

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Abiraterón Krka 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg abiraterón-acetátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 253,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Sivofialové až fialové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, približne 20 mm dlhé x 10 mm široké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Abiraterón Krka je indikovaný spolu s prednizónom alebo prednizolónom na:

- liečbu novodiagnostikovaného vysokorizikového metastatického, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) u dospelých mužov v kombinácii s androgén-deprivačnou terapiou (ADT, androgen deprivation therapy) (pozri časť 5.1)
- liečbu metastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer) u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgén-deprivačnej terapie a u ktorých dosiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia (pozri časť 5.1)
- liečbu mCRPC u dospelých mužov, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po chemoterapeutickom režime s obsahom docetaxelu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek má predpisovať lekár so špecializáciou v príslušnom odbore.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 000 mg (dve 500 mg tablety) ako jednorazová dávka za deň, ktorá sa nesmie užívať spolu s jedlom (pozri nižšie „Spôsob podávania“). Užívanie tabliet s jedlom zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu (pozri časti 4.5 a 5.2).

Dávkovanie prednizónu alebo prednizolónu

Pri mHSPC sa Abiraterón Krka užíva s 5 mg prednizónu alebo prednizolónu denne.

Pri mCRPC sa Abiraterón Krka užíva s 10 mg prednizónu alebo prednizolónu denne.

U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinising hormone releasing hormone, LHRH).

Odporúčané sledovanie

Pred začiatkom terapie, ako aj každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz za

mesiac je potrebné merať hodnoty sérových transamináz. Tlak krvi, sérový draslík a retenciu tekutín treba monitorovať raz mesačne. Pacientov s významným rizikom kongestívneho zlyhávania srdca treba sledovať každé 2 týždne počas prvých troch mesiacov liečby a následne jedenkrát mesačne (pozri časť 4.4).

U pacientov s existujúcou hypokalémiou alebo u pacientov, u ktorých sa vyvinie hypokalémia počas liečby Abiraterónom Krka, zväžte udržanie hladiny draslíka u pacienta $\geq 4,0$ mmol/l.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie toxicita ≥ 3 . stupňa, vrátane hypertenzie, hypokalémie, opuchu a iných, nemineralokortikoidných toxicít, sa má liečba pozastaviť a majú sa začať vhodné liečebné opatrenia. Liečba Abiraterónom Krka sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu 1. stupeň závažnosti alebo východiskovú hodnotu.

V prípade, že sa vynechá denná dávka či už Abiraterónu Krka, prednizónu alebo prednizolónu, je potrebné v liečbe pokračovať nasledujúci deň zvyčajnou dennou dávkou.

Hepatotoxicita

U pacientov, u ktorých sa objaví počas liečby hepatotoxicita (alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza [AST] sa zvýši 5-násobne nad hornú hranicu normy [HHN]), je potrebné liečbu okamžite zastaviť (pozri časť 4.4). Liečbu je možné obnoviť po návrate hepatálnych testov pacienta na východiskové hodnoty so zníženou dávkou na 500 mg (jedna tableta) raz denne. Pri obnovení liečby je potrebné u pacientov monitorovať hodnoty sérových transamináz najmenej každé dva týždne počas prvých troch mesiacov a potom raz za mesiac. Ak sa pri zníženej dávke 500 mg denne znova prejaví hepatotoxicita, liečbu je potrebné ukončiť.

Ak sa u pacienta kedykoľvek počas liečby objaví závažná hepatotoxicita (ALT alebo AST 20-násobok HHN), liečbu je potrebné ukončiť a nemá sa viac obnoviť.

Porucha funkcie obličiek

Nie je nutné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Neexistuje však klinická skúsenosť u pacientov s karcinómom prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Nie je nutné upravovať dávkovanie u pacientov s už existujúcou miernou poruchou funkcie pečene, Childova-Pughova trieda A.

Preukázalo sa, že stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu približne 4-násobne po podaní jednorazových perorálnych dávok 1 000 mg abiraterón-acetátu (pozri časť 5.2). Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abiraterón-acetátu, pri podávaní pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C). Nemožno predpovedať žiadnu úpravu dávky. Použitie Abiraterónu Krka sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých má prínos zjavne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). Abiraterón Krka sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Abiraterónu Krka v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

Abiraterón Krka je určený na perorálne použitie.

Tablety sa musia užívať v jednej dávke, jedenkrát denne, nalačno. Abiraterón Krka sa musí užívať minimálne dve hodiny po jedle a jedlo sa nesmie jesť minimálne jednu hodinu po užití Abiraterónu Krka.

Abiraterón Krka tablety sa musia prehltnúť celé a zapiť vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ženy, ktoré sú alebo potenciálne môžu byť tehotné (pozri časť 4.6).
- Ťažká porucha funkcie pečene [Childova-Pughova trieda C (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2)].
- Abiraterón Krka s prednizónom alebo prednizolónom je kontraindikovaný v kombinácii s Ra-223.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia, hypokalémia, retencia tekutín a zlyhávanie srdca v dôsledku nadbytku mineralokortikoidov

Abiraterón Krka môže spôsobiť hypertenziu, hypokalemiu a zadržiavanie tekutín (pozri časť 4.8), čo je dôsledok zvýšenej hladiny mineralokortikoidov vyplývajúcej z inhibície CYP17 (pozri časť 5.1). Súčasné podávanie kortikosteroidu potláča vylučovanie adrenokortikotropného hormónu (ACTH), čo má za následok zmiernenie incidencie a závažnosti týchto nežiaducich reakcií. Opatrnosť sa vyžaduje v liečbe pacientov, ktorých aktuálny zdravotný stav môže byť zhoršený zvýšením tlaku krvi, hypokalémiou (napr. u pacientov liečených srdcovými glykozidmi), alebo zadržiavaním tekutín (napr. u pacientov so zlyhávaním srdca, závažnou alebo nestabilnou angínou pectoris, nedávnym infarktom myokardu alebo ventrikulárnou arytmiou a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek).

