абиратеронов 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 с единична доза абиратеронов ацетат 1 000 mg, средната плазмена AUC<sub>∞</sub> на абиратерон се е понижала 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 да повлияе експозициите на други лекарствени продукти*

Абиратерон е инхибитор на чернодробните лекарство-метаболиращи ензими CYP2D6 и CYP2C8.

В проучване на ефектите на абиратеронов ацетат (в комбинация с преднизон) върху единична доза CYP2D6 субстрат декстрометорфан, системната експозиция (AUC) на декстрометорфан се повишава приблизително 2,9 пъти. AUC<sub>24</sub> на декстрометорфан, активния метаболит на декстрометорфан, се повишава приблизително с 33%.

Препоръчва се повишено внимание, когато се прилага с лекарствени продукти, които се активират или метаболизират от CYP2D6 и по-специално лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс. Трябва да се обмисли 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 пиоглитазон е повишена с 46%, а AUC на M-III и M-IV, активните метаболити на пиоглитазон, е понижена с по 10%, когато пиоглитазон се прилага заедно с единична доза 1 000 mg абиратеронов ацетат. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на токсичност, свързани със субстрат на CYP2C8 с тесен терапевтичен индекс, ако се използват едновременно. Примери за лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C8, включват пиоглитазон и репаглинид (вж. точка 4.4).

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

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

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

*Приложение със спиронолактон*

Спиронолактон се свързва с андрогенните рецептори и може да повиши нивата на простатноспецифичния антиген (PSA). Приложението с Абиратерон Кгкa 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 детороден потенциал, презервативът е задължителен заедно с още един ефективен метод за контрацепция. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

#### Бременност

Абиратерон K<sub>7</sub>ka не се употребява при жени и е противопоказан при жени, които са бременни или е възможно да са бременни (вж. точки 4.3 и 5.3).

#### Кърмене

Абиратерон K<sub>7</sub>ka не е предназначен за употреба при жени.

#### Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Абиратерон K<sub>7</sub>ka не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При анализ на нежеланите реакции в комбинирани проучвания Фаза III с абиратеронов ацетат нежеланите реакции, наблюдавани при  $\geq 10\%$  от пациентите, са периферен едем, хипокалиемия, хипертония, инфекция на пикочните пътища и повишена стойност на аланин аминотрансферазата и/или повишена стойност на аспартат аминотрансферазата.

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

Абиратерон може да предизвика хипертония, хипокалиемия и задържане на течности като фармакодинамично следствие от неговия механизъм на действие. В проучвания Фаза III очакваните минералкортикоидни нежелани реакции са наблюдавани по-често при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо: хипокалиемия – 18% срещу 8%, хипертония 22% срещу 16% и респективно, задържане на течности (периферен едем) 23% срещу 17%. При пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат, спрямо пациенти, лекувани с плацебо, са наблюдавани: СТСАЕ (версия 4.0) степени 3 и 4 хипокалиемия при 6% спрямо 1%, СТСАЕ (версия 4.0) степени 3 и 4 хипертония при 7% спрямо 5% и степени 3 и 4 задържане на течности (периферен едем) съответно при 1% спрямо 1% от пациентите. Като цяло минералкортикоидните реакции могат да се овладяват успешно с лекарства. Едновременното 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 или лекувани преди това с орхиектомия, абиратеронов ацетат се прилага в доза от 1 000 mg дневно в комбинация с ниска доза преднизон или преднизолон (или 5, или 10 mg дневно в зависимост от показанията).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия



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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Спонтанни съобщения от постмаркетинговия опит

<sup>b</sup> 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 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 301 и 302 .

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

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Сърдечносъдови реакции*

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

##### *Хепатотоксичност*

Хепатотоксичност, с повишени стойности на ALAT, ASAT и общ билирубин, се съобщава при пациенти лекувани с абиратеронов ацетат. От клиничните проучвания Фаза III хепатотоксичност степени 3 и 4 (например увеличение на ALAT или ASAT 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 III увеличение на стойностите на чернодробните функционални показатели е по-вероятно да се наблюдава при пациенти с повишени изходни стойности на ALAT или ASAT, отколкото при такива с нормални изходни стойности. Когато се наблюдава увеличение на ALAT или ASAT > 5 пъти над ULN или на билирубин > 3 пъти над ULN, приемът на абиратеронов ацетат временно се прекъсва или се прекратява. В два случая е настъпило изразено увеличение на стойностите на чернодробните функционални показатели (вж. точка 4.4). При тези двама пациенти с нормална изходна чернодробна функция се наблюдава увеличение на ALAT и ASAT с 15 до 40 пъти над ULN и увеличение на билирубина с 2 до 6 пъти над ULN. След спиране на лечението, чернодробните

функционални показатели са се нормализирали и при двамата пациенти, а единият от тях е подложен на повторно лечение със без ново повишаване на стойностите. В проучване 302 повишаване на стойностите на ALAT и ASAT степен 3 и 4 се наблюдава при 35 (6,5%) пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат. Повишените стойности на аминотрансферазата са се възстановили до нормата при всички пациенти с изключение на трима (двама с нови многобройни чернодробни метастази и 1 с повишени стойности на ASAT близо 3 седмици след последната доза абиратеронов ацетат). В клинични проучвания Фаза III за преустановяване на лечението в резултат на повишени стойности на ALAT и ASAT или абнормна чернодробна функция се съобщава при 1,1% от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат и при 0,6% от пациентите, лекувани с плацебо; не се съобщават смъртни случаи в резултат на хепатотоксичност.

