

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abiraterone Krka 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 253,2 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Šedofialové až fialové, oválné, bikonvexní potahované tablety přibližně 20 mm dlouhé x 10 mm široké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Abiraterone Krka je indikován spolu s prednisonem nebo prednisolonem:

- k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivací (ADT) (viz bod 5.1);
- k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci (mCRPC) u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen - deprivace léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1);
- k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek má předepisovat lékař se specializací v příslušném oboru.

Dávkování

Doporučená dávka je 1 000 mg (dvě 500 mg tablety) jako jednorázová denní dávka, která se nesmí užít s jídlem (viz „Způsob podání“ níže). Užívání tablet s jídlem zvyšuje systémovou expozici abirateronu (viz body 4.5 a 5.2).

Dávkování prednisonu nebo prednisolonu

Při mHSPC se Abiraterone Krka používá s 5 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

Při mCRPC se Abiraterone Krka používá s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

U pacientů bez chirurgické kastrace musí léčba kastrací pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) během léčby pokračovat.

Doporučené monitorování

Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty aminotransferáz v séru. Jednou měsíčně je nutno kontrolovat krevní tlak, hladinu draslíku v séru a retenci tekutin. Pacienty se závažným rizikem městnavého srdečního selhání je však nutno během prvních třech měsíců léčby monitorovat každé 2 týdny a dále měsíčně (viz bod 4.4).

U pacientů s preexistující hypokalemií nebo u pacientů, u kterých se během léčby přípravkem Abiraterone Krka vyvine hypokalemie, je nutno zvážit udržování hladin draslíku $\geq 4,0$ mmol/l.

U pacientů, u kterých se vyvinou toxicity stupně ≥ 3 , včetně hypertenze, hypokalemie, otoku a jiných nemineralokortikoidních toxicit, je nutno léčbu ukončit a zahájit potřebná léčebná opatření. Léčbu přípravkem Abiraterone Krka nelze obnovit, dokud se příznaky toxicity nezlepší na stupeň 1 nebo k počátečním hodnotám.

V případě vynechání dávky buď přípravku Abiraterone Krka nebo prednisonu či prednisolonu se v léčbě pokračuje další den obvyklou denní dávkou.

Hepatotoxicita

U pacientů, u nichž se během léčby vyvine hepatotoxicita [zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) nad 5násobek horní hranice normálu (ULN)], je nutno okamžitě přerušit léčbu (viz bod 4.4). Obnovení léčby po návratu funkčních jaterních testů k výchozímu stavu u pacienta může být provedeno sníženou dávkou 500 mg (jedna tableta) jednou denně. U pacientů, u nichž byla léčba znovu zahájena, je nutno monitorovat aminotransferázy alespoň jednou za dva týdny po dobu tří měsíců a dále jednou za měsíc. Objeví-li se hepatotoxicita i u snížené dávky 500 mg denně, má být léčba ukončena.

Objeví-li se závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST 20násobná oproti ULN) kdykoli během léčby, je nutno léčbu ukončit a u těchto pacientů nemá být léčba znovu zahájena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s karcinomem prostaty a těžkou poruchou funkce ledvin však nejsou žádné klinické zkušenosti. U těchto pacientů je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s již existující lehkou poruchou funkce jater, Child-Pugh třídy A, není nutná úprava dávky.

Ukázalo se, že středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třídy B) zvyšuje systémovou expozici abirateronu po jednorázovém perorálním podání 1 000 mg abirateron-acetátu přibližně čtyřikrát (viz bod 5.2). Neexistují údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu po podání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B nebo C). Nelze předpokládat žádnou úpravu dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno použití přípravku Abiraterone Krka důkladně posoudit, přínos má jasně převažovat nad možným rizikem (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se přípravek Abiraterone Krka nesmí podávat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Abiraterone Krka u pediatrické populace.

Způsob podání

Přípravek Abiraterone Krka je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí užívat jako jednorázová dávka jednou denně nalačno. Přípravek Abiraterone Krka se musí užívat nejméně dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku Abiraterone Krka.

Tablety přípravku Abiraterone Krka se musí polykat celé a zapíjet vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět (viz bod 4.6).
- Těžká porucha funkce jater [Child-Pugh třídy C (viz body 4.2, 4.4 a 5.2)].
- Přípravek Abiraterone Krka s prednisonem nebo prednisolonem je kontraindikován v kombinaci s Ra-223.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypertenze, hypokalemie, retence tekutin a srdeční selhání způsobené vzestupem mineralokortikoidů
Přípravek Abiraterone Krka může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin (viz bod 4.8) jako důsledek zvýšených hladin mineralokortikoidů, na základě inhibice CYP17 (viz bod 5.1). Souběžné podání s kortikoidem snižuje vylučování adrenokortikotropního hormonu (ACTH), což má za následek snížení incidence a závažnosti těchto nežádoucích účinků. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie (např. u pacientů užívajících srdeční glykosidy) nebo retence tekutin (např. u pacientů se srdečním selháním, závažnou nebo nestabilní anginou pectoris, recentním infarktem myokardu nebo komorovou arytmií a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin) negativně ovlivnit jejich základní onemocnění.

Přípravek Abiraterone Krka je nutno užívat s opatrností u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění. Studie fáze 3 u abirateron-acetátu vyloučila pacienty s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným onemocněním srdce, které se klinicky manifestovalo jako infarkt myokardu nebo arteriální trombotické příhody v posledních 6 měsících, pacienty se závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo selháváním srdce třídy III nebo IV (studie 301) podle New York Heart Association (NYHA) nebo srdečním selháváním třídy II až IV (studie 3011 a 302) nebo se snížením ejekční frakce pod 50 %. Ze studií 3011 a 302 byli vyloučeni pacienti s fibrilací síní nebo dalšími srdečními arytmiemi vyžadujícími podávání léčiv. Bezpečnost u pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF) < 50 % nebo třídy III nebo IV NYHA srdečního selhání (ve studii 301) nebo třídy II až IV srdečního selhání (ve studiích 3011 a 302) nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1).

Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání (např. s anamnézou srdečního selhání, nekontrolované hypertenze nebo srdečních příhod, jako například ischemická choroba srdeční) je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí (např. echokardiogram). Před zahájením léčby přípravkem Abiraterone Krka je nutno léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. Je nutno upravit a kontrolovat hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Během léčby je nutno monitorovat krevní tlak, sérové hladiny draslíku, retenci tekutin (přírůstek tělesné hmotnosti, periferní otoky) a další známky a příznaky městnavého srdečního selhání každé 2 týdny během 3 měsíců a dále měsíčně, a abnormality korigovat. U pacientů s hypokalemii bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou abirateronem. Posouzení funkce srdce se provede, jak je klinicky indikováno, zahájí se vhodná léčba, a je-li přítomen klinicky významný pokles funkce srdce (viz bod 4.2), zváží se ukončení léčby tímto přípravkem.

Hepatotoxicita a porucha funkce jater

V kontrolovaných klinických studiích se vyskytla významná zvýšení hodnot jaterních enzymů, což vedlo k ukončení léčby nebo změnám dávkování (viz bod 4.8). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty aminotransferáz v séru. Objeví-li se klinické příznaky, které ukazují na hepatotoxicitu, je nutno okamžitě stanovit hladiny aminotransferáz v séru. Pokud kdykoli dojde ke zvýšení ALT nebo AST nad 5násobek ULN, je nutno léčbu přerušit a pečlivě monitorovat funkci jater. Obnovení léčby lze provést po navrácení jaterních testů pacienta k normálu a s podáváním nižší dávky (viz bod 4.2).

Vyvine-li se u pacientů kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST odpovídající 20násobku ULN), je nutno léčbu ukončit a u těchto pacientů se nemá léčba znovu zahajovat.

Pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou byli z klinických studií vyloučeni; neexistují tedy údaje, které by použití přípravku Abiraterone Krka v této populaci podporovaly.

Nejsou dostupné údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu při podání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B nebo C). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití přípravku Abiraterone Krka důkladně posoudit, přínos má jasně převažovat nad možným rizikem (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se přípravek Abiraterone Krka nesmí podávat (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní

hepatitidy, některé s fatálními následky (viz bod 4.8).

Ukončení léčby kortikosteroidy a zvládání stresových situací

Je-li ukončeno podávání prednisonu nebo prednisolonu, je nutná opatrnost a pacienti je nutno monitorovat, zda se u nich nerozvíjí adrenokortikální insuficience. Pokračuje-li se v léčbě přípravkem Abiraterone Krka po vysazení kortikosteroidů, je nutno pacienti monitorovat, zda se u nich neobjeví příznaky zvýšené hladiny mineralokortikoidů (viz informace výše).

U pacientů, kterým je podáván prednison nebo prednisolon a kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu, může být indikováno zvýšené dávkování kortikosteroidů před stresovou situací, během ní i po ní.

Kostní denzita

U mužů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty se může vyskytnout snížená kostní denzita. Podávání přípravku Abiraterone Krka v kombinaci s glukokortikoidy může tento účinek zvýšit.

Pacienti, kterým byl dříve podáván ketokonazol

U pacientů, kterým byl k léčbě karcinomu prostaty dříve podáván ketokonazol, lze očekávat sníženou míru odpovědi.

Hyperglykemie

Užívání glukokortikoidů může zvyšovat hyperglykémii, proto je u pacientů s diabetem nutno často měřit glykémii.

Hypoglykemie

Při podávání abirateron-acetátu v kombinaci s prednisonem/prednisolonem pacientům s preexistujícím diabetem užívajícím pioglitazon nebo repaglinid (viz bod 4.5) byly hlášeny případy hypoglykemie; proto je u pacientů s diabetem nutno často měřit glykémii.

Užívání s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost souběžného užívání abirateron-acetátu s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny (viz bod 5.1).

Potenciální rizika

U mužů s metastazujícím karcinomem prostaty, včetně pacientů léčených přípravkem Abiraterone Krka, se mohou objevit anemie a sexuální dysfunkce.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených abirateron-acetátem byly hlášeny případy myopatie a rabdomyolýzy. Většina případů se vyvinula během prvních 6 měsíců léčby a ustoupila po ukončení podávání abirateron-acetátu. U pacientů léčených souběžně léčivými přípravky, o kterých je známo, že jsou spojeny s myopatií/rabdomyolýzou, se doporučuje opatrnost.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Z důvodu rizika snížené expozice abirateronem (viz bod 4.5) je nutné vyvarovat se během léčby podávání silných induktorů CYP3A4, ledaže by nebyla k dispozici jiná terapeutická alternativa.