Abiraterón Krka sa má používať opatrne u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze. Zo štúdií fázy III s abiraterón-acetátom boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, klinicky významným ochorením srdca s dokumentovaným infarktom myokardu alebo arteriálnymi trombotickými príhodami za posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou alebo zlyhávaním srdca triedy III alebo IV (štúdia 301) alebo zlyhávaním srdca triedy II až IV (štúdie 301 a 302) podľa New York Heart Association (NYHA) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. V štúdiách 301 a 302 boli vylúčení pacienti s atriálnou fibriláciou alebo inou srdcovou arytmiou, ktorá si vyžadovala liečbu. Bezpečnosť u pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) < 50 % alebo zlyhávaním srdca triedy III alebo IV podľa NYHA (v štúdiu 301) alebo zlyhávaním srdca triedy II až IV podľa NYHA (v štúdiách 301 a 302) nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pred začatím liečby u pacientov s významným rizikom kongestívneho zlyhávania srdca (napr. zlyhávanie srdca, nekontrolovaná hypertenzia alebo srdcové príhody ako napríklad ischemická choroba srdca v anamnéze) zvážte posúdenie funkcie srdca (napr. echokardiogram). Pred začatím liečby Abiraterónom Krka sa má liečiť zlyhávanie srdca a majú sa optimalizovať funkcie srdca. Hypertenzia, hypokalémia a zadržiavanie tekutín sa má upraviť a kontrolovať. Počas liečby sa má každé 2 týždne v prvých 3 mesiacoch, a potom na mesačnej báze sledovať tlak krvi, hladina draslíka v sére, zadržiavanie tekutín (nárast hmotnosti, periférny opuch) a iné prejavy a príznaky kongestívneho zlyhávania srdca a abnormality sa majú upraviť. V súvislosti s liečbou abiraterónom bolo u pacientov s hypokalémiou pozorované predĺženie QT intervalu. Posúďte funkčnosť srdca ako je klinicky indikované, začnite vhodnú liečbu a zvážte prerušenie tejto liečby, ak sa vyskytne klinicky významný pokles vo funkčnosti srdca (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita a porucha funkcie pečene

V kontrolovaných klinických štúdiách sa vyskytlo výrazné zvýšenie hodnôt hepatálnych enzýmov, čo viedlo k prerušeniu liečby alebo zmene dávkovania (pozri časť 4.8). Hladina sérových transamináz sa má merať pred začiatkom terapie, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz mesačne. Ak sa objavia klinické príznaky alebo prejavy poukazujúce na hepatotoxicitu, je potrebné okamžite stanoviť sérové transaminázy. Ak sa kedykoľvek ALT alebo AST zvýši 5-násobne nad HHN, terapiu je potrebné okamžite prerušiť a dôkladne monitorovať funkciu pečene. Obnovenie liečby je možné uskutočniť až po návrate hepatálnych testov pacienta na východiskové hodnoty, pričom sa liek podáva v zníženej dávke (pozri časť 4.2).

Ak sa kedykoľvek počas terapie u pacientov objaví závažná hepatotoxicita (ALT alebo AST je 20-násobne vyššia než HHN), liečba sa má ukončiť a u týchto pacientov sa už nemá obnoviť.

Pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatitídou boli vylúčení z klinických štúdií, z toho dôvodu neexistujú žiadne údaje, ktoré by podporovali použitie Abiraterónu Krka v tejto

populácii.

Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abiraterón-acetátu, keď sa podával pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C). Použitie Abiraterónu Krka sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých má prínos zjavne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). Abiraterón Krka sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Po uvedení lieku na trh boli zriedkavo hlásené prípady akútneho zlyhania pečene a fulminantnej hepatitídy, niektoré so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8).

Ukončenie liečby kortikosteroidmi a zvládanie stresových situácií

V prípade, že sa u pacientov ukončí liečba prednizónom alebo prednizolónom, odporúča sa opatrnosť a monitorovanie s ohľadom na adrenokortikálnu insuficienciu. Ak sa Abiraterón Krka naďalej podáva aj po tom, ako bola ukončená liečba kortikosteroidmi, je potrebné pacientov sledovať z hľadiska príznakov nadbytku mineralokortikoidov (pozri informáciu vyššie).

U pacientov, ktorí dostávajú prednizón alebo prednizolón a sú vystavení neobvyklému stresu, je možné indikovať zvýšenú dávku kortikosteroidov pred stresujúcou situáciou, počas nej alebo po nej.

Kostná denzita

U mužov s metastatickým pokročilým karcinómom prostaty sa môže vyskytnúť zníženie kostnej denzity. Použitie Abiraterónu Krka v kombinácii s glukokortikoidmi môže tento účinok zosilniť.

Predošlé užívanie ketokonazolu

U pacientov, ktorí sa predtým liečili na karcinóm prostaty ketokonazolom, možno očakávať nižší podiel odpovedí.

Hyperglykémia

Užívanie glukokortikoidov môže zvýšiť hyperglykémiu, preto sa má u pacientov s diabetom často merať hladina cukru v krvi.