В клинични проучвания рискът от хепатотоксичност е намален с изключването от участие на пациенти с хепатит на изходно ниво или абнормни стойности на функционалните чернодробни показатели. В проучване 3011 пациентите с изходни стойности на ALAT и ASAT > 2,5 пъти над горната граница на нормата (ULN), билирубин > 1,5 пъти над ULN или тези с активен или симптоматичен вирусен хепатит или хронично чернодробно заболяване, асцит или нарушения 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, или > 5 пъти над ULN при наличие на чернодробни метастази. В проучване 302 не се допускат пациенти с чернодробни метастази, а тези с изходни стойности на ALAT и ASAT  $\geq$  2,5 пъти над ULN са изключени. Абнормните стойности на чернодробните функционални показатели, проявили се при пациенти, участващи в клинични проучвания, са били строго контролирани, като се е изисквало прекъсване на лечението и се е допускало повторно лечение само след като чернодробните функционални показатели при пациентите се възстановят до изходните (вж. точка 4.2). Пациенти с увеличение на ALAT или ASAT с > 20 пъти над ULN не са лекувани повторно. Безопасността на повторното лечение при тези пациенти не е известна и не е изяснен механизъмът на хепатотоксичност.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **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 17 $\alpha$ -хидроксилаза/C17,20-лиаза (CYP17). Този ензим се експресираща в и е необходим за андрогенната биосинтеза в тестикуларната, надбъбречната и простатната туморна тъкан. CYP17 катализира превръщането на прегненолон и прогестерон в прекурсори на тестостерон, съответно в дехидроепиандростерон (ДХЕА) и андростендион чрез 17 $\alpha$ -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 абиратеронов ацетат 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

Абиратеронов ацетат понижава серумния тестостерон и други андрогени до нива, по-ниски от постигнатите с прилагане на LHRH аналози самостоятелно или при орхиектомия. Това е резултат от селективното инхибиране на ензим CYP17, необходим за андрогенната биосинтеза. PSA служи като биомаркер при пациенти с карцином на простатата. В клинично проучване Фаза III при пациенти, показали неуспех към предходна химиотерапия с таксани, 38% от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, срещу 10% от пациентите, лекувани с плацебо, са показали минимум 50% спад спрямо изходните нива на PSA.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността е установена в три рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови, клинични проучвания Фаза III (проучвания 3011, 302 и 301) при пациенти с mHSPC и mCRPC. Проучване 3011 включва пациенти с новодиагностициран mHSPC (в рамките на 3 месеца след рандомизирането), които имат високорискови прогностични фактори. Високорисковата прогноза се определя като наличие на минимум 2 от следните 3 рискови фактора: (1) скор по Gleason  $\geq$  8; (2) наличие на 3 или повече лезии при сканиране на костите; (3) наличие на измерими висцерални (с изключение на заболяване на лимфните възли) метастази. В активното рамо абиратеронов ацетат се прилага с доза 1 000 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 абиратеронов ацетат, така и за преднизон. В проучване 302 са включени пациенти, които не са лекувани с доцетаксел, а в проучване 301 – пациенти, преминали предходно лечение с доцетаксел. Пациентите са приемали LHRH аналог или са преминали лечение с орхиектомия. В групата на активно лечение абиратеронов ацетат се прилага в доза от 1 000 mg дневно в комбинация с ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно. Контролните пациенти получават плацебо и ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно.

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

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

#### ***Проучване 3011 (пациенти с новодиагностициран високорисков mHSPC)***

В проучване 3011 (n=1199) медианата на възрастта на включените пациенти е 67 години. Броят на пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат по расова група е бели 832 (69,4%), азиатци 247 (20,5%), чернокожи или афроамериканци 25 (2,1%), други 80 (6,7%), неизвесна/не се съобщава 13

(1,1%) и американски индианци или коренно население на Аляска (0,3%). Скорът за функционално състояние по ECOG е 0 или 1 при 97% от пациентите. Пациентите с известни метастази в мозъка, неконтролирана хипертония, сериозно сърдечно заболяване или сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA са изключени. Пациентите, които са лекувани с предшествваща фармакотерапия, лъчелечение или операция за метастатичен рак на простатата са изключени, с изключение на до 3 месеца 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 съкратена форма на Кратък въпросник за болката (Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF), е 2,0 както в групата на активно лечение, така и в групата на плацебо. Освен чрез измерителите на съвместните първични крайни точки ползата е оценена и с помощта на времето до събитие, свързано с костната система (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 (Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2)) или прогресия на мекотъканныте лезии, установена с помощта на КТ или ЯМР (съгласно критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)).

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

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

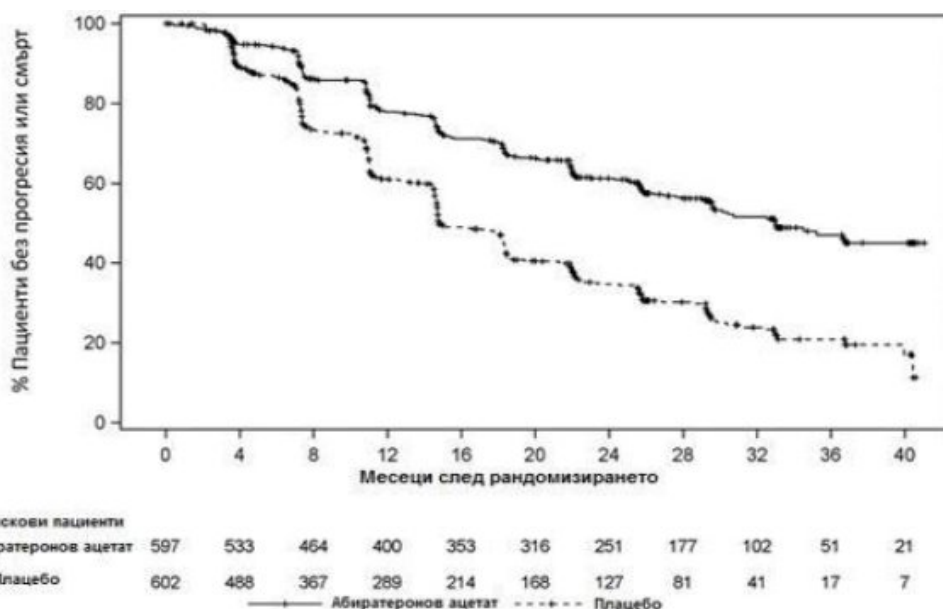
	AA-P	Плацебо
Рандомизирани участници	597	602
Със събитие	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Цензурирани	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Време до събитие (месеци)		
Медиана (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Диапазон	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-стойност <sup>a</sup>	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) <sup>b</sup>	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. AA-P=пациенти, приемали абиратеронов ацетат и преднизон.