Kombinace abirateronu a prednisonu/prednisolonu s Ra-223

Léčba abirateronem a prednisonem/prednisolonem v kombinaci s Ra-223 je kontraindikována (viz bod 4.3) z důvodu zvýšeného rizika fraktur a sklonu ke zvýšené mortalitě mezi asymptomatickými nebo mírně symptomatickými pacienty s karcinomem prostaty, což bylo pozorováno v klinických studiích. Následnou léčbu Ra-223 se doporučuje nezačínat alespoň 5 dní po poslední dávce přípravku Abiraterone Krka v kombinaci s prednisonem/prednisolonem.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku dvou tablet., to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv potravy na abirateron-acetát

Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateron-acetátu. Účinnost a bezpečnost při podávání s jídlem nebyla stanovena, proto se nesmí tento přípravek užívat s jídlem (viz body 4.2 a 5.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivňovat expozice abirateron-acetátu

V klinické studii farmakokinetických interakcí na zdravých dobrovolnících, kteří byli předléceni rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, v dávce 600 mg denně po dobu 6 dní, po které následovala jednorázová dávka 1 000 mg abirateron-acetátu, se průměrná plazmatická AUC_{∞} abirateronu snížila o 55 %.

Během léčby je nutno se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoinu, karbamazepinu, rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu, fenobarbitalu, třezalce tečkované [*Hypericum perforatum*]), ledaže by nebyla k dispozici jiná alternativní léčba.

V samostatné klinické studii farmakokinetických interakcí na zdravých dobrovolnících nemělo souběžné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, klinicky významný účinek na farmakokinetiku abirateronu.

Potenciál ovlivňovat expozice jiných léčivých přípravků

Abirateron je inhibitor jaterních léky metabolizujících enzymů CYP2D6 a CYP2C8. Ve studii, kde se stanovovaly účinky abirateron-acetátu (podaného spolu s prednisonem) na jednorázovou dávku dextromethorfanu, který je substrátem CYP2D6, byla systémová expozice (AUC) dextromethorfanu zvýšena přibližně 2,9násobně. AUC_{24} dextromethorfanu, aktivního metabolitu dextromethorfanu, byla zvýšena přibližně o 33 %.

Opatrnost je nutná při souběžném podávání s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6, zejména s léčivými přípravky, které mají úzkou terapeutickou šíři. Je nutno zvážit snížení dávek léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 s úzkou terapeutickou šíří. Příklady léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 jsou metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon a tramadol (poslední tři léčivé látky potřebují CYP2D6 k vytvoření svých účinných analgetických metabolitů).

V klinické studii lékových interakcí týkajících se CYP2C8 u zdravých jedinců byla AUC pioglitazonu zvýšena o 46 % a AUC aktivních metabolitů pioglitazonu MIII a MIV byla u každého snížena o 10 %, pokud byl pioglitazon podáván společně s jednorázovou dávkou 1 000 mg abirateron-acetátu. Pacienti mají být monitorováni pro známky toxicity související se substráty CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem, jsou-li užívány souběžně. Příklady léčivých přípravků metabolizovaných pomocí CYP2C8 zahrnují pioglitazon a repaglinid (viz bod 4.4).

Údaje získané *in vitro* ukázaly, že hlavní metabolity abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfát inhibují jaterní transportér OATP1B1 a v důsledku toho může dojít ke zvýšení koncentrace léčivých látek vylučovaných OATP1B1. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by potvrdily interakce s tímto transportérem.

Užívání s přípravky, které prodlužují QT interval

Vzhledem k tomu, že androgen deprivační léčba může prodlužovat QT interval, je doporučena opatrnost, pokud je přípravek Abiraterone Krka užíván spolu s léčivými přípravky, které prodlužují interval QT nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika atd.

Užívání se spironolaktonem

Spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Užívání s přípravkem Abiraterone Krka se nedoporučuje (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Neexistují údaje o podávání abirateronu v těhotenství a tento přípravek není určen k podávání ženám ve fertilním věku.

Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou abirateron nebo jeho metabolity přítomny v spermatu. Při sexuální aktivitě s těhotnou ženou musí pacient použít kondom. Při sexuální aktivitě se ženou ve fertilním věku musí pacient použít kondom a zároveň další účinnou antikoncepční metodu. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Přípravek Abiraterone Krka není určen ženám a je kontraindikována u těhotných žen nebo u žen, které by mohly otěhotnět (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Přípravek Abiraterone Krka není určen k podávání ženám.

Fertilita

Abirateron-acetát ovlivňoval fertilitu u samců i samic potkanů, ale tyto účinky byly plně reverzibilní (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Abiraterone Krka nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze nežádoucích účinků složených studií fáze 3 s abirateron-acetátem byly nežádoucími účinky pozorovanými u ≥ 10 % pacientů periferní otok, hypokalemie, hypertenze a infekce močových cest a zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo zvýšení aspartátaminotransferázy. Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční onemocnění, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickou alveolitidou.

Abirateron může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin; jedná se o farmakodynamický následek jeho mechanismu účinku. Ve studiích fáze 3 byly předpokládány mineralokortikoidní nežádoucí účinky pozorovány častěji u pacientů léčených abirateron-acetátem než u pacientů léčených placebem: hypokalemie 18 % vs. 8 %, hypertenze 22 % vs. 16 % a retence tekutin (periferní otok) 23 % vs. 17 %. U pacientů léčených abirateron-acetátem oproti pacientům léčeným placebem: byla hypokalemie CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 pozorována u 6 % vs. 1 %, hypertenze CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 se vyskytla u 7 % vs. 5 % a retence tekutin (periferní edém) stupňů 3 a 4 byla pozorována u 1 % vs. 1 % pacientů. Mineralokortikoidní účinky byly většinou lékařsky úspěšně zvládnutelné. Souběžné podávání kortikosteroidů incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižuje (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Ve studiích u pacientů s pokročilým metastazujícím karcinomem prostaty, kterým byl podáván analog LHRH nebo pacientů dříve léčených orchiektomií, byl abirateron-acetát podáván v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (buď 5 nebo 10 mg denně v závislosti na indikaci).

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a během postmarketingového sledování jsou uvedeny dále dle kategorií četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích a postmarketingovém sledování

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek a frekvence
Infekce a infestace	Velmi časté: infekce močových cest Časté: sepse
Poruchy imunitního systému	Není známo: anafylaktické reakce
Endokrinní poruchy	Méně časté: adrenální insuficience
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté: hypokalemie Časté: hypertriacylglycerolemie
Srdeční poruchy	Časté: srdeční selhání*, angina pectoris, fibrilace síní, tachykardie Méně časté: jiné arytmie Není známo: infarkt myokardu, prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté: hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné: alergická alveolitida
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: průjem Časté: dyspepsie
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté: zvýšení ALT a/nebo zvýšení AST ^b Vzácné: fulminantní hepatitida, akutní selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté: myopatie, rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Časté: hematurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: periferní otok
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: zlomeniny**

* Srdeční selhání zahrnuje také městnavé srdeční selhání, dysfunkci levé komory a snížení ejekční frakce.

** Zlomeniny zahrnují osteoporózu a všechny zlomeniny s výjimkou patologických zlomenin.

^a Spontánní hlášení z postmarketingového sledování.

^b Zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo aspartátaminotransferázy zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST a abnormální jaterní funkce.

U pacientů léčených abirateron-acetátem se vyskytly následující nežádoucí účinky CTCAE (verze 4.0) stupně 3 závažnosti: hypokalemie 5 %, infekce močových cest 2 %, zvýšení alaninaminotrasferázy a/nebo aspartátaminotrasferázy 4 %, hypertenze 6 %, zlomeniny 2 %, periferní otok, srdeční selhání a fibrilace síní, vše s frekvencí 1 %. Hypertriacylglycerolemie a angina pectoris CTCAE (verze 4.0) stupně 3 se vyskytly u < 1 % pacientů. Infekce močových cest, zvýšení alaninaminotrasferázy a/nebo aspartátaminotrasferázy, hypokalemie, srdeční selhání, fibrilace síní a zlomeniny CTCAE (verze 4.0) stupně 4 se vyskytly u < 1 % pacientů.

U hormonálně senzitivní populace byla pozorována vyšší incidence hypertenze a hypokalemie (studie 3011). U hormonálně senzitivní populace (studie 3011) byla hypertenze hlášena u 36,7 % pacientů v porovnání s 11,8 % a 20,2 % ve studiích 301 a 302. U hormonálně senzitivní populace (studie 3011) byla hypokalemie pozorována u 20,4 % pacientů v porovnání s 19,2 % a 14,9 % v 301 a 302.