Hypoglykémia

U pacientov s už existujúcim diabetom užívajúcich pioglitazón alebo repaglinid boli pri užívaní abiraterón-acetátu v kombinácii s prednizónom/prednizolónom hlásené prípady hypoglykémie (pozri časť 4.5); preto je u pacientov s diabetom potrebné sledovať hladinu cukru v krvi.

Použitie s chemoterapiou

Bezpečnosť a účinnosť súčasného užívania abiraterón-acetátu s cytotoxickou chemoterapiou nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Potenciálne riziká

U mužov s metastatickým karcinómom prostaty, vrátane tých, ktorí sa liečia Abiraterónom Krka, sa môže objaviť anémia a sexuálna dysfunkcia.

Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov liečených abiraterón-acetátom boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby a zlepšila sa po vysadení abiraterón-acetátu. U pacientov súbežne liečených liekmi, o ktorých je známe, že súvisia s myopatiou/rabdomyolýzou, sa odporúča opatrnosť.

Interakcie s inými liekmi

Z dôvodu rizika zníženej expozície abiraterónu sa počas liečby treba vyhnúť používaniu silných induktorov CYP3A4 okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba (pozri časť 4.5).

Kombinácia abiraterónu a prednizónu/prednizolónu s Ra-223

Liečba abiraterónom a prednizónom/prednizolónom v kombinácii s Ra-223 je kontraindikovaná (pozri časť 4.3) z dôvodu zvýšeného rizika zlomenín a tendencie k zvýšenej úmrtnosti medzi asymptomatickými a mierne symptomatickými pacientmi s karcinómom prostaty na základe pozorovania v klinických štúdiách.

Následnú liečbu s Ra-223 sa neodporúča začať najmenej 5 dní po poslednom podaní Abiraterónu Krka v kombinácii s prednizónom/prednizolónom.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke z dvoch tabliet, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv jedla na abiraterón-acetát

Podávanie spolu s jedlom významne zvyšuje vstrebávanie abiraterón-acetátu. Účinnosť a bezpečnosť pri podávaní spolu s jedlom nebola stanovená, preto sa tento liek nesmie užívať s jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Interakcie s inými liekmi

Potenciál iných liekov ovplyvniť expozície abiraterónu

V klinickej interakčnej štúdii farmakokinetiky u zdravých jedincov predliečených rifampicínom, silným induktorom CYP3A4, v dávke 600 mg denne počas 6 dní, po ktorej nasledovala jednorazová dávka abiraterón-acetátu 1 000 mg, sa priemerná plazmatická AUC_∞ abiraterónu znížila o 55 %.

Používaniu silných induktorov CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, rifabutín, rifapentín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) sa počas liečby treba vyhnúť okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba.

V samostatnej klinickej interakčnej štúdii farmakokinetiky u zdravých jedincov nemalo súbežné podávanie ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A4, klinicky významný vplyv na farmakokinetiku abiraterónu.

Potenciál ovplyvniť expozície iným liekom

Abiraterón je inhibítor hepatálnych lieky metabolizujúcich enzýmov CYP2D6 a CYP2C8. V klinickej štúdii na stanovenie účinkov abiraterón-acetátu (spolu s prednizónom) na jednorazovú dávku dextrometorfánu, substrátu CYP2D6, sa systémová expozícia (AUC) dextrometorfánu zvýšila približne 2,9-násobne. AUC₂₄ dextrometorfánu, aktívneho metabolitu dextrometorfánu, sa zvýšila približne o 33 %.

Odporúča sa opatrnosť v prípade, že podávanie spolu s liekmi aktivovanými alebo metabolizovanými prostredníctvom CYP2D6, najmä s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický index. Je potrebné zvážiť zníženie dávky liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2D6 zahŕňajú metoprolol, propranolol, dezipramín, venlafaxín, haloperidol, risperidón, propafenón, flekainid, kodeín, oxykodón a tramadol (posledné tri lieky potrebujú CYP2D6 na vytvorenie svojich aktívnych analgetických metabolitov).

V štúdii liekových interakcií s CYP2C8 u zdravých osôb sa AUC pioglitazónu zvýšila o 46 % a AUC M-III a M-IV, aktívnych metabolitov pioglitazónu, sa znížili o 10 %, keď sa pioglitazón podával spolu s jednorazovou dávkou 1 000 mg abiraterón-acetátu. U pacientov sa majú sledovať prejavy toxicity súvisiace so substrátom CYP2C8 s úzkym terapeutickým indexom, ak sa užívajú súbežne. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 zahŕňajú pioglitazón a repaglinid (pozri časť 4.4).

Ukázalo sa, že hlavné metabolity abiraterón-sulfát a abiraterón-N-oxid-sulfát inhibujú *in vitro* vychytávanie hepatálnym transportérom OATP1B1, čo následne môže zvýšiť koncentráciu liekov vylučovaných prostredníctvom OATP1B1. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje, ktoré by potvrdili interakciu súvisiacu s transportérom.

Užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Vzhľadom na to, že androgén-deprivačná terapia môže predlžovať QT interval, odporúča sa opatrnosť, keď sa Abiraterón Krka podáva s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, ako sú antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď.

Užívanie so spironolaktómom

Spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvýšiť hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA). Užívanie s Abiraterónom Krka sa neodporúča (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití abiraterónu v gravidite u ľudí a tento liek nie je určený na užívanie u žien v reprodukčnom veku.