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

<sup>b</sup> Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален модел на риска. Коефициент на риск <1 е в полза на AA-P.

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



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

**Таблица 3: Обща преживяемост при пациенти лекувани или с абиратеронов ацетат, или проучване PCR3011 (Intent-to-Treat анализ)**

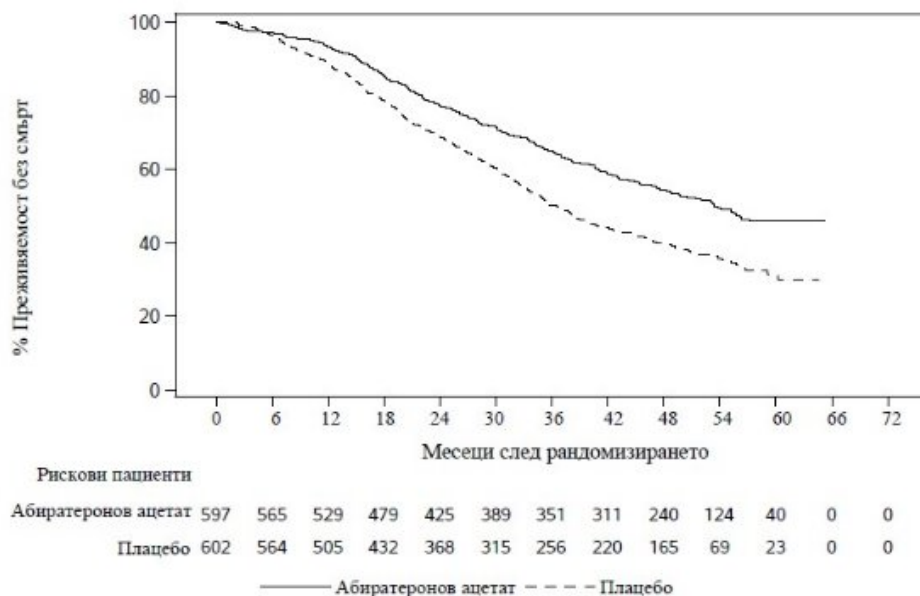
Обща преживяемост	абиратеронов ацетат с преднизон (N=597)	Плацебо (N=602)
Смърт (%)	275 (46%)	343 (57%)
Медиана на преживяемостта (месеци)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56; 0,78)	

NE=не може да бъде изчислено

<sup>1</sup> Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален модел на риска.

Коефициент на риск <1 е в полза на абиратеронов ацетат 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 абиратеронов ацетат. Ефектът от лечението с АА-Р върху rPFS 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 подобрение на общата преживяемост и rPFS е демонстрирана полза от лечението с абиратеронов ацетат спрямо плацебо при всички проспективно определени измерители на вторичните крайни точки.

#### *Проучване 302 (пациенти, които не са провеждали химиотерапия)*

Това проучване включва пациенти които не са провеждали предходна химиотерапия, които са асимптоматични или с леко изразени симптоми и за които химиотерапия все още не е клинично показана. Скор от 0-1 по Brief Pain Inventory- Short Form (BPI-SF) за най-лошата болка в последните 24 часа е счтена 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 абиратеронов ацетат плюс преднизон или преднизолон и 70 години за пациентите, лекувани с плацебо плюс преднизон или преднизолон. Броят на пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, по расови групи е: бели 520 (95,4%), чернокожи 15 (2,8%), азиатци 4 (0,7%) и други 6 (1,1%). 76% от пациентите имат скор 0 за функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), а 24% от пациентите – скор 1 и в двете рамена. 50% от пациентите имат само костни метастази, други 31% имат костни и мекотъканны метастази или метастази на лимфните възли, а 19% имат само мекотъканны 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  $\geq 1$  точка и времето до прогресия на PSA съгласно критериите на

работната група за простатен карцином 2 (Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2). Леченията по проучванията се прекратяват в момента на очевидна клинична прогресия. Леченията може да се прекратят и в момента на потвърдена рентгенографска прогресия по преценка на изследователя.

Преживяемостта без рентгенографска прогресия (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 мекотъканны 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 абиратеронов ацетат 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 абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия**