Incidence a závažnost nežádoucích příhod byla vyšší v podskupině pacientů s výchozím stupněm výkonnostního stavu ECOG2 a rovněž u starších pacientů (≥ 75 let).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiovaskulární účinky

Ze všech tří studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným onemocněním srdce, které se klinicky manifestovalo jako infarkt myokardu nebo arteriální trombotické příhody v předchozích 6 měsících, pacienti se závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo selháváním srdce NYHA třídy III nebo IV (studie 301) nebo třídy II až IV (studie 3011 a 302) nebo s naměřenou ejekční frakcí < 50 %. Všichni zahrnutí pacienti (jak pacienti s aktivní medikací tak i pacienti na placebo) byli zároveň léčeni antiandrogenní léčbou zejména s použitím analogů LHRH, což bylo spojeno s diabetem, infarktem myokardu, cerebrovaskulární příhodou a náhlou zástavou srdce. Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků ve studiích fáze 3 u pacientů užívajících abirateron-acetát byl ve srovnání s placebem následující: fibrilace síní 2,6 % vs. 2,0 %, tachykardie 1,9 % vs. 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs. 0,8 %, srdeční selhání 0,7 % vs. 0,2 % a arytmie 0,7 % vs. 0,5 %.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených abirateron-acetátem byla hlášena hepatotoxicita se zvýšením ALT, AST a celkového bilirubinu. Napříč klinickými studiemi fáze 3 byly hepatotoxicity stupně 3 a 4 (např. zvýšení ALT nebo AST > 5 násobek horní hranice normálu nebo zvýšení bilirubinu $> 1,5$ násobek horní hranice normálu) hlášeny u 6 % pacientů léčených abirateron-acetátem, typicky během prvních 3 měsíců po zahájení léčby. Ve studii 3011 byla hepatotoxicita stupně 3 nebo 4 pozorována u 8,4 % pacientů léčených abirateronem. U deseti pacientů, kteří dostávali abirateron bylo kvůli hepatotoxicitě podávání abirateronu ukončeno; dva měli hepatotoxicitu stupně 2, šest mělo hepatotoxicitu stupně 3 a dva měli hepatotoxicitu stupně 4. Žádný pacient ve studii 3011 na hepatotoxicitu nezemřel. V e studiích fáze 3 bylo zhoršení jaterních testů pravděpodobnější u pacientů, jejichž jaterní testy byly zvýšeny již na počátku, ve srovnání s pacienty, jejichž jaterní testy byly na počátku normální. Došlo-li ke zvýšení ALT nebo AST na > 5 násobek horní hranice normálu nebo ke zvýšení bilirubinu na > 3 násobek horní hranice normálu, bylo podávání abirateron-acetátu ukončeno. Ve dvou případech došlo k významnému zvýšení hodnot výsledků jaterních testů (viz bod 4.4). U těchto dvou pacientů s normální funkcí jater na počátku léčby došlo ke zvýšení ALT nebo AST na 15 až 40 násobek horní hranice normálu a ke zvýšení bilirubinu na 2 až 6 násobek horní hranice normálu. Po ukončení léčby došlo u obou pacientů k normalizaci jaterních testů a jeden z pacientů byl znovu léčen bez opakovaného zvýšení jejich hodnot. Ve studii 302 byla zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 pozorována u 35 (6,5 %) pacientů léčených abirateron-acetátem. Zvýšené hladiny aminotransferáz se vrátily k normálu u všech kromě 3 pacientů (2 s novými mnohočetnými metastázami v játrech a 1 se zvýšením AST přibližně 3 týdny po poslední dávce abirateron-acetátu). Ve studiích fáze 3 byla ukončení léčby kvůli zvýšením ALT nebo AST nebo abnormálním jaterním funkcím hlášena u 1,1 % pacientů léčených abirateron-acetátem a u 0,6 % pacientů léčených placebem; kvůli hepatotoxicitě nebyla hlášena žádná úmrtí.

V klinických studiích bylo riziko hepatotoxicity omezeno vyloučením pacientů s výchozí hepatitidou nebo významnými abnormalitami v jaterních testech. Ze studie 3011 byli vyloučeni pacienti s výchozími hodnotami ALT a AST $> 2,5$ násobek horní hranice normálu, bilirubinu $> 1,5$ násobek horní hranice normálu a pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou nebo s chronickým onemocněním jater; ascitem nebo krvácivými poruchami sekundárními k dysfunkci jater. Ze studie 301 byli vyloučeni pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST $\geq 2,5$ násobek horní hranice normálu bez přítomnosti metastáz v játrech a pacientů s výchozí hodnotou ALT a AST > 5 násobek horní hranice normálu, pokud v játrech byly přítomny metastázy. Pro studii 302 nebyli pacienti s metastázami v játrech vhodní a pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST $\geq 2,5$ násobek horní hranice normálu byli ze studie vyloučeni. Objevující se zvýšení jaterních testů u pacientů v klinických studiích bylo rázně řešeno požadavkem přerušení léčby a povolením jejího obnovení po návratu jaterních testů na výchozí hodnoty

(viz bod 4.2). U pacientů s ALT nebo AST > 20násobek horní hranice normálu nebyla léčba znovu zahájena. Bezpečnost znovuzahájení léčby u takovýchto pacientů není známa. Mechanismus hepatotoxicity nebyl vysvětlen.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním abirateronem u člověka jsou omezené.

Specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování je nutno ukončit podávání a zahájit obecná podpůrná opatření včetně monitorování arytmií, hypokalemie a známek a příznaků retence tekutin. Je také nutno vyšetřit funkci jater.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální léčiva používaná v onkologii, jiní antagonisté hormonů a příbuzné látky, ATC kód: L02BX03.

Mechanismus účinku

Abirateron-acetát se *in vivo* konvertuje na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů. Abirateron selektivně inhibuje enzym 17 α -hydroxylázu/C17, 20-lyázu (CYP17). Tento enzym je exprimován a je nutný pro biosyntézu androgenů ve tkáních varlat, nadledvin a v nádorové tkáni prostaty. CYP17 katalyzuje přeměnu pregnenolonu a progesteronu na prekursor testosteronu, DHEA, resp. androstendionu 17 α -hydroxylací a štěpením vazby C17, 20. Inhibice CYP17 vede též ke zvýšené produkci mineralokortikoidů nadledvinami (viz bod 4.4).

Androgen-senzitivní karcinom prostaty reaguje na léčbu, která snižuje hladiny androgenů. Androgen deprivační léčba, jako léčba analogy LHRH nebo orchiektomie, snižují produkci androgenů ve varlatech, ale neovlivňují produkci androgenů nadledvinami nebo v tumoru. Léčba abirateron-acetátem, je-li podána s analogy LHRH (nebo s orchiektomií), snižuje hladinu testosteronu v séru na nedetekovatelné hodnoty (za použití komerčních metod stanovení).

Farmakodynamické účinky

Abiraterone-acetát snižuje testosteron a jiné androgeny v séru na hladiny nižší, než které jsou dosaženy samotnými analogy LHRH nebo orchiektomií. To je způsobeno selektivní inhibicí enzymu CYP17 potřebného k biosyntéze androgenů. U pacientů s karcinomem prostaty slouží jako specifický biomarker PSA. Ve fázi 3 klinické studie u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba taxany, došlo k poklesu hladin PSA alespoň o 50 % oproti výchozímu stavu u 38 % pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání s 10 % pacientů léčených placebem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost byla stanovena ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze 3 (studie 3011, 302 a 301) u pacientů s mHSPC a mCRPC. Do studie 3011 byli zařazeni pacienti, u kterých byl nově diagnostikován (během 3 měsíců do randomizace) mHSPC, kteří měli vysoce rizikové prognostické faktory. Vysoce riziková prognóza byla definována jako přítomnost nejméně 2 z následujících 3 rizikových faktorů: (1) Gleasonovo skóre ≥ 8 ; (2) přítomnost 3 nebo více lézí na kostním skenu; (3) přítomnost měřitelné viscerální (kromě onemocnění lymfatických uzlin) metastázy. V aktivním rameni se abirateron-acetát podával v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu 5 mg jednou denně vedle ADT (agonista LHRH nebo orchiektomie), což byla standardní

lčba. Pacienti v kontrolním rameni dostávali ADT a placebo místo abirateron-acetátu a prednisonu. Ve studii 302 byli zahrnuti pacienti bez předchozí léčby docetaxelem; zatímco ve studii 301 byli zahrnuti pacienti, kteří dostávali dříve docetaxel. Pacienti užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii. V rameni s aktivní léčbou byl abirateron-acetát podáván v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně. Kontrolní skupinu tvořili pacienti, kteří dostávali placebo a nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně.

Změny v sérových koncentracích PSA samy o sobě ne vždy předpovídají klinický přínos. Ve všech studiích bylo tedy doporučeno, aby pacienti dostávali léčbu až do dosažení kritérií pro ukončení, jak jsou specifikována pro každou studii dále.

Ve všech studiích nebylo užívání se spironolaktonem povoleno, protože spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny PSA.

Studie 3011 (pacienti s nově diagnostikovaným, vysoce rizikovým mHSPC)

Ve studii 3011 (n = 1199) byl medián věku zařazených pacientů 67 let. Rozdělení počtu pacientů léčených abirateron-acetátem podle příslušnosti k rasové skupině byl následující: kavkazská 832 (69,4 %), asijská 246 (20,5 %), černá nebo afroamerická 25 (2,1 %), jiná 80 (6,7 %), neznámá/nehlášená 13 (1,1 %) a Američané indiánského původu nebo původní obyvatelé Aljašky 3 (0,3 %). U 97 % pacientů byl výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Pacienti se známými mozkovými metastázami, s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným srdečním onemocněním nebo srdečním selháním třídy II – IV dle NYHA nebyli zařazováni. Pacienti, kteří byli dříve léčeni farmakoterapeuticky, radiační terapií nebo chirurgicky z důvodu metastazujícího karcinomu prostaty nebyli zařazeni s výjimkou ADT po dobu až 3 měsíců nebo 1 cyklu paliativní radiace nebo chirurgické terapie z důvodu léčby příznaků vyplývajících z metastatického onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly celkové přežití (OS) a přežití bez radiografické progresse nemoci (rPFS). Medián výchozího skóre bolesti, měřeno pomocí Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), byl v obou skupinách (v aktivní léčebné skupině a ve skupině s placebem) 2,0. Vedle primárních cílových parametrů studie byl léčebný přínos také hodnocen na základě doby do skeletální příhody (skeletalrelated event - SRE), doby do následné léčby karcinomu prostaty, doby do zahájení chemoterapie, doby do progresse bolesti a doby do progresse PSA. V léčbě se pokračovalo do progresse nemoci, odvolání souhlasu, výskytu nepřijatelné toxicity nebo úmrtí.

Přežití bez radiografické progresse bylo definováno jako doba od randomizace do výskytu radiografické progresse nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Radiografická progresse zahrnovala progresi podle skenu kostí (podle modifikovaného PCWG2) nebo progresi lézí měkkých tkání podle CT nebo NMR (podle RECIST 1.1).

Mezi léčebnými skupinami byl pozorován významný rozdíl v rPFS (viz tabulka 2 a obrázek 1).