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či sú abiraterón alebo jeho metabolity prítomné v sperme. Ak pacient sexuálne žije s gravidnou partnerkou, je potrebné používať kondóm. Ak pacient sexuálne žije so ženou v reprodukčnom veku, je potrebné používať kondóm spolu s ďalšou účinnou antikoncepčnou metódou. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Abiraterón Krka nie je určený na užívanie u žien a je kontraindikovaný u žien, ktoré sú alebo potenciálne môžu byť gravidné (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Abiraterón Krka nie je určený na užívanie u žien.

Fertilita

Abiraterón-acetát ovplyvnil fertilitu u samcov a samíc potkanov, ale tieto účinky boli úplne reverzibilné (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Abiraterón Krka nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V analýze nežiaducich reakcií zlúčených štúdií fázy III s abiraterón-acetátom, nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u ≥ 10 % pacientov, boli periférny edém, hypokalémia, hypertenzia, infekcia močových ciest a zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy. Iné dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú poruchy srdca, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickú alveolitídu.

Abiraterón môže vyvolávať hypertenziu, hypokalémiu a retenciu tekutín ako farmakodynamický dôsledok svojho mechanizmu účinku. V štúdiách fázy III sa predpokladané mineralokortikoidné nežiaduce reakcie častejšie pozorovali u pacientov liečených abiraterón-acetátom než u pacientov,

ktorí dostávali placebo: hypokalémia 18 % oproti 8 %, hypertenzia 22 % oproti 16 % a retencia tekutín (periférny edém) 23 % oproti 17 %, v uvedenom poradí. U pacientov liečených abiraterón-acetátom sa v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, pozoroval: 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypokalémie u 6 % v porovnaní s 1 %; 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypertenzie u 7 % v porovnaní s 5 % a retencia tekutín (periférny edém) 3. a 4. stupňa u 1 % v porovnaní s 1 % pacientov, v uvedenom poradí. Vo všeobecnosti sa mineralokortikoidné reakcie dali úspešne medicínsky zvládnuť. Súbežné podávanie kortikosteroidu znižuje incidenciu a zmierňuje závažnosť uvedených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách u pacientov s metastatickým pokročilým karcinómom prostaty, ktorí užívali LHRH alebo ktorí boli v minulosti liečení orchiektómiou, sa abiraterón-acetát podával v dávke 1 000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu (5 mg alebo 10 mg denne v závislosti od indikácie).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie zistené v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia a frekvencia
Infekcie a nákazy	<i>veľmi časté</i> : infekcia močových ciest <i>časté</i> : sepsa
Poruchy imunitného systému	<i>neznáme</i> : anafylaktické reakcie
Poruchy endokrinného systému	<i>menej časté</i> : adrenálna insuficiencia
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>veľmi časté</i> : hypokalémia <i>časté</i> : hypertriglyceridémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>časté</i> : zlyhávanie srdca*, angína pectoris, atriálna fibrilácia, tachykardia <i>menej časté</i> : iné arytmie <i>neznáme</i> : infarkt myokardu, predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	<i>veľmi časté</i> : hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>zriedkavé</i> : alergická alveolitída ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>veľmi časté</i> : diareja <i>časté</i> : dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>veľmi časté</i> : zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy ^b <i>zriedkavé</i> : fulminantná hepatitída, akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>časté</i> : vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>menej časté</i> : myopatia, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>časté</i> : hematúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>veľmi časté</i> : periférny edém
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<i>časté</i> : zlomeniny**

* Pod zlyhávanie srdca je zahrnuté aj kongestívne zlyhávanie srdca, dysfunkcia ľavej komory a zníženie ejekčnej frakcie

** Zlomeniny zahŕňajú osteoporózu a všetky zlomeniny okrem patologických zlomenín

- ^a Spontánne hlásenia zo skúseností po uvedení lieku na trh
- ^b Zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy zahŕňajú zvýšenie ALT, zvýšenie AST a abnormálnu funkciu pečene.

U pacientov liečených abiraterón-acetátom sa vyskytli nasledujúce nežiaduce liekové reakcie 3. stupňa CTCAE (verzia 4.0): hypokalémia 5 %; infekcia močových ciest 2 %; zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy 4 %; hypertenzia 6 %; zlomeniny 2 %; periférny edém, zlyhávanie srdca a atriálna fibrilácia – každá reakcia s frekvenciou 1 %. Hypertriglyceridémia a angína pectoris 3. stupňa CTCAE (verzia 4.0) sa vyskytli u < 1 % pacientov. Infekcia močových ciest, zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy, hypokalémia, zlyhávanie srdca, atriálna fibrilácia a zlomeniny 4. stupňa CTCAE (verzia 4.0) sa vyskytli u < 1 % pacientov.

Vyššia incidencia hypertenzie a hypokalémie bola pozorovaná v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011). Hypertenzia bola hlásená u 36,7 % pacientov v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011) v porovnaní s 11,8 % v štúdiu 301 a s 20,2 % v štúdiu 302. Hypokalémia bola pozorovaná u 20,4 % pacientov v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011) v porovnaní s 19,2 % v štúdiu 301 a s 14,9 % v štúdiu 302.