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

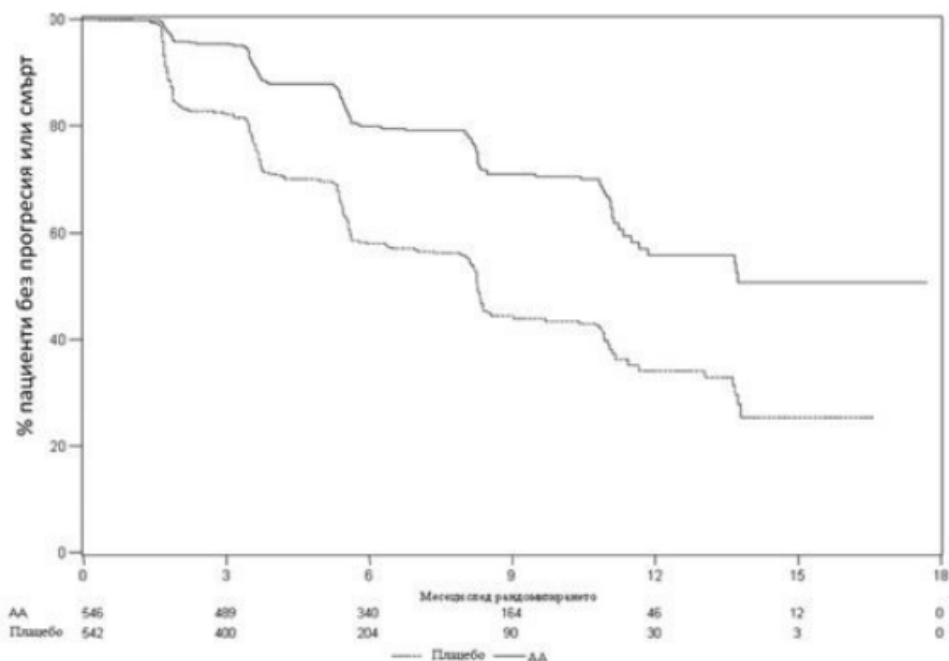
NE=не е изчислена

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

\*\* HR < 1 в полза на абиратеронов ацетат

**Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия**





AA= абиратеронов ацетат

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

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

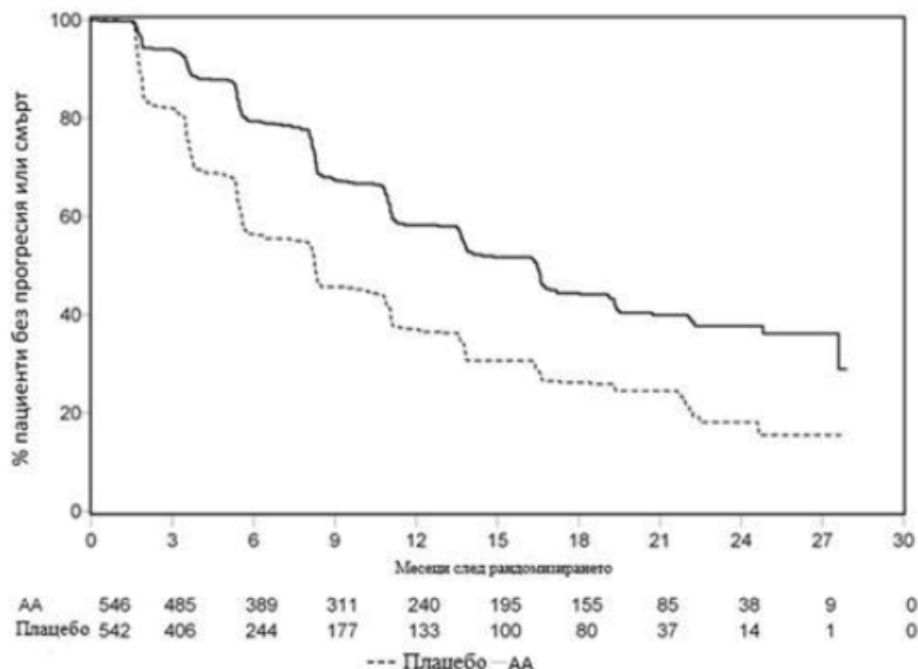
**Таблица 5: Проучване 302: Преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия (при втори междинен анализ на общата преживяемост/оценка на изследователя)**

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

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

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

**Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат 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=абиратеронов ацетат

Проведен е планиран междинен анализ (interim analysis, IA) на OS след 333 смъртни случая. Проучването е незаслепено с оглед на значимостта на наблюдаваните клинични ползи и на пациентите в групата на плацебо е предложено лечение с абиратеронов ацетат. Общата преживяемост е по-дълга при абиратеронов ацетат спрямо плацебо с 25% понижение на риска от смърт (HR = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), но данните за OS не са достатъчни и междинните резултати не отговарят на предварително определената граница за спиране със статистическа значимост (вж. таблица 6). Проследяването на преживяемостта е продължило след този IA.

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

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

	Абиратеронов ацетат	Плацебо
--	---------------------	---------

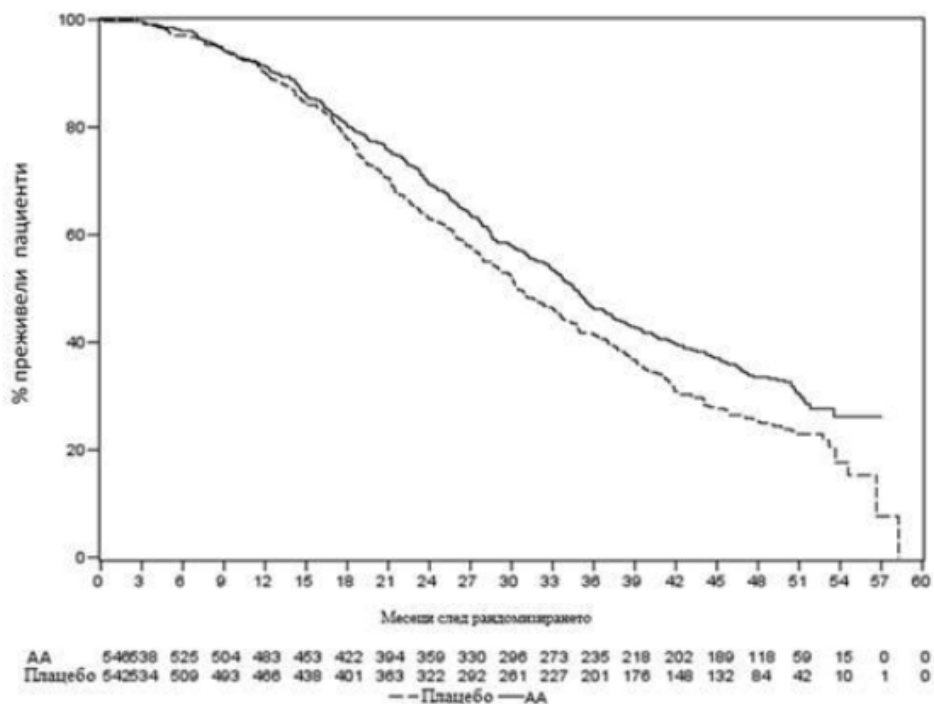
	(N=546)	(N=542)
<b>Междинен анализ за преживяемост</b>		
Смърт (%)	147 (27%)	186 (34%)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95% CI)	Не е постигната (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
р-стойност*	0,0097	
Коефициент на риск** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Окончателен анализ за преживяемост</b>		
Смърт (%)	354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