Tabulka 2: Přežití bez radiografické progresse – stratifikovaná analýza; populace všech zařazených pacientů (studie PCR3011)

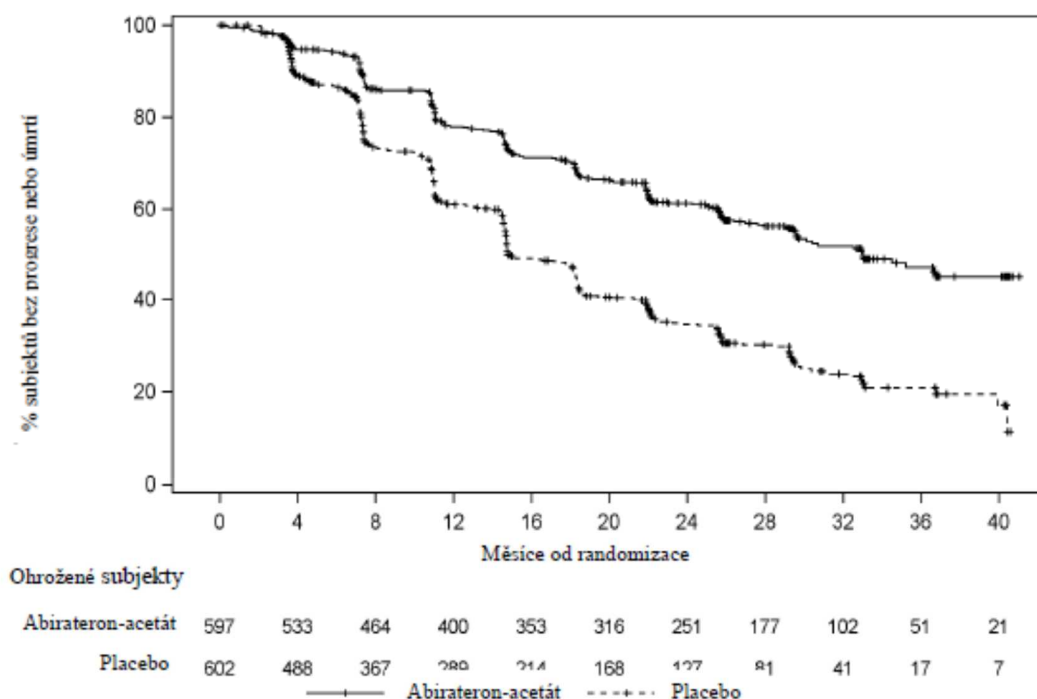
	AA-P	Placebo
Randomizované subjekty	597	602
Příhoda	239 (40,0 %)	354 (58, 8 %)
Cenzorováno	358 (60,0 %)	248 (41, 2 %)
Doba do příhody (měsíce)		
Medián (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Rozmezí	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p hodnota ^a	< 0,0001	
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Poznámka: += cenzorované pozorování, NE=neodhadnutelné. Radiografická progresse a úmrtí jsou v definici příhody rPFS zahrnuty. AA-P= subjekty, které dostávaly abirateron-acetát a prednison.

^a Hodnota p pochází z log-rank testu stratifikovaného podle skóre stavu výkonnosti dle ECOG (0/1 nebo 2) a viscerální léze (nepřítomné nebo přítomné).

^b Poměr rizik pochází ze stratifikovaného proporcionálního modelu rizik. Poměr rizik < 1 je ve prospěch AA-P.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez radiografické progresce; populace všech zařazených pacientů (studie PCR3011)



Bylo pozorováno statisticky významné zlepšení OS ve prospěch AA-P plus ADT při 34% snížení rizika úmrtí v porovnání s placebem plus ADT (poměr rizik = 0,66; 95% interval spolehlivosti: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$) (viz tabulka 3 a obrázek 2).

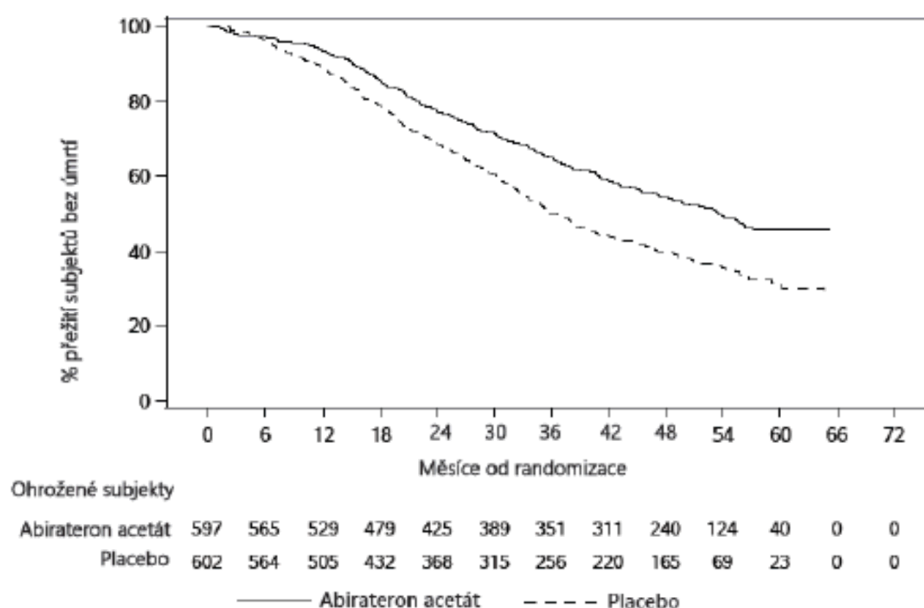
Tabulka 3: Celkové přežití pacientů léčených abirateron-acetátem nebo placebem ve studii PCR3011 (analýza všech zařazených pacientů)

Celkové přežití	Abirateron-acetát v kombinaci s prednisonem (n=597)	Placebo (n=602)
Úmrtí (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Medián přežití (měsíce)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Poměr rizik (95% CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = nebylo stanoveno

¹ Poměr rizik pochází ze stratifikovaného proporcího modelu rizik. Poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu v kombinaci s prednisonem.

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití; populace všech zařazených pacientů (analýza ve studii PCR3011)



Analýzy podskupin konzistentně upřednostňují léčbu abirateron-acetátem. Léčebné účinky AA-P na rPFS a OS u všech předem definovaných podskupin byly příznivé a konzistentní v celé hodnocené populaci, s výjimkou podskupiny se skóre 2 dle ECOG, kde nebyl pozorován žádný trend k přínosu, nicméně malá velikost vzorku (n=40) omezuje jakékoli smysluplné závěry.

Vedle pozorovaných zlepšení celkového přežití a rPFS byly u léčby abirateron-acetátem vs. placebo prokázány přínosy ve všech prospektivně definovaných sekundárních cílových parametrech studie.

Studie 302 (pacienti bez předchozí chemoterapie)

Tato studie zahrnovala pacienty, kteří dříve nedostávali chemoterapii a kteří byli asymptomatictí nebo mírně symptomatictí a u nichž chemoterapie dosud nebyla klinicky indikována. Skóre 0 – 1 na Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) nejhorší bolesti během posledních 24 hodin bylo považováno za asymptomatické a skóre 2 – 3 za mírně symptomatické.

Ve studii 302 (n=1 088) byl u pacientů léčených abirateron-acetátem a prednisonem nebo prednisolonem medián věku 71 let a u pacientů léčených placebem a prednisonem nebo prednisolonem byl medián věku 70 let. Počet pacientů léčených abirateron-acetátem byl podle rasy 520 bělochů (95,4 %), 15 černochů (2,8 %), 4 asiáté (0,7 %) a 6 ostatních (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skóre bylo 0 u 76 % pacientů a 1 u 24 % pacientů v obou ramenech. Padesát procent pacientů mělo pouze metastázy v kostech, dalších 31 % pacientů mělo metastázy v kostech a měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách a 19 % pacientů mělo metastázy pouze v měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách. Pacienti s viscerálními metastázami byli vyloučeni. Společnými primárními cíli bylo celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (rPFS). Navíc k hodnocení společných primárních cílů byl přínos hodnocen také za použití doby do použití opioidu pro nádorovou bolest, doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, doby do zhoršení ECOG skóre o ≥ 1 stupeň a doby do progresy PSA založené na kritériích Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Podání léčby ve studii bylo ukončeno v době jednoznačné klinické progresy. Léčbu bylo také možno ukončit v době potvrzené radiografické progresy, podle uvážení zkoušejícího.

Přežití bez radiografické progresy (rPFS) bylo hodnoceno s použitím sekvenčního zobrazovacího sledování tak, jak jsou definována kritéria PCWG2 (pro kostní léze) a modifikovanými kritérii Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) (pro léze měkkých tkání). Analýza rPFS používala centrální vyhodnocování radiografické progresy.

V plánované rPFS analýze bylo 401 příhod, 150 (28 %) pacientů léčených abirateron-acetátem a 251 (46 %) pacientů léčených placebem mělo radiografický průkaz progresy nebo zemřeli. Byl pozorován významný rozdíl mezi rPFS mezi skupinami léčby (viz tabulka 4 a obrázek 3).

Tabulka 4: Studie 302: Přežití bez radiografické progresce u pacientů léčených buď abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií

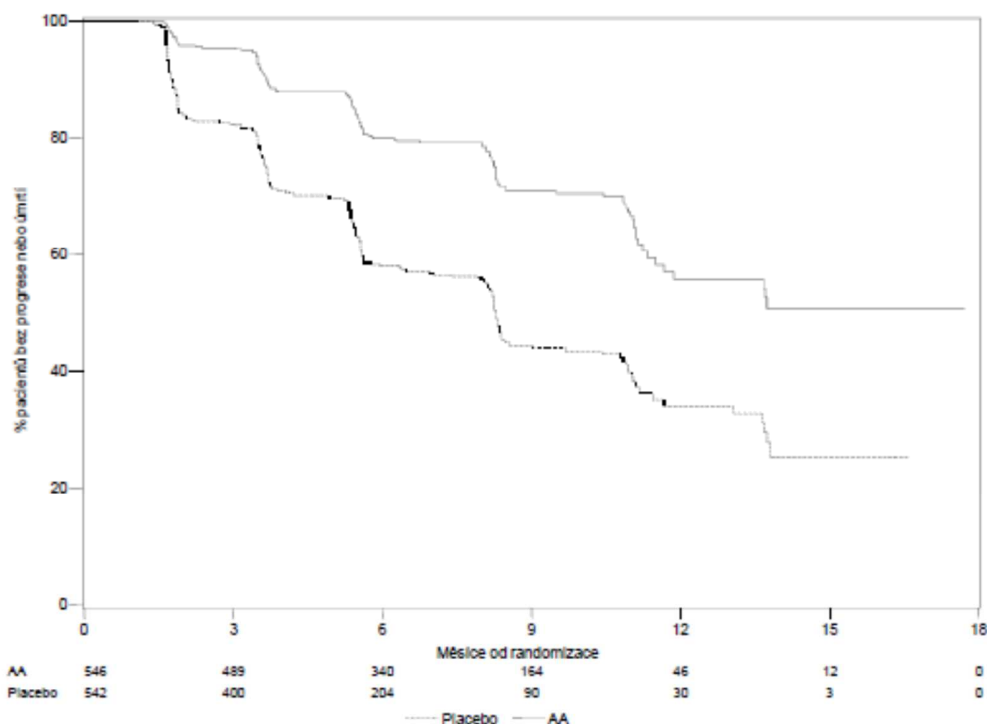
	Abirateron-acetát	Placebo
	(n=546)	(n=542)
Přežití bez radiografické progresce (rPFS)		
Progrese nebo úmrtí	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v měsících	Nedosaženo	8,3
(95% CI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-hodnota*	< 0,0001	
Poměr rizik** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nebylo stanoveno

* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1).

** Poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu.

Obrázek 3: Kaplan Meierovy křivky přežití bez radiografické progresce u pacientů léčených buď abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií



AA = abirateron-acetát

Avšak údaje pacientů byly sbírány až do druhé průběžné analýzy celkového přežití (Overall survival = OS). Radiografické hodnocení rPFS provedené zkoušejícím následně po analýze senzitivity je uvedeno v tabulce 5 a na obrázku 4.

Šest set sedm (607) pacientů mělo radiografickou progresi nebo zemřelo: 271 (50 %) ve skupině s abirateron-acetátem a 336 (62 %) ve skupině s placebem. Léčba abirateron-acetátem snižovala riziko radiografické progresce nebo úmrtí o 47 % ve srovnání s placebem (poměr rizik = 0,530; 95% CI: [0,451 - 0,623]; $p < 0,0001$). Medián rPFS byl 16,5 měsíce ve skupině s abirateron-acetátem a 8,3 měsíce ve skupině s placebem.

Tabulka 5: Studie 302: Přežití bez radiografické progresce u pacientů léčených buď abirateron-

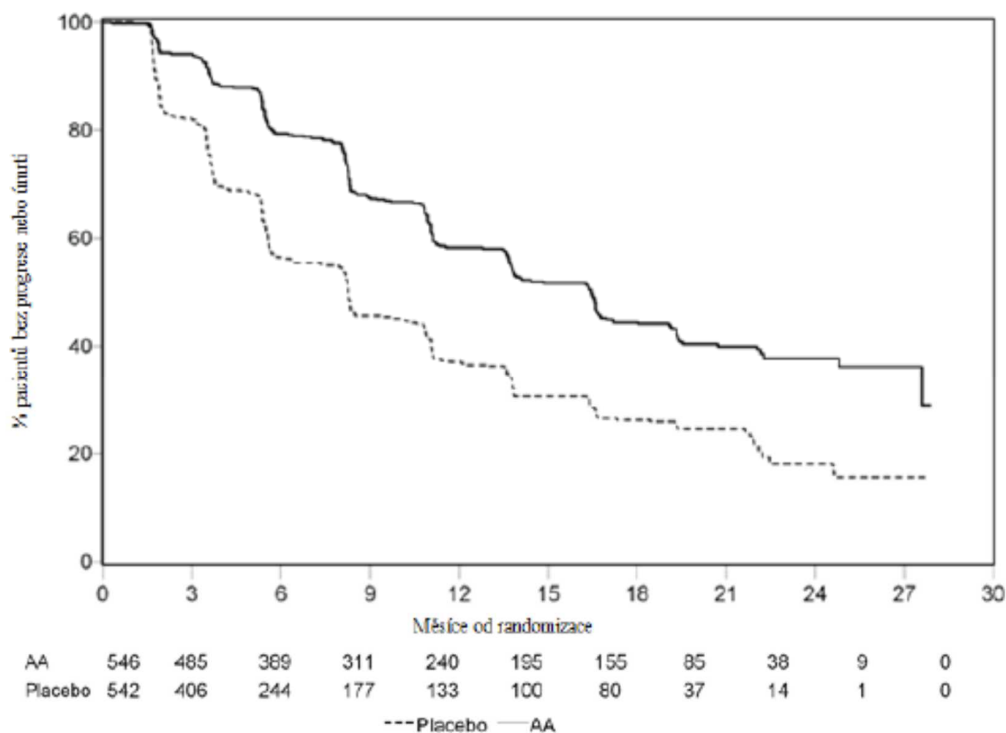
acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím)

	Abirateron-acetát (n=546)	Placebo (n=542)
Přežití bez radiografické progresy (rPFS)		
Progrese nebo úmrtí	271 (50 %)	336 (62 %)
Medián rPFS v měsících (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-hodnota *	< 0,0001	
Poměr rizik ** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

** Poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu

Obrázek 4: Kaplan Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím)



AA = abirateron-acetát

Plánovaná předběžná analýza (interim analysis = IA) OS byla provedena po 333 pozorovaných úmrtích. Studie bylo na základě pozorovaného významného klinického přínosu odslepena a pacientům ve skupině s placebem byla nabídnuta léčba abirateron-acetátem. Celkové přežití bylo delší u abirateron-acetátu než u placeba s 25% snížením rizika úmrtí (poměr rizik = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], $p=0,0097$), ale data k celkovému přežití nebyla dostatečně zralá a průběžné výsledky nedosáhly předem specifikovanou hodnotu statistické významnosti (viz tabulka 6). Přežití bylo po této předběžné analýze dále monitorováno.

Po zaznamenání 741 úmrtí byla provedena plánovaná konečná analýza celkového přežití (medián monitorování byl 49 měsíců). Zemřelo šedesát pět procent (354 z 546) pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání se 71% (387 z 542) pacientů léčených placebem. Byl prokázán statisticky

významný přínos v celkovém přežití ve prospěch skupiny léčené abirateron-acetátem se snížením rizika úmrtí o 19,4 % (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) a zlepšením mediánu celkového přežití o 4,4 měsíce (abirateron-acetát 34,7 měsíce, placebo 30,3 měsíců) (viz tabulka 6 a obrázek 5). Toto zlepšení bylo prokázáno navzdory tomu, že 44 % pacientů v rameni s placebem užívalo abirateron-acetát jako následnou léčbu.

Tabulka 6: Studie 302: Celkové přežití pacientů léčených buď abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií

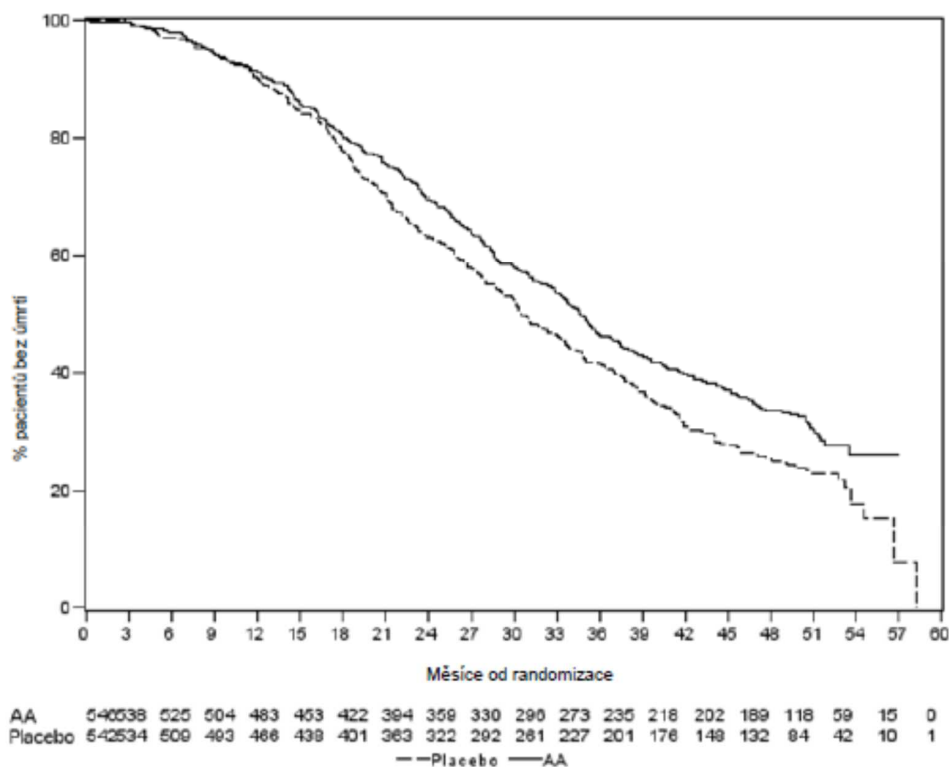
	Abirateron-acetát (n=546)	Placebo (n=542)
Předběžná analýza celkového přežití		
Úmrtí (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	Nedosaženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-hodnota*	0,0097	
Poměr rizik** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Závěrečná analýza celkového přežití		
Úmrtí (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-hodnota*	0,0033	
Poměr rizik** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nebylo stanoveno

* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

** Poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu

Obrázek 5: Kaplan Meierovy křivky přežití u pacientů léčených buď abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií, závěrečná analýza



AA = abirateron-acetát

Navíc k pozorovaným zlepšením celkového přežití a rPFS byl u léčby abirateron-acetátem oproti placebo prokázán přínos ve všech měřených sekundárních cílových parametrech, jak je uvedeno dále:

Doba do progresu založená na kritériích PCWG2: Medián doby do progresu PSA byl 11,1 měsíce u pacientů dostávajících abirateron-acetát a 5,6 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,488; 95% CI: (0,420; 0,568), $p < 0,0001$]. Doba do PSA progresu byla při léčbě abirateron-acetátem přibližně dvojnásobná (poměr rizik = 0,488). Podíl pacientů s potvrzenou PSA odpovědí byl vyšší ve skupině s abirateron-acetátem než ve skupině s placebem (62 % vs. 24 %; $p < 0,0001$). U pacientů s měřitelným onemocněním měkkých tkání byly při léčbě abirateron-acetátem pozorovány významně vyšší počty kompletních nebo parciálních odpovědí nádoru.