Incidencia a závažnosť nežiaducich udalostí bola vyššia v podskupine pacientov s východiskovou hodnotou výkonnostného stavu ECOG 2 a tiež u starších pacientov (≥ 75 rokov).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Kardiovaskulárne reakcie

Z troch štúdií III. fázy boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, s klinicky významným ochorením srdca ako dokázaný infarkt myokardu alebo arteriálne trombotické príhody za posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou pectoris, zlyhávaním srdca triedy III alebo IV (štúdia 301) alebo zlyhávaním srdca triedy II až IV (štúdie 3011 a 302) podľa Newyorskej kardiologickej spoločnosti (NYHA, z angl. New York Heart Association) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. Všetci zaradení pacienti (aktívne liečení aj liečení placebom) súbežne dostávali androgén-deprivačnú terapiu, prevažne s použitím analógov LHRH, čo bolo spojené s cukrovkou, infarktom myokardu, cerebrovaskulárnou príhodou a náhlou kardiálnou smrťou. Incidencie kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií v štúdiu III. fázy u pacientov užívajúcich abiraterón-acetát v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo, boli nasledovné: atriálna fibrilácia 2,6 % vs 2,0 %, tachykardia 1,9 % vs 1,0 %, angína pectoris 1,7 % vs 0,8 %, zlyhávanie srdca 0,7 % vs 0,2 %, a arytmia 0,7 % vs 0,5 %.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených abiraterón-acetátom bola hlásená hepatotoxicita so zvýšenými hodnotami ALT, AST a celkového bilirubínu. V rámci klinických štúdií fázy III bola hepatotoxicita 3. a 4. stupňa (napr. zvýšenie ALT alebo AST na > 5-násobok hornej hranice normy (HHN) alebo zvýšenie bilirubínu na > 1,5-násobok HHN) hlásená približne u 6 % pacientov, ktorí dostávali abiraterón-acetát, zvyčajne počas prvých 3 mesiacov od začiatku liečby. V štúdiu 3011 bola hepatotoxicita 3. alebo 4. stupňa pozorovaná u 8,4 % pacientov liečených abiraterónom. Desať pacientov dostávajúcich abiraterón ukončilo liečbu z dôvodu hepatotoxicity; dvaja mali hepatotoxicitu 2. stupňa, šiesti mali hepatotoxicitu 3. stupňa a dvaja mali hepatotoxicitu 4. stupňa. V štúdiu 3011 nezomrel z dôvodu hepatotoxicity ani jeden pacient. V klinických štúdiách fázy III u pacientov, ktorí mali východiskové hodnoty ALT alebo AST zvýšené, bola väčšia pravdepodobnosť, že u nich dôjde k zvýšeným hodnotám hepatálnych testov v porovnaní s pacientmi, ktorí mali normálne východiskové hodnoty. Keď sa pozorovalo zvýšenie buď ALT alebo AST na > 5-násobok HHN, alebo zvýšenie bilirubínu na > 3-násobok HHN, podávanie abiraterón-acetátu sa prerušilo alebo sa ukončilo. V dvoch prípadoch došlo k výraznému zvýšeniu hodnôt hepatálnych testov (pozri časť 4.4). Títo dvaja pacienti s normálnou východiskovou funkciou pečene mali zvýšené ALT alebo AST na 15- až 40-násobok HHN a bilirubín na 2- až 6-násobok HHN. Po ukončení liečby sa u oboch pacientov hodnoty hepatálnych testov normalizovali a u jedného pacienta sa liečba obnovila bez toho, že by sa uvedené zvýšené hodnoty zopakovali. V štúdiu 302 bolo pozorované zvýšenie hodnôt ALT alebo AST 3. alebo 4. stupňa u 35 (6,5 %) pacientov liečených abiraterón-acetátom. Zvýšené hodnoty aminotransferázy ustúpili u všetkých pacientov okrem 3 (2 s novými mnohonásobnými metastázami v pečeni a 1 so zvýšenou hodnotou AST približne 3 týždne po

poslednej dávke abiraterón-acetátu). V klinických štúdiách fázy III bolo prerušenie liečby z dôvodu zvýšených hodnôt ALT a AST alebo abnormalnej funkcie pečene hlásené u 1,1 % pacientov liečených abiraterón-acetátom a u 0,6 % pacientov liečených placebom; žiadne úmrtie nebolo hlásené z dôvodu hepatotoxicity.

V klinických skúšaní sa riziko hepatotoxicity zmiernilo vylúčením pacientov s východiskovou hepatitídou alebo významnými abnormalitami pečeňových testov. Zo štúdie 3011 boli vylúčení pacienti s východiskovou hodnotou ALT a AST $\geq 2,5 \times$ HHN, bilirubínom $> 1,5 \times$ HHN alebo pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatitídou alebo chronickým ochorením pečene; ascitom alebo poruchami krvácania kvôli dysfunkcii pečene. Zo štúdie 301 boli vylúčení pacienti s východiskovými hodnotami ALT a AST $\geq 2,5$ -násobok HHN bez prítomnosti metastáz v pečeni a > 5 -násobok HHN, v prítomnosti metastáz v pečeni. Pacienti s metastázami v pečeni neboli vhodní a pacienti s východiskovou hladinou ALT a AST $\geq 2,5 \times$ HHN boli vylúčení zo štúdie 302. Abnormálne hodnoty hepatálnych testov, ktoré sa vyskytli u pacientov zúčastňujúcich sa na klinických skúšaní, boli rázne riešené požiadavkou na prerušenie liečby a povolením vrátiť sa k liečbe len po tom, ak sa hodnoty hepatálnych testov u daného pacienta dostali späť na východiskové hodnoty (pozri časť 4.2). Pacienti so zvýšením ALT alebo AST na > 20 -násobok HHN sa k liečbe nevrátili. Bezpečnosť opakovanej liečby u týchto pacientov nie je známa. Mechanizmus hepatotoxicity nie je objasnený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním abiraterónom u ľudí sú obmedzené.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania je potrebné podávanie ukončiť a pristúpiť k všeobecným podporným opatreniam, vrátane monitorovania arytmií, hypokalémie a prejavov a príznakov retencie tekutín. Zároveň je potrebné vyhodnotiť funkciu pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: endokrinná liečba, iné antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, ATC kód: L02BX03