NE=не е изчислена

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

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

**Фигура 5: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшествваща орхиектомия, окончателен анализ**



AA=абиратеронов ацетат

В допълнение към наблюдаваните подобрения в общата преживяемост и rPFS са демонстрирани ползи на лечението с абиратеронов ацетат 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 абиратеронов ацетат и 5,6 месеца за пациенти, приемащи плацебо (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Времето до прогресия на PSA приблизително се е удвоило при лечението с абиратеронов ацетат (HR=0,488). Процентът на пациентите с потвърден PSA отговор е по-голям в групата на 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 абиратеронов ацетат.

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

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

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

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

Обективен отговор: Обективният отговор е определен като процент на пациентите с измеримо заболяване, получили пълен или частичен отговор съгласно RECIST критериите (размерът на лимфните възли на изходно ниво трябва да е  $\geq 2$  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 абиратеронов ацетат значимо намалява риска от прогресия на средния интензитет на болката с 18% в сравнение с плацебо ( $p=0,0490$ ). Медианата на времето до прогресия е 26,7 месеца в групата на абиратерон и 18,4 месеца в групата на плацебо.

Време до влошаване на FACT-P (общ скор): лечението с абиратеронов ацетат намалява риска от влошаване на FACT-P (общ скор) с 22% в сравнение с плацебо ( $p=0,0028$ ). Медианата на времето до влошаване на FACT-P (общ скор) е 12,7 месеца в групата на 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 ретгенографска и симптоматична или клинична прогресия, дефинирани по протокол. Пациенти, лекувани преди с кетоконазол за рак на простатата, са изключени от проучването. Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост.

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

Съгласно планирания анализ, проведен след 552 смъртни случая, са починали 42% (333 от 797) от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, 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 абиратеронов ацетат (вж. Таблица 7).

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

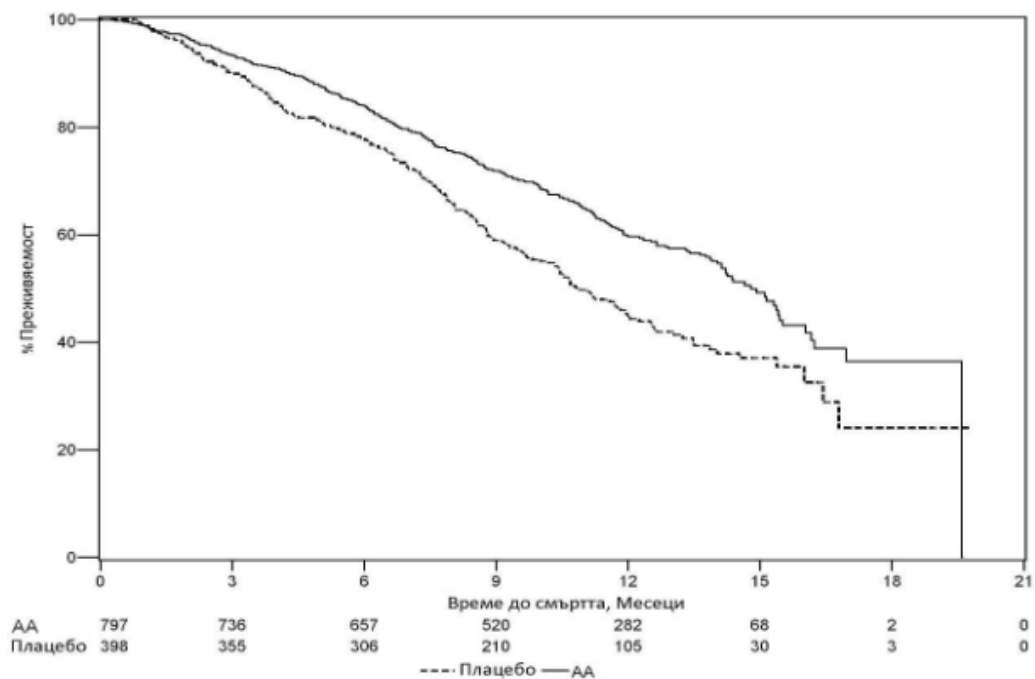
	<b>Абиратеронов ацетат (N=797)</b>	<b>Плацебо (N=398)</b>
<b>Първичен анализ на преживяемостта</b>		
Смъртност (%)	333 (42%)	219 (55%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-стойност <sup>a</sup>	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543;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

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

<sup>b</sup> Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален модел на риска. Коефициент на риск <1 е в полза на абиратеронов ацетат