Doba do použití opioidu kvůli nádorové bolesti: Medián doby do použití opioidu kvůli bolesti spojené s nádorem prostaty byl v době konečné analýzy 33,4 měsíce u pacientů dostávajících abirateron-acetát a 23,4 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,721 95%CI: [0,614; 0,846], $p = 0,0001$].

Doba do zahájení cytotoxické léčby: Medián doby do zahájení cytotoxické léčby byl u pacientů dostávajících abirateron-acetát 25,2 měsíce a 16,8 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,580; 95%CI: (0,487; 0,691), $p < 0,0001$].

Doba do zhoršení skóre ECOG o ≥ 1 bod: Medián doby do zhoršení skóre ECOG o ≥ 1 bod byl u pacientů dostávajících abirateron-acetát 12,3 měsíce a 10,9 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,821; 95%CI: (0,714; 0,943), $p = 0,0053$].

Následující výstupy hodnocení prokázaly statisticky významnou výhodu ve prospěch léčby abirateron-acetátem:

Objektivní odpověď: Objektivní odpověď byla definována jako podíl pacientů s měřitelným onemocněním, kteří dosáhli kompletní nebo parciální odpovědi podle RECIST kritérií (pro hodnocení lymfatických uzlin jako cílových lézí byla vyžadována počáteční velikost ≥ 2 cm). Podíl pacientů s měřitelným onemocněním na počátku, kteří měli objektivní odpověď, byl ve skupině s abirateron-

acetátem 36 % a ve skupině s placebem 16 % ($p < 0,0001$).

Bolest: Léčba abirateron-acetátem významně snižovala riziko progresu průměrné intenzity bolesti o 18 % ve srovnání s placebem ($p = 0,0490$). Medián doby do progresu byl 26,7 měsíce ve skupině s abirateron-acetátem a 18,4 měsíce ve skupině s placebem.

Doba do snížení FACT-P (celkové skóre): Léčba abirateron-acetátem snižovala ve srovnání s placebem riziko snížení FACT-P (celkové skóre) o 22 % ($p = 0,0028$). Medián doby do snížení FACT-P (celkové skóre) byl 12,7 měsíce ve skupině s abirateron-acetátem a 8,3 měsíce ve skupině s placebem.

Studie 301 (pacienti, kteří dříve dostávali chemoterapii)

Studie 301 zahrnovala pacienty, kteří byli dříve léčeni docetaxelem. Nebylo požadováno, aby pacienti dosáhli progresu během léčby docetaxelem, protože toxicita této chemoterapie může vést k vysazení. Pacienti dostávali ve studii léčbu až do doby, než byla pozorována progres PSA (potvrzený 25% vzestup nad pacientův výchozí stav/nadir) zároveň s protokolem definovanou radiologickou progresí a symptomatickou nebo klinickou progresí. Z této studie byli vyloučeni pacienti s předchozí léčbou karcinomu prostaty ketokonazolem. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití.

Medián věku pacientů zahrnutých do studie byl 69 let (rozpětí 39 – 95). Počet pacientů léčených abirateron-acetátem podle rasy byl následující: 737 bělochů (93,2 %), 28 černochů (3,5 %), 11 asiátů (1,4 %) a 14 ostatních (1,8 %). Jedenáct procent zahrnutých pacientů mělo ECOG skóre 2; u 70 % existoval radiologický průkaz progresu onemocnění buď se zvýšením PSA, nebo bez něj; 70 % dostávalo v minulosti cytotoxickou chemoterapii a 30 % podstoupilo dvě chemoterapie. Metastázy v játrech byly přítomny u 11 % pacientů léčených abirateron-acetátem.

Podle plánované analýzy provedené po 552 pozorovaných úmrtích zemřelo ve skupině léčené abirateron-acetátem 42 % (333 z 797) pacientů ve srovnání s placebem, kde zemřelo 55 % (219 z 398). U pacientů léčených abirateron-acetátem bylo pozorováno statisticky významné zlepšení mediánu celkového přežití (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Celkové přežití pacientů léčených buď abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a zároveň analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií

	Abirateron-acetát (n=797)	Placebo (n=398)
Primární analýza přežití		
Úmrtí(%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián přežití (měsíce)	14.8	10.9
(95% CI)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Úmrtí(%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medián přežití (měsíce)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
(95% CI)		
Poměr rizik (95% CI) ^b	0.740 (0.638; 0.859)	

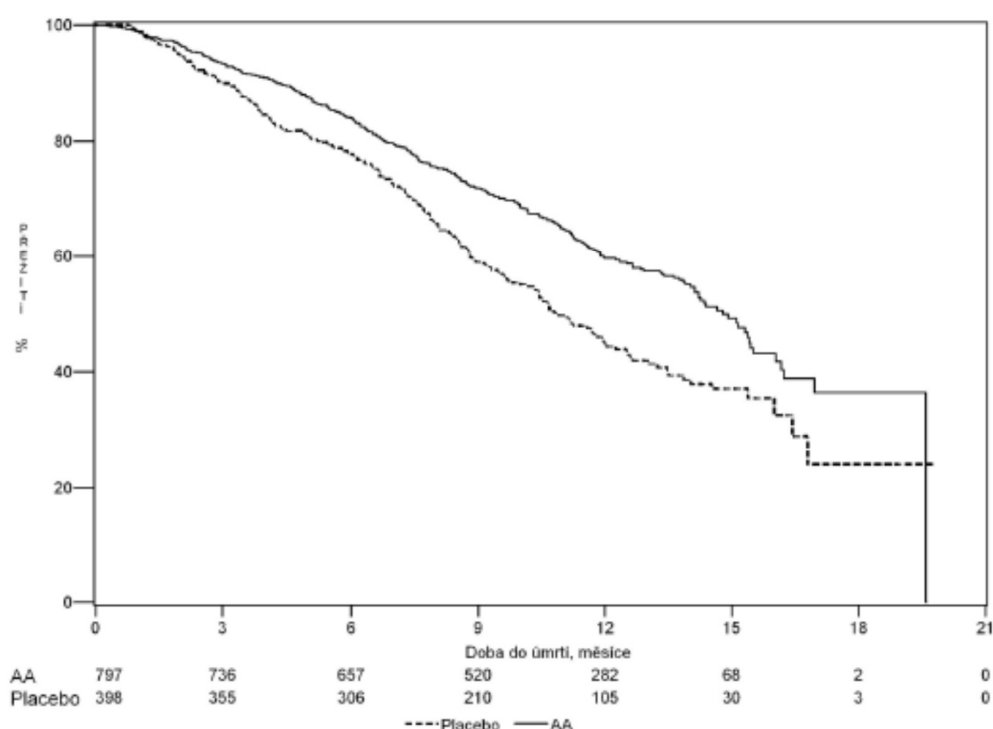
^a p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle ECOG skóre účinnosti (0 - 1 vs. 2), skóre bolesti (chybějící vs. přítomna), počtu předchozích chemoterapeutických režimů (1 vs. 2), a typu progresu onemocnění (pouze PSA vs. radiografická).

^b Poměr rizik je odvozen ze stratifikovaného proporcionálního modelu rizika. Poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu.

Ve všech časových bodech vyhodnocení po několika úvodních měsících léčby přežívalo více pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (viz obrázek 6).

Obrázek 6: Kaplan Meierovy křivky přežití pro pacienty léčené buď abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a zároveň analogem

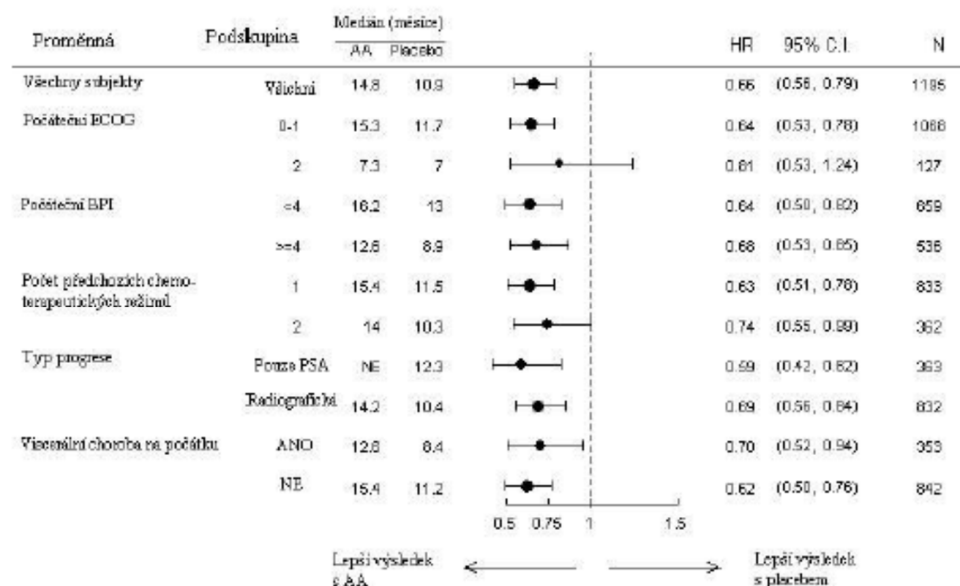
LHRH nebo předchozí orchiektomií



AA = abirateron-acetát

Analýza přežití u podskupin ukázala přínos léčby abirateron-acetátem pro přežití (viz obrázek 7).

Obrázek 7: Celkové přežití podle podskupin: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti



AA = abirateron-acetát; BPI = Brief Pain Inventory (dotazník bolesti); C.I. = interval spolehlivosti; ECOG = skóre účinnosti východní pracovní onkologické skupiny; HR = poměr rizik; NE = nelze vyhodnotit.

Navíc k pozorovanému zlepšení celkového přežití byly všechny sekundární cílové parametry studie lepší pro abirateron-acetát a zlepšení bylo po úpravě pro opakované testování statisticky signifikantní:

U pacientů dostávajících abirateron-acetát se objevil významně vyšší celkový počet odpovědí týkající se PSA (definováno jako 50% snížení oproti výchozímu stavu), a to 38 % oproti placebo, kde byl podíl

odpovědi 10 %, $p < 0,0001$.

Medián doby do progresu PSA byl 10,2 měsíce u pacientů léčených abirateron-acetátem a 6,6 měsíce u pacientů léčených placebem [HR = 0,580; 95% CI: (0,462; 0,728), $p < 0,0001$].