Mechanizmus účinku

Abiraterón-acetát sa konvertuje v podmienkach *in vivo* na abiraterón, inhibítor biosyntézy androgénov. Konkrétne, abiraterón selektívne inhibuje enzým 17 α -hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17). Tento enzým sa nachádza a je potrebný na biosyntézu androgénov v tkanive semenníkov, nadobličiek a v nádorovom tkanive prostaty. CYP17 katalyzuje premenu pregnenolónu a progesterónu na prekursor testosterónu, DHEA a androstendionu (v danom poradí) prostredníctvom 17 α -hydroxylácie a štiepenia väzby C17,20. Inhibícia CYP17 má za následok taktiež zvýšenú tvorbu mineralokortikoidov v nadobličkách (pozri časť 4.4).

Karcinóm prostaty citlivý na androgény odpovedá na liečbu, ktorá znižuje hladinu androgénov. Androgén-deprivačná terapia, ako je liečba analógmi LHRH alebo orchiektómia, znižuje tvorbu androgénov v semenníkoch, avšak nemá vplyv na tvorbu androgénov v nadobličkách alebo v nádore. Terapia abiraterón-acetátom znižuje sérový testosterón na nedetekovateľnú hladinu (pri použití komerčných testov) v prípade, že sa podáva spolu s analógmi LHRH (alebo orchiektómiou).

Farmakodynamické účinky

Abiraterón-acetát znižuje hladinu sérového testosterónu a iných androgénov na úroveň nižšiu než je hladina, ktorá sa dosahuje použitím samotných analógov LHRH alebo orchiektómie. Je to dôsledok selektívnej inhibície enzýmu CYP17, ktorý je potrebný na biosyntézu androgénov. PSA slúži u pacientov s karcinómom prostaty ako biomarker. V klinickej štúdii III. fázy s účasťou pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca chemoterapia s taxánmi, sa u 38 % pacientov liečených abiraterón-acetátom, oproti 10 % pacientov, ktorí dostávali placebo, zaznamenal prinajmenšom 50 % pokles oproti východiskovej hladine PSA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bola stanovená v troch randomizovaných placebom kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách III. fázy (štúdie 3011, 302 a 301) s pacientmi s mHSPC a mCRPC. Štúdia 3011 zahŕňala pacientov, u ktorých bol novodiagnostikovaný (do 3 mesiacov od randomizácie) mHSPC a ktorí mali vysokorizikové prognostické faktory. Prognóza s vysokým rizikom bola definovaná ako výskyt najmenej 2 z nasledujúcich 3 rizikových faktorov: (1) Gleasonovo skóre ≥ 8 ; (2) prítomnosť 3 alebo viacerých lézií na skene kosti; (3) prítomnosť merateľnej viscerálnej (s výnimkou ochorenia lymfatických uzlín) metastázy. V skupine s aktívnou liečbou sa abiraterón-acetát podával v dávke 1 000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu 5 mg jedenkrát denne a okrem toho ADT (agonista LHRH alebo orchiektómia), čo predstavovalo štandardnú liečbu. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali ADT a placebo namiesto abiraterón-acetátu aj prednizónu. Do štúdie 302 boli zaradení pacienti, ktorí predtým nedostávali docetaxel; zatiaľ čo do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí dostávali predtým docetaxel. Pacienti užívali analóg LHRH alebo boli predtým liečení orchiektómiou. V skupine s aktívnou liečbou sa abiraterón-acetát podával v dávke 1 000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali placebo a nízkú dávku prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne.

Zmeny v sérovej koncentrácii PSA samy osebe nie vždy predpovedajú klinický prínos. Z tohto dôvodu sa vo všetkých štúdiách odporúčalo, aby pacienti pokračovali v liečbe v štúdii až do dosiahnutia kritéria pre prerušenie liečby, tak ako je to opísané nižšie pre každú štúdiu.

Vo všetkých štúdiách nebolo povolené užívanie spironolaktónu, pretože spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvýšiť hladiny PSA.

Štúdia 3011 (pacienti s novodiagnostikovaným vysokorizikovým mHSPC)

V štúdii 3011 ($n = 1199$) bol medián veku zaradených pacientov 67 rokov. Počet pacientov liečených abiraterón-acetátom podľa rasy bol belosi 832 (69,4 %), Aziati 246 (20,5 %), černosi alebo Afroameričania 25 (2,1 %), iní 80 (6,7 %), neznáma/nehlásená rasa 13 (1,1 %) a americkí Indiáni alebo pôvodní obyvatelia Aljašky 3 (0,3 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bola 0 alebo 1 u 97 % pacientov. Pacienti so známou mozgovou metastázou, nekontrolovanou hypertenziou, významným ochorením srdca alebo zlyhaním srdca triedy II - IV podľa NYHA boli vylúčení. Pacienti, u ktorých bol metastatický karcinóm prostaty predtým liečený farmakoterapiou, rádioterapiou alebo chirurgicky, boli vylúčení, s výnimkou ADT do 3 mesiacov alebo 1 cyklu paliatívnej rádioterapie alebo chirurgického zákroku na liečbu príznakov následkom metastatického ochorenia. Združené primárne koncové ukazovatele účinnosti boli celkové prežítie (OS, overall survival) a prežítie bez rádiografickej progresie (rPFS, radiographic progression-free survival). Medián východiskového skóre bolesti podľa Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) bol 2,0 v skupine s liekom aj v skupine s placebom. Okrem združených primárnych koncových ukazovateľov bol prínos tiež hodnotený podľa času do udalosti súvisiacej so skeletom (SRE, skeletal-related event), času do ďalšej liečby karcinómu prostaty, času do začatia chemoterapie, času do progresie bolesti a času do progresie PSA. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, odvolania súhlasu s liečbou, výskytu neprijateľnej toxicity alebo úmrtia.