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

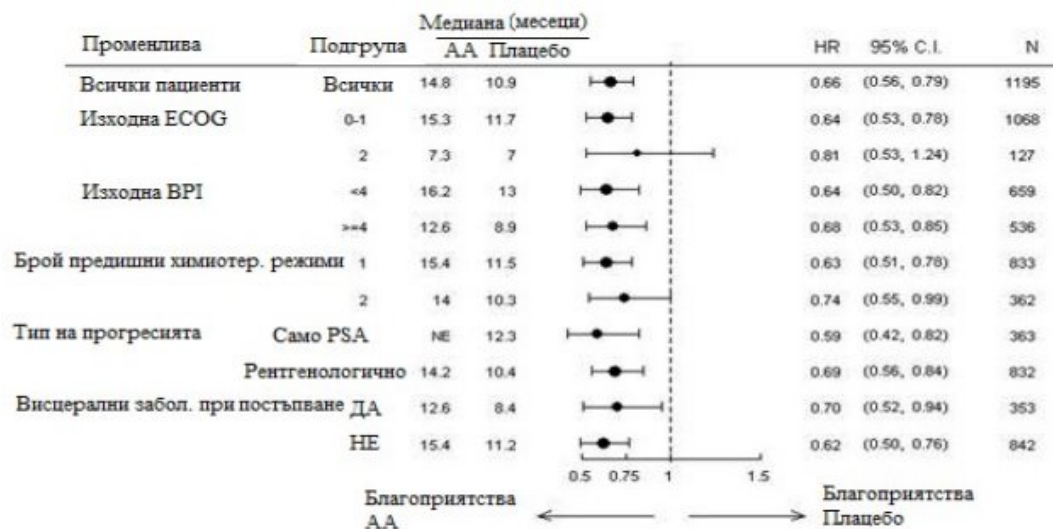
**Фигура 6: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост при пациенти, лекувани с абиратеронов ацетат или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс LHRH аналози или предшестваща орхиектомия**



AA=абиратеронов ацетат

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

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



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

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

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

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

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

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

#### Болка

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

Прогресия на болката се наблюдава при по-малък процент от пациентите, лекувани с абиратеронов ацетат, отколкото при тези, лекувани с плацебо, в месец 6 (22% срещу 28%), месец 12 (30% срещу 38%) и месец 18 (35% срещу 46%). Прогресия на болката се определя като увеличение от изходната сила на болката  $\geq 30\%$  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  $\geq 30\%$  на скор за приложение на аналгетик, наблюдавана при две последователни визити. Времето до прогресия на болката на 25-я перцентил е 7,4 месеца в групата на абиратерон срещу 4,7 месеца в групата на плацебо.

#### Скелетно-свързани събития

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

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с абиратеронов ацетат във всички подгрупи на педиатричната популация при напреднал карцином на простатата. Вижте 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 на простатата и лица без карцином с чернодробно или бъбречно увреждане. Абиратеронов ацетат бързо се превръща *in vivo* в абиратерон – инхибитор на андрогенната биосинтеза (вж. точка 5.1).

### Абсорбция

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

Приложението на абиратеронов ацетат с храна, сравнено с това на гладно, води до 10-кратно [AUC] и до 17-кратно [ $C_{max}$ ] увеличение на средната системна експозиция на абиратерон в зависимост от съдържанието на мазнини в храната. Предвид обичайното разнообразие в съдържанието и състава на храните, приемът на абиратеронов ацетат с храна има потенциал да доведе до много различни експозиции. Затова Абиратерон Кгкa не трябва да се приема с храна. Таблетките Абиратерон Кгкa трябва да се приемат като единична доза веднъж дневно на гладно. Абиратерон Кгкa трябва да се приема поне два часа след хранене и не трябва да се консумира храна поне един час след приема на Абиратерон Кгкa. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода (вж. точка 4.2).

### Разпределение

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

### Биотрансформация

След перорално приложение на  $^{14}C$ -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).

### 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 тежка степен на бъбречно увреждане, не изисква намаляване на дозата (вж. точка 4.2). Липсва, обаче, клиничен опит при пациенти с рак на простатата и тежка степен на бъбречно увреждане. При тези пациенти се препоръчва повишено внимание.

### Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на абиратеронов ацетат е изследвана при пациенти с предшестващо леко или умерено чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh Клас А и В) и при здрави участници като контрола. 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 (Child-Pugh Клас C) и при 8 здрави лица с нормална чернодробна функция като контрола. AUC на абиратерон се увеличава с приблизително 600% и фракцията на несвързаното лекарство се увеличава с 80% при пациенти с тежка степен на 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 тежка степен на 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).

### **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 фетуса. 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.rasH2). В 24-месечно проучване за карциногенност при плъхове, абиратеронов ацетат повишава честотата на интерстициалните клетъчни неоплазми в тестисите. Счита се, че този резултат е свързан с фармакологичното действие на абиратерон и някои особености при плъховете. Абиратеронов ацетат не е карциногенен при женски плъхове.

Оценка на риска за околната среда

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Хипромелоза (E464)  
Натриев лаурилсулфат  
Кроскармелоза натрий (E468)  
Микрокристална целулоза (силифицирана)  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Макрогол  
Поли(винилов алкохол)  
Талк (E553b)  
Титанов диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)  
Черен железен оксид (E172)

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер (PVC/PE/PVDC//хартия/Al): 56, 60 филмирани таблетки, в кутия.  
Блистер (PVC/PE/PVDC//хартия/Al), календарна опаковка: 56 филмирани таблетки, в кутия

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Въз основа на своя механизъм на действие, този лекарствен продукт може да причини увреждане на фетуса; затова жените, които са бременни или е възможно да са бременни, не трябва да работят с него без предпазни средства, например ръкавици.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

56 филмирани таблетки: EU/1/21/1553/001

60 филмирани таблетки: EU/1/21/1553/002

56 филмирани таблетки (календарен блитер): EU/1/21/1553/003

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

Дата на първо разрешаване: 24 Юни 2021

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Словения

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Германия

KRKA-FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Хърватия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Абиратерон Krka 500 mg филмирани таблетки

абиратеронов ацетат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg абиратеронов ацетат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза.