Medián přežití bez radiologické progresu byl 5,6 měsíce u pacientů léčených abirateron-acetátem a 3,6 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,673; 95% CI: (0,585; 0,776), $p < 0,0001$].

Bolest

Podíl pacientů se zmírněním bolesti byl statisticky významně vyšší ve skupině s abirateron-acetátem oproti skupině s placebem (44 % vs. 27 %, $p = 0,0002$). Pacient se zmírněním bolesti byl definován jako ten, u kterého došlo během 24 hodin alespoň ke 30% zmírnění od výchozího stavu dle BPI-SF skóre intenzity nejhorší bolesti, aniž by tomuto pacientovi byla podávána další analgetika, při čemž toto zlepšení bylo pozorováno ve dvou po sobě jdoucích vyhodnoceních s odstupem čtyř týdnů. Úleva od bolesti byla hodnocena pouze u pacientů s výchozím skóre bolesti ≥ 4 a nejméně jedním skóre bolesti po zahájení léčby ($n = 512$).

Ke zhoršení bolesti po 6 měsících (22 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 38 %) a po 18 měsících (35 % vs. 46 %) došlo u menšího podílu pacientů léčených abirateron-acetátem oproti placebu. Zhoršení bolesti bylo definováno jako zvýšení BPI-SF skóre intenzity nejhorší bolesti oproti výchozímu stavu o ≥ 30 % během předchozích 24 hodin, aniž došlo ke snížení podávání analgetik a které bylo pozorováno ve dvou po sobě jdoucích návštěvách. Doba do progresu bolesti u 25. percentilu byla 7,4 měsíce ve skupině s abirateron-acetátem oproti 4,7 měsíce ve skupině s placebem.

Skeletální účinky

Nižší podíl skeletálních účinků se projevil u skupiny pacientů léčených abirateron-acetátem oproti skupině s placebem po 6 měsících (18 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 40 %) a po 18 měsících (35 % vs. 40 %). Doba do prvního skeletálního účinku na 25. percentilu u skupiny s abirateron-acetátem (9,9 měsíce) byla dvojnásobná oproti kontrolní skupině (4,9 měsíce). Skeletální účinek byl definován jako patologická fraktura, komprese páteře, paliativní radiace kostí, chirurgie kostí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím abirateron-acetát u všech podskupin pediatrické populace u pokročilého karcinomu prostaty. Informace o pediatrickém použití viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika abirateronu a abirateron-acetátu po perorálním podání abirateron-acetátu byla studována u zdravých subjektů, pacientů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty a u subjektů bez zhoubného nádoru s poruchou funkce jater nebo ledvin. Abirateron-acetát je *in vivo* rychle metabolizován na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů (viz bod 5.1).

Absorpce

Po perorálním podání abirateron-acetátu nalačno je doba do dosažení maximální koncentrace abirateronu v plazmě přibližně 2 hodiny.

Podání abirateron-acetátu s potravou vede ve srovnání s podáním nalačno až k 10násobnému (AUC) a až 17násobnému (C_{max}) vzestupu střední hodnoty systémové expozice abirateronu v závislosti na obsahu tuku v potravě. Vzhledem k obvyklému kolísání v obsahu a složení potravy může podání abirateron-acetátu vést k velmi variabilním expozicím. Proto se přípravek Abiraterone Krka nesmí užívat spolu s jídlem. Tablety přípravku Abiraterone Krka se musí užívat jako jednorázová dávka jednou denně nalačno. Přípravek Abiraterone Krka se musí užívat nejméně dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku Abiraterone Krka. Tablety se musí polykat celé a zapíjet vodou (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba ^{14}C -abirateronu na plazmatické bílkoviny je 99,8 %. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 5 630 l, což ukazuje, že abirateron je extenzivně distribuován do periferních tkání.

Biotransformace

Po perorálním podání ^{14}C -abirateron-acetátu v tobolece se abirateron-acetát hydrolyzuje na abirateron; ten je potom dále metabolizován, včetně sulfatace, hydroxylace a oxidace, převážně v játrech. Většina cirkulující radioaktivity (přibližně 92 %) je nalezena ve formě metabolitů abirateronu. Z 15 detekovatelných metabolitů jsou 2 metabolity hlavní, abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfátu, z nichž každý vykazuje přibližně 43 % celkové radioaktivity.

Eliminace

Průměrný plazmatický poločas abirateronu na základě stanovení u zdravých subjektů je přibližně 15 hodin. Po perorálním podání 1 000 mg ^{14}C -abirateron-acetátu se přibližně 88 % radioaktivity objeví ve stolici a přibližně 5 % v moči. Nejčastější sloučeniny přítomné ve stolici jsou nezměněný abirateron-acetát a abirateron (přibližně 55 %, resp. 22 % podané dávky).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika abirateron-acetátu byla srovnávána u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu stabilizovaných na hemodialýze proti kontrolním subjektům s normální funkcí ledvin. Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu na hemodialýze nezvýšila. Podání u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně těžké poruchy funkce ledvin, nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2). U pacientů s karcinomem prostaty a těžkou poruchou funkce ledvin však není klinická zkušenost. U těchto pacientů se doporučuje opatrnost.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika abirateron-acetátu byla zkoumána u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh tříd A a B) a u zdravých kontrolních subjektů. Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila přibližně o 11 % a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater přibližně o 260 %. Průměrný poločas abirateronu je prodloužen přibližně na 18 hodin u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a na 19 hodin u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

V další studii byla zkoumána farmakokinetika abirateronu u subjektů s již existující těžkou ($n = 8$) poruchou funkce jater (Child- Pugh třída C) a v kontrolní skupině u 8 zdravých subjektů s normální funkcí jater. AUC abirateronu se zvýšilo přibližně o 600 % a podíl volného léčiva se zvýšil o 80 % u subjektů s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater.

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití abirateron-acetátu důkladně posoudit, přínos má jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 4.4). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se abirateron-acetát nesmí podávat (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

U pacientů, u kterých vznikne hepatotoxicita během léčby, může být nutné léčbu přerušit nebo dávku upravit (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích toxicity na zvířatech byly hladiny cirkulujícího testosteronu výrazně sníženy. V důsledku toho byly pozorovány snížení hmotnosti orgánů, morfologické a/nebo histopatologické změny reprodukčních orgánů, nadledvin, hypofýzy a mléčných žláz. Všechny změny byly úplně nebo částečně reverzibilní. Změny na reprodukčních orgánech a na orgánech citlivých na androgeny jsou konzistentní s farmakologií abirateronu. Všechny hormonální změny související s léčbou se znormalizovaly nebo se zdálo, že se normalizují po 4týdenním rekonvalescenčním období.

Ve studiích fertility jak u samců tak i samic potkanů snižoval abirateron-acetát fertilitu, což bylo kompletně reverzibilní mezi 4. až 16. týdnem po ukončení jeho podávání.

Ve studiích vývojové toxicity u potkanů ovlivňoval abirateron-acetát březost, včetně snížení hmotnosti plodu a přežití. Byly pozorovány účinky na externí pohlavní orgány, ačkoli abirateron-acetát nebyl teratogenní.

V těchto studiích fertility a vývojové toxicity provedených u potkanů byly všechny účinky spojené s farmakologickou aktivitou abirateronu. Kromě změn na reprodukčních orgánech pozorovaných ve studiích toxicity na zvířatech neukazují předklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu na zvláštní riziko pro člověka. Abirateron-acetát nebyl karcinogenní v 6-měsíční studii transgenních myší (Tg.rasH2). Ve 24-měsíční studii karcinogenity u potkanů zvýšil abirateron-acetát incidenci nádorů z intersticiálních buněk varlat. Tento náález je dáván do souvislosti s farmakologickým působením abirateronu a je považován za specifický pro potkany. Abirateron-acetát nebyl karcinogenní u samic potkanů.

Posouzení environmentálních rizik (ERA)

Léčivá látka abirateron představuje riziko pro životní prostředí zejména pro vodní toky a ryby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Hypromelosa (E 464)
Natrium-lauryl-sulfát
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva:

Makrogol
Polyvinylalkohol
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/PE/PVDC//papír/Al): 56, 60 potahovaných tablet v krabičce.
Blistr (PVC/PE/PVDC//papír/Al), kalendářní balení: 56 potahovaných tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vzhledem k mechanismu účinku může tento léčivý přípravek poškodit vyvíjející se plod; proto těhotné ženy a ženy, které mohou být těhotné, nemají zacházet s přípravkem bez ochrany, např. rukavic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

56 potahovaných tablet: EU/1/21/1553/001

60 potahovaných tablet: EU/1/21/1553/002

56 potahovaných tablet (kalendářní balení): EU/1/21/1553/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. června 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Abiraterone Krka 500 mg potahované tablety

abirateroni acetat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.

Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

56 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte přípravek Abiraterone Krka nejméně dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku Abiraterone Krka.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Těhotné ženy a ženy, které mohou být těhotné, nesmějí zacházet s přípravkem Abiraterone Krka bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1553/001 56 potahovaných tablet:

EU/1/21/1553/002 60 potahovaných tablet:

EU/1/21/1553/003 56 potahovaných tablet (kalendářní balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

abiraterone krka 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Abiraterone Krka 500 mg potahované tablety

abirateroni acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Kalendářní balení

Po.

Út.

St.

Čt.

Pá.

So.

Ne.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Abiraterone Krka 500 mg potahované tablety abirateroni acetat

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Abiraterone Krka a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Abiraterone Krka užívat
3. Jak se přípravek Abiraterone Krka užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Abiraterone Krka uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Abiraterone Krka a k čemu se používá

Přípravek Abiraterone Krka obsahuje léčivou látku zvanou abirateron-acetát. Užívá se k léčbě rakoviny prostaty u dospělých mužů, která se rozšířila do dalších částí těla. Přípravek Abiraterone Krka brání Vašemu tělu produkovat testosteron; to může zpomalit růst zhoubného nádoru prostaty.

Pokud je přípravek Abiraterone Krka předepsán na časně stádium nemoci, která stále odpovídá na hormonální léčbu, používá se spolu s léčbou, která snižuje testosteron (androgenní deprivace léčba).