Prežítie bez rádiografickej progresie bolo definované ako čas od randomizácie do výskytu rádiografickej progresie alebo úmrtia z akéhokoľvek dôvodu. Rádiografická progresia zahŕňala progresiu podľa skenu kostí (podľa modifikovaných kritérií PCWG2) alebo progresiu lézií mäkkých tkanív podľa CT alebo MRI (podľa RECIST 1.1).

Medzi liečnými skupinami bol pozorovaný významný rozdiel v rPFS (pozri Tabuľku 2 a Obrázok 1).

Tabuľka 2: Prežívanie bez rádiografickej progresie – stratifikovaná analýza; populácia všetkých zaradených pacientov (Štúdia PCR3011)

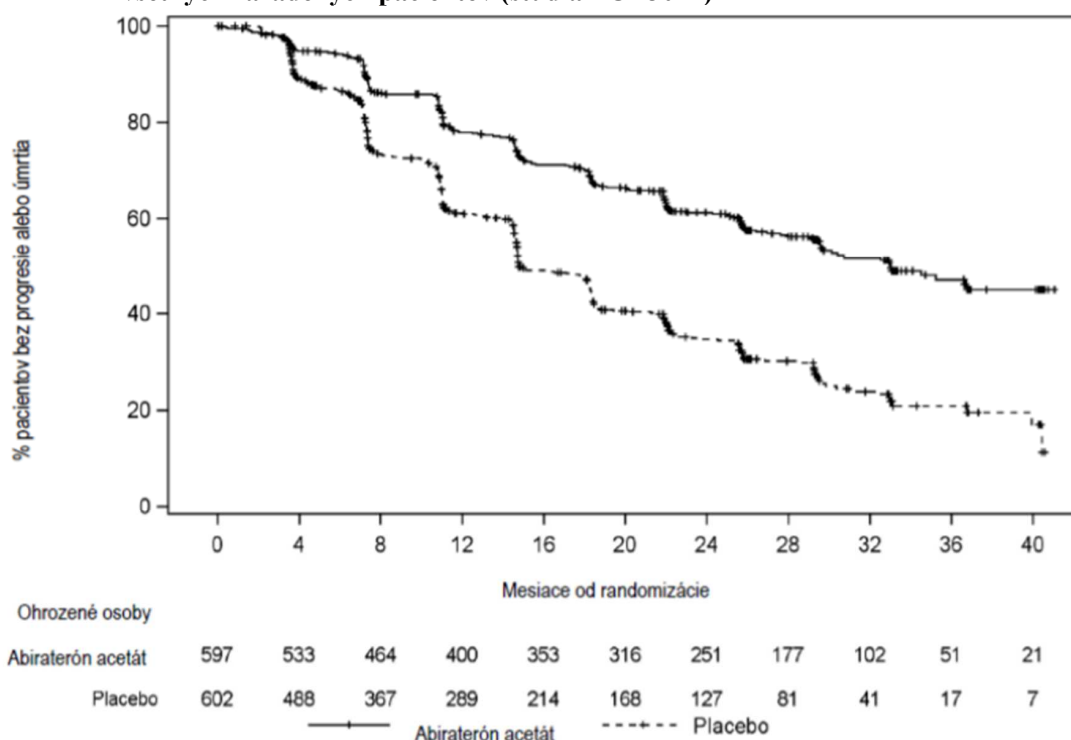
	AA-P	Placebo
Randomizovaní pacienti	597	602
Udalosť	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzurovaná	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Čas do udalosti (mesiace)		
Medián (95% IS)	33,02 (29,57, NO)	14,78 (14,69, 18,27)
Rozsah	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Hodnota p ^a	< 0,0001	
Pomer rizík (95 % IS) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Poznámka: + = cenzurované pozorovanie, NO = nemožno odhadnúť. Pri definovaní udalosti rPFS sa berie do úvahy rádiografická progresia a úmrtie. AA-P = osoby, ktoré dostali abiraterón-acetát a prednizón.

^a Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnostného stavu ECOG (0/1 alebo 2) a viscerálnej lézie (nepítomná alebo prítomná).

^b Pomer rizík je odvodený zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Pomer rizík < 1 v prospech AA-P.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez rádiografickej progresie; populácia všetkých zaradených pacientov (štúdia PCR3011)



Štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v prospech AA-P plus ADT bolo pozorované s 34 % znížením rizika úmrtia v porovnaní s placebom plus ADT (HR = 0,66; 95 % IS: 0,56; 0,78; p < 0,0001) (pozri tabuľku 3 a obrázok 2).