За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

филмирана таблетка

56 филмирани таблетки

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Приемайте Абиратерон Krka поне два часа след хранене и не се хранете поне един час след приема на Абиратерон Krka

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Жени, които са бременни или е възможно да са бременни, не трябва да работят с Абиратерон Krka без ръкавици.



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1553/001 56 филмирани таблетки

EU/1/21/1553/002 60 филмирани таблетки

EU/1/21/1553/003 56 филмирани таблетки (календарен блитер)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Абиратерон Krka 500 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN

<NN>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Абиратерон Krka 500 mg филмирани таблетки

абиратеронов ацетат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

*Календарна опаковка*

пн  
вт  
ср  
чт  
пт  
сб  
нд

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Абиратерон Krka 500 mg филмирани таблетки абиратеронов ацетат (*abiraterone acetate*)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Абиратерон Krka и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Абиратерон Krka
3. Как да приемате Абиратерон Krka
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Абиратерон Krka
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Абиратерон Krka и за какво се използва

Абиратерон Krka съдържа лекарство, наречено абиратеронов ацетат. Той се използва за лечението на рак на простатата при възрастни мъже, който се е разпространил и към други части на тялото. Абиратерон Krka спира производството на тестостерон във Вашия организъм. Това може да забави растежа на рака на простатата.

Когато Абиратерон Krka се предписва в ранен стадий на заболяването, когато то все още се повлиява от хормонално лечение, Абиратерон Krka се прилага заедно с лечение, понижаващо нивата на тестостерон (андроген-депривационна терапия).

Докато приемате това лекарство, Вашият лекар ще Ви предпише и друго лекарство, наречено преднизон или преднизолон. Те имат за цел да намалят вероятността от повишаване на кръвното Ви налягане, задържане на течности в организма или спадане на нивото на елемент, наречен калий, в кръвта.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Абиратерон Krka

##### Не приемайте Абиратерон Krka

- ако сте алергични към абиратеронов ацетат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте жена, особено ако сте бременна. Абиратерон Krka е предназначен за употреба само от мъже.
- ако имате тежка степен на увреждане на черния дроб.
- в комбинация с Ra-223 (който се използва за лечение на рак на простатата).

Не приемайте това лекарство, ако някое от горните условия се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Абиратерон Kгka:

- ако имате чернодробни проблеми
- ако са Ви казали, че имате високо кръвно налягане или сърдечна недостатъчност, или ниски нива на калий в кръвта (ниските нива на калий в кръвта могат да повишат риска от проблеми със сърдечния ритъм)
- ако имате други сърдечни или съдови заболявания
- ако имате неравномерен или ускорен сърдечен ритъм
- ако имате недостиг на въздух
- ако имате бързо увеличаване на теглото
- ако имате подуване на краката, глезените или стъпалата
- ако сте приемали в миналото лекарство, известно като кетоконазол, за рак на простатата
- за необходимостта да приемате това лекарство с преднизон или преднизолон
- за възможните ефекти върху костите Ви
- ако имате повишени стойности на кръвната захар.

Говорете с Вашия лекар, ако са Ви казали, че имате заболявания на сърцето и кръвоносните съдове, включително проблеми със сърдечния ритъм (аритмия) или ако сте лекувани с други лекарствени продукти за тези заболявания.

Говорете с Вашия лекар, ако имате пожълтяване на кожата или на очите, потъмняване на урината или тежко гадене и повръщане, тъй като те може да са признаци или симптоми на проблеми с черния дроб. Рядко може да възникне невъзможност на черния дроб да функционира (наречено остра чернодробна недостатъчност), което може да доведе до смърт.

Може да се появи намаление на броя на червените кръвни клетки, понижено желание за секс (либидо), мускулна слабост и/или мускулни болки.

Абиратерон Kгka не трябва да се дава в комбинация с Ra-223, поради възможно повишения риск от счупване на кост или смърт.

Ако планирате да приемате Ra-223 след лечението с Абиратерон Kгka и преднизон/преднизолон, то Ви е трябва да изчакате 5 дни преди да започнете лечението с Ra-223.

Ако не сте сигурни дали някое от горните се отнася за Вас, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете приема на това лекарство.

#### **Кръвни изследвания**

Абиратерон Kгka може да засегне черния Ви дроб без да имате никакви симптоми. Докато приемате това лекарство, Вашият лекар ще изследва периодично кръвта Ви, за да следи за евентуални ефекти върху черния Ви дроб.

#### **Деца и юноши**

Това лекарство не е предназначено за употреба при деца и юноши. При случайно поглъщане на Абиратерон Kгka от дете или юноша, незабавно отидете в болница като, вземете листовката с Вас, за да я покажете на лекаря в спешното отделение.

#### **Други лекарства и Абиратерон Kгka**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете каквото и да е лекарство.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е важно, защото Абиратерон Kгka може да засили ефекта на редица лекарства, включително лекарства за сърцето, транквилизатори, някои лекарства за диабет, билкови лекарства (напр. жълт кантарион) и други. Вашият лекар може да пожелае да промени дозата на тези лекарства. Също така, някои лекарства могат да засилят или намалят ефектите на

Абиратерон Krka. Това може да доведе до нежелани реакции или Абиратерон Krka да не действа толкова добре, колкото трябва.

Андроген-отнемащата терапия може да увеличи риска от проблеми със сърдечния ритъм.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате лекарства:

- използвани за лечение на проблеми със сърдечния ритъм (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон и соталол);
- за които е известно, че увеличават риска от проблеми със сърдечния ритъм [напр. метадон (използван за облекчаване на болката и като средство за детоксикация при наркозависимост), моксифлоксацин (антибиотик), антипсихотици (използвани при сериозни психични заболявания)].

Говорете с Вашия лекар, ако приемате някои от лекарствата, изброени по-горе.