Užíváte-li tento léčivý přípravek, lékař Vám také předepíše další léčivý přípravek nazývaný prednison nebo prednisolon. To snižuje riziko vysokého krevního tlaku, zadržování tekutin v těle (retence tekutin) nebo nízkých hladin chemické látky známé jako draslík v krvi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Abiraterone Krka užívat

Neužívejte přípravek Abiraterone Krka

- jestliže jste alergický na abirateron-acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodu 6).
- pokud jste žena, a zejména pokud jste těhotná. Přípravek Abiraterone Krka je určena pouze pro podání mužům.
- máte-li těžkou poruchu funkce jater.
- v kombinaci s Ra-223 (který se používá k léčbě rakoviny prostaty).

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Nejste-li si jistý, poraďte se před užíváním tohoto léčivého přípravku s lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Abiraterone Krka se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- pokud máte problémy s játry.
- pokud Vám bylo sděleno, že máte vysoký krevní tlak nebo srdeční selhání nebo nízkou hladinu draslíku v krvi (nízká hladina draslíku v krvi může zvýšit riziko poruchy srdečního rytmu).

- pokud máte jiné problémy se srdcem nebo cévami.
- pokud máte nepravidelný nebo rychlý srdeční tep.
- pokud jste dušný.
- pokud jste rychle přibral na tělesné hmotnosti.
- otékají-li Vám chodidla, kotníky nebo dolní končetiny.
- pokud jste dříve na rakovinu prostaty užíval léčivý přípravek zvaný ketokonazol.
- o potřebě užívat tento léčivý přípravek s prednisonem nebo prednisolonem.
- o možných účincích na kosti.
- pokud máte vysokou hladinu cukru v krvi.

Informujte svého lékaře, pokud Vám bylo sděleno, že máte jakékoli srdeční nebo cévní onemocnění, včetně potíží se srdečním rytmem (arytmie) nebo užíváte přípravky k léčbě těchto onemocnění.

Informujte svého lékaře, pokud Vám zežloutne kůže nebo oči, ztmavne moč, máte silný pocit na zvracení nebo zvracíte, protože tyto příznaky mohou být známkami nebo symptomy jaterních potíží. Vzácně se může objevit selhání jaterních funkcí (nazývané akutní selhání jater), což může vést k úmrtí.

Může se vyskytnout pokles počtu červených krvinek, snížení sexuální touhy, svalová slabost a/nebo bolest svalů.

Přípravek Abiraterone Krka se nesmí podávat v kombinaci s Ra-223 z důvodu možného zvýšení rizika kostních zlomenin nebo úmrtí.

Jestliže po léčbě přípravkem Abiraterone Krka a prednisonem/prednisolonem plánujete používat Ra-223, musíte počkat 5 dní, než léčbu Ra-223 zahájíte.

Pokud si nejste jistý, zda se Vás něco z výše uvedeného týká, poraďte se před užíváním tohoto léčivého přípravku s lékařem nebo lékárníkem.

Kontroly krve

Přípravek Abiraterone Krka může mít vliv na játra, ale nemusejí se objevit žádné příznaky. Užíváte-li tento léčivý přípravek, bude lékař pravidelně kontrolovat Vaši krev a sledovat účinky na Vaše játra.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k používání u dětí a dospívajících. Pokud by nedopatřením došlo ke spolknutí přípravku Abiraterone Krka dítětem nebo dospívajícím, okamžitě vyhledejte nemocniční zařízení a vezměte s sebou příbalovou informaci, abyste ji ukázali na pohotovosti lékaři.

Další léčivé přípravky a přípravek Abiraterone Krka

Poraďte se s lékařem nebo lékárníkem před užíváním jakéhokoli léčivého přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval v nedávné době, nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože přípravek Abiraterone Krka může zvyšovat účinek řady léčivých přípravků včetně léčivých přípravků na srdce, utišujících přípravků, některých přípravků k léčbě cukrovky, rostlinných přípravků (např. třezalka tečkovaná) a dalších. Lékař může chtít změnit dávkování těchto léčivých přípravků. Některé léčivé přípravky mohou také zvýšit nebo snížit účinek přípravku Abiraterone Krka. To pak může vést k nežádoucím účinkům nebo přípravek Abiraterone Krka nebude účinkovat tak, jak by měla.

Užívání androgen-deprivačních přípravků může zvyšovat riziko poruchy srdečního rytmu. Informujte svého lékaře, pokud užíváte přípravky

- užívané k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol);
- o kterých je známo, že zvyšují riziko poruch srdečního rytmu [např. methadon (používaný k úlevě od bolesti a jako součást detoxikační léčby u drogových závislostí), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika (užívaná k léčbě závažných duševních onemocnění)].

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených léků.

Přípravek Abiraterone Krka s jídlem

- Tento léčivý přípravek se nesmí užívat s jídlem (viz bod 3 „Užívání léčivého přípravku“).
- Užívání přípravku Abiraterone Krka s jídlem může způsobovat nežádoucí účinky.

Těhotenství a kojení

Přípravek Abiraterone Krka není určen k podání ženám.

- Tento léčivý přípravek může uškodit nenarozenému dítěti, pokud je užíván těhotnými ženami.
- Těhotné ženy nebo ženy, které by mohly být těhotné, musejí nosit rukavice, pokud potřebují zacházet s přípravkem Abiraterone Krka nebo se ho dotýkat.
- Máte-li pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, použijte kondom a jinou účinnou metodu kontroly početí.
- Máte-li pohlavní styk s těhotnou ženou, použijte kondom, abyste ochránil nenarozené dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by tento léčivý přípravek ovlivňoval Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Abiraterone Krka obsahuje laktosu a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku dvou tablet, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Abiraterone Krka užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik se užívá

Doporučená dávka je 1 000 mg (dvě tablety) jednou denně.

Užívání léčivého přípravku

- Přípravek užívejte perorálně.
- **Neužívejte přípravek Abiraterone Krka s jídlem.** Užívání přípravku Abiraterone Krka s jídlem může způsobit, že tělo vstřebá více léku, než je třeba, a to může způsobit nežádoucí účinky.
- Užívejte tablety přípravku Abiraterone Krka jako jednorázovou dávku jednou denně nalačno. Přípravek Abiraterone Krka se musí užívat nejméně dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku Abiraterone Krka (viz bod 2 „Přípravek Abiraterone Krka s jídlem“).
- Tablety polkněte vcelku a zapijte vodou.
- Tablety nelámejte.
- Přípravek Abiraterone Krka se užívá spolu s léčivým přípravkem nazývaným prednison nebo prednisolon. Užívejte prednison nebo prednisolon přesně dle pokynů svého lékaře.
- Během užívání přípravku Abiraterone Krka je nutno užívat prednison nebo prednisolon každý den.
- Je možné, že z naléhavých zdravotních důvodů bude třeba dávku prednisonu nebo prednisolonu změnit. Lékař Vám řekne, pokud bude potřeba změnit množství užívaného prednisonu nebo prednisolonu. Nepřestávejte užívat prednison nebo prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučil.

Během užívání přípravku Abiraterone Krka a prednisonu nebo prednisolonu Vám může lékař předepsat i jiné léčivé přípravky.

Jestliže jste užil více přípravku Abiraterone Krka, než jste měl

Jestliže jste užil více přípravku, než jste měl, poraďte se s lékařem nebo jděte okamžitě do nemocnice.

Jestliže jste zapomněl užít přípravek Abiraterone Krka

- Jestliže jste zapomněl užít přípravek Abiraterone Krka nebo prednison nebo prednisolon, užijte obvyklou dávku následující den.
- Jestliže jste zapomněl užívat přípravek Abiraterone Krka nebo prednison nebo prednisolon po dobu více než jednoho dne, poraďte se okamžitě s lékařem.

Jestliže jste přestal užívat přípravek Abiraterone Krka

Nepřestávejte užívat přípravek Abiraterone Krka nebo prednison nebo prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučil.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Abiraterone Krka a okamžitě vyhledejte lékaře, pokud se objeví cokoli z dále uvedeného:

- svalová slabost, svalové záškuby nebo bušení srdce (palpitace). Mohou to být příznaky nízké hladiny draslíku v krvi.

Další nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- hromadění tekutiny v dolních končetinách,
- nízká hladina draslíku v krvi,
- zhoršení výsledků jaterních testů,
- vysoký krevní tlak,
- infekce močových cest,
- průjem.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- vysoké hladiny tuků v krvi,
- bolest na hrudi,
- nepravidelný tep (fibrilace síní),
- srdeční selhání,
- rychlý srdeční tep,
- závažné infekce nazývané sepse,
- zlomeniny kostí,
- poruchy trávení,
- krev v moči,
- vyrážka.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- problémy s nadledvinami (spojeno s problémy se solí a vodou),
- abnormální tep (arytmie),
- svalová slabost a/nebo bolest svalů.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- podráždění plic (také nazýváno alergická alveolitida),
- selhání jaterních funkcí (také nazývané akutní selhání jater).

Není známo (z dostupných údajů určit):

- srdeční příhoda (infarkt), změny na EKG – elektrokardiogramu (prodloužení QT intervalu),
- závažné alergické reakce s obtížným polykáním nebo dýcháním, otokem obličeje, rtů, jazyka nebo

hrdla nebo svědivou vyrážkou.

U mužů léčených kvůli nádoru prostaty se může vyskytnout úbytek kostní hmoty. Přípravek Abiraterone Krka v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem může úbytek kostní hmoty zvýšit.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Abiraterone Krka uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Abiraterone Krka obsahuje

- Léčivou látkou je abirateroni acetat. Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktosy, hypromelosa (E 464), natrium-lauryl-sulfát, sodná sůl kroskarmelosy (E 468), silicifikovaná mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (E 470b).
Potahová vrstva: makrogol, polyvinylalkohol, mastek (E 553b), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172)
Viz bod 2 „Abiraterone Krka obsahuje laktosu a sodík.“

Jak přípravek Abiraterone Krka vypadá a co obsahuje toto balení

Šedofialové až fialové, oválné, bikonvexní potahované tablety (tablety) přibližně 20 mm dlouhé x 10 mm široké.

Abiraterone Krka je dostupný v krabičkách obsahujících:

- 56 nebo 60 potahovaných tablet v blistrech,
- 56 potahovaných tablet v blistrech s kalendářním balením.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

KPKA 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

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEΞ 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 101

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

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. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

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

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)

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.