#### **Абиратерон Krka с храна**

- Това лекарство не трябва да се приема с храна (вижте точка 3, "Как да приемате Абиратерон Krka").
- Приемането на Абиратерон Krka с храна може да предизвика нежелани реакции.

#### **Бременност и кърмене**

**Абиратерон Krka не е предназначен за употреба при жени.**

- Това лекарство може да причини увреждане на плода, ако се приема от жени, които са бременни.
- Жени, които са бременни или е възможно да са бременни, трябва да носят ръкавици, ако се налага да докосват или работят с Абиратерон Krka.
- Ако правите секс с жена, която може да забременее, използвайте презерватив и друг ефективен метод за контрол на раждаемостта.
- Ако правите секс с бременна жена, използвайте презерватив за защита на плода.

#### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство не повлиява способността Ви за шофиране и работа с инструменти или машини.

#### **Абиратерон Krka съдържа лактоза и натрий**

Това лекарство съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от две таблетки, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате Абиратерон Krka**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **Колко да приемете**

Препоръчителната доза е 1 000 mg (две таблетки) веднъж дневно.

#### **Прием на лекарството**

- Приемайте лекарството през устата.
- **Не приемайте Абиратерон Krka с храна.** Приемът на Абиратерон Krka с храна може да доведе до усвояване от организма на повече от лекарството, отколкото е необходимо и това може да предизвика нежелани реакции.

- Приемайте таблетките Абиратерон Krka като единична доза веднъж дневно на гладно. Абиратерон Krka трябва да се приема поне два часа след хранене и не се хранете поне един час след приема на Абиратерон Krka (вижте точка 2, “Абиратерон Krka с храна”).
- Гълтайте таблетките цели с вода.
- Не чупете таблетките.
- Абиратерон Krka се приема с лекарство, наречено преднизон или преднизолон. Приемайте преднизон или преднизолон, точно както Ви е казал Вашият лекар.
- Вие трябва да приемате преднизон или преднизолон всеки ден, докато приемате Абиратерон Krka.
- Може да се наложи промяна в количеството преднизон или преднизолон, което приемате, ако имате спешно състояние. Вашият лекар ще Ви информира, ако трябва да промените количеството на приемания от Вас преднизон или преднизолон. Не спирайте приема на преднизон или преднизолон, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Вашият лекар може да Ви предпише и други лекарства, докато приемате Абиратерон Krka и преднизон или преднизолон.

**Ако сте приели повече от необходимата доза Абиратерон Krka**

Ако сте приели повече от необходимата доза, незабавно се консултирайте с Вашия лекар или отидете в болница.

**Ако сте пропуснали да приемете Абиратерон Krka**

- Ако сте забравили да приемете Абиратерон Krka или преднизон, или преднизолон, продължете с обичайната си доза на следващия ден.
- Ако сте забравили да приемете Абиратерон Krka или преднизон, или преднизолон повече от 1 ден, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

**Ако сте спрели приема на Абиратерон Krka**

Не спирайте приема на Абиратерон Krka или преднизон, или преднизолон, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете приема на Абиратерон Krka и незабавно посетете лекар, ако забележите някой от следните симптоми:**

- мускулна слабост, мускулни потрепвания или сърцебиене (палпитации). Това може да са признаци за ниско ниво на калий в кръвта.

**Други нежелани реакции:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- задържане на течност в краката или ходилата,
- ниско ниво на калий в кръвта,
- повишени стойности на чернодробни функционални показатели,
- високо кръвно налягане,
- инфекция на пикочните пътища,



- диария.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- високи нива на мазнини в кръвта,
- болка в гърдите,
- неравномерен сърдечен пулс (предсърдно мъждене),
- сърдечна недостатъчност,
- ускорена сърдечна дейност,
- тежки инфекции, наречени сепсис,
- фрактури на кости,
- нарушено храносмилане,
- кръв в урината,
- обрив.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- проблеми с надбъбречната жлеза (проблеми, свързани със солите и водата),
- нарушен сърдечен ритъм (аритмия),
- мускулна слабост и/или мускулни болки.

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на белите дробове (нарочано още алергичен алвеолит).
- невъзможност на черния дроб да функционира (нарочано още остра чернодробна недостатъчност).

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- сърдечен удар, промяна в ЕКГ - електрокардиограма (удължаване на QT интервала) и тежки алергични реакции със затруднено преглъщане и дишане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото или сърбящ обрив.

Загуба на костна тъкан може да настъпи при мъже, лекувани за рак на простатата. Абиратерон Кгкa в комбинация с преднизон или преднизолон може да увеличи загубата на костна тъкан.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Абиратерон Кгкa**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия, блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Абиратерон Krka

- Активното вещество е абиратеронов ацетат (*abiraterone acetate*). Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg абиратеронов ацетат.
- Другите съставки са:  
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), натриев лаурилсулфат, кроскармелоза натрий (E468), микрокристална целулоза (силифицирана), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (E470b).  
Филмово покритие: макрогол, поли(винилов алкохол), талк (E553b), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172)  
Вижте точка 2 „Абиратерон Krka съдържа лактоза и натрий“.

### Как изглежда Абиратерон Krka и какво съдържа опаковката

Сиво-виолетови до виолетови, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с приблизителни размери, дължина 20 mm и ширина 10 mm.

Абиратерон Krka е наличен в кутии, съдържащи:

- 56 или 60 филмирани таблетки в блистери
- 56 филмирани таблетки в блистери, календарна опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

### Производител(и)

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Германия  
KRKA-FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Хърватия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### България

КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Danmark

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### Deutschland

123 Acurae Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 590910

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Malta

E. J. Busuttill Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### Nederland

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

BIANE A.E.  
Τηλ: + 30 210 8009111 – 120

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Krka Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.