Tabuľka 3: Celkové prežívanie pacientov liečených abiraterón-acetátom alebo placebom v štúdiu PCR3011 (analýza všetkých zaradených pacientov)

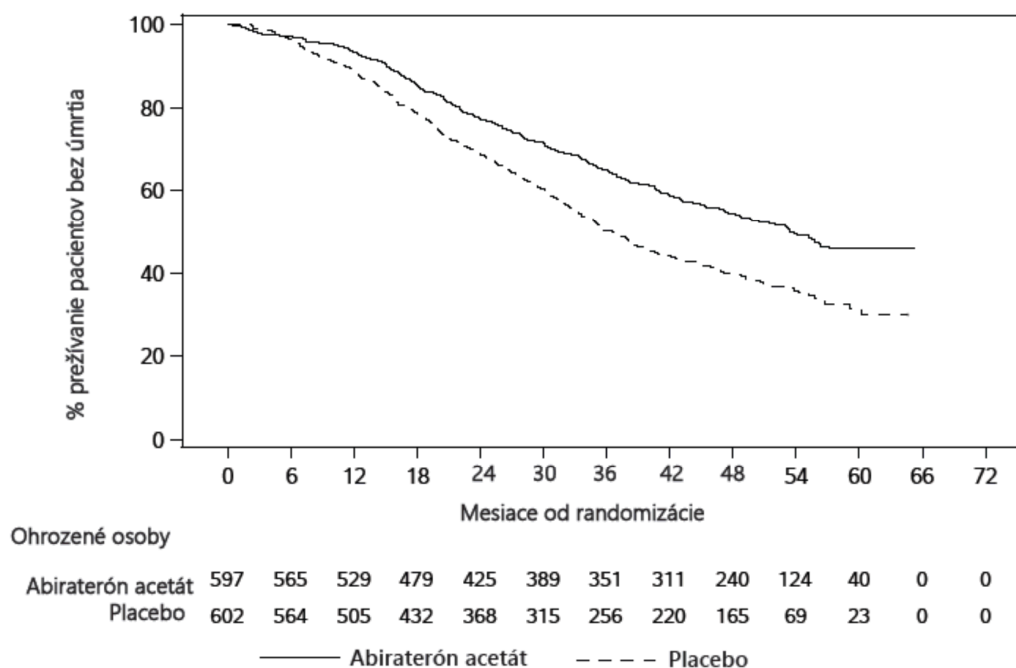
Celkové prežívanie	Abiraterón-acetát s prednizónom (N = 597)	Placebo (N = 602)
Úmrtia (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Medián prežívania (mesiace)	53,3	36,5

(95 % IS)	(48,2; NO)	(33,5; 40,0)
Pomer rizík (95 % IS) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NO = nemožno odhadnúť

¹ pomer rizík je odvodený zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika; pomer rizík < 1 v prospech abiraterón-acetátu s prednizónom

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania; populácia všetkých zaradených pacientov v analýze štúdie PCR3011



Analýzy podskupín sú konzistentne v prospech liečby abiraterón-acetátom. Účinok liečby AA-P na rPFS a OS vo vopred stanovených podskupinách bol priaznivý a zhodný s celkovou skúšanou populáciou, s výnimkou podskupiny s hodnotou skóre ECOG 2, kde sa nepozorovala žiadna tendencia k prínosu liečby; avšak malá veľkosť vzorky (n = 40) obmedzuje prijatie akéhokoľvek významného záveru.

Okrem pozorovaných zlepšení celkového prežívania a rPFS, sa prínos liečby abiraterón-acetátom v porovnaní s placebom preukázal vo všetkých perspektívne definovaných meraniach sekundárnych koncových ukazovateľov.

Štúdia 302 (pacienti, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu)

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti, ktorí boli asymptomatickí alebo mierne symptomatickí, a ktorým doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia. Skóre 0 – 1 najhoršej bolesti (podľa Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF) počas posledných 24 hodín bolo považované za asymptomatické a skóre 2 – 3 bolo považované za mierne symptomatické.

V štúdiu 302 (n = 1088) bol medián veku zaradených pacientov 71 rokov u pacientov liečených abiraterón-acetátom plus prednizónom alebo prednizolónom a 70 rokov u pacientov liečených placebom plus prednizónom alebo prednizolónom. Počet pacientov liečených abiraterón-acetátom podľa rasy bol kaukazská rasa 520 (95,4 %), čierna rasa 15 (2,8 %), ázijská rasa 4 (0,7 %) a iné 6 (1,1 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 u 76 % pacientov a 1 u 24 % pacientov v oboch ramenách. Päťdesiat percent pacientov malo len metastázy kostí, ďalších 31 % pacientov malo metastázy kostí a mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín a 19 % pacientov malo len metastázy mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín. Pacienti s

viscerálnymi metastázami boli vylúčení. Združenými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli celkové prežívanie a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS). Okrem združených primárnych koncových ukazovateľov účinnosti bol prínos tiež hodnotený podľa času do použitia opiátov na rakovinovú bolesť, času do začatia cytotoxickej chemoterapie, času do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 stupeň a času do progresie PSA na základe kritérií PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Liečba v štúdií bola prerušená v čase jednoznačnej klinickej progresie. Liečba mohla byť tiež prerušená v čase potvrdenia rádiografickej progresie podľa uváženia skúšajúceho.

Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS) bolo posúdené použitím štúdií sekvenčného snímkovania, ako je to definované kritériami PCWG2 (pre lézie kostí) a modifikovanými kritériami RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pre lézie mäkkých tkanív). Analýza rPFS použila centrálnu posúdku vyhodnotenia rádiografickej progresie.

Pri plánovanej analýze rPFS bolo k dispozícii 401 udalostí, 150 (28 %) pacientov liečených abiraterón-acetátom a 251 (46 %) pacientov liečených placebom malo rádiografický dôkaz progresie alebo zomrelo. Medzi liečenými skupinami bol pozorovaný výrazný rozdiel v rPFS (pozri tabuľku 4 a obrázok 3).

Tabuľka 4: Štúdiá 302: Prežívanie bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizólom alebo prednizólom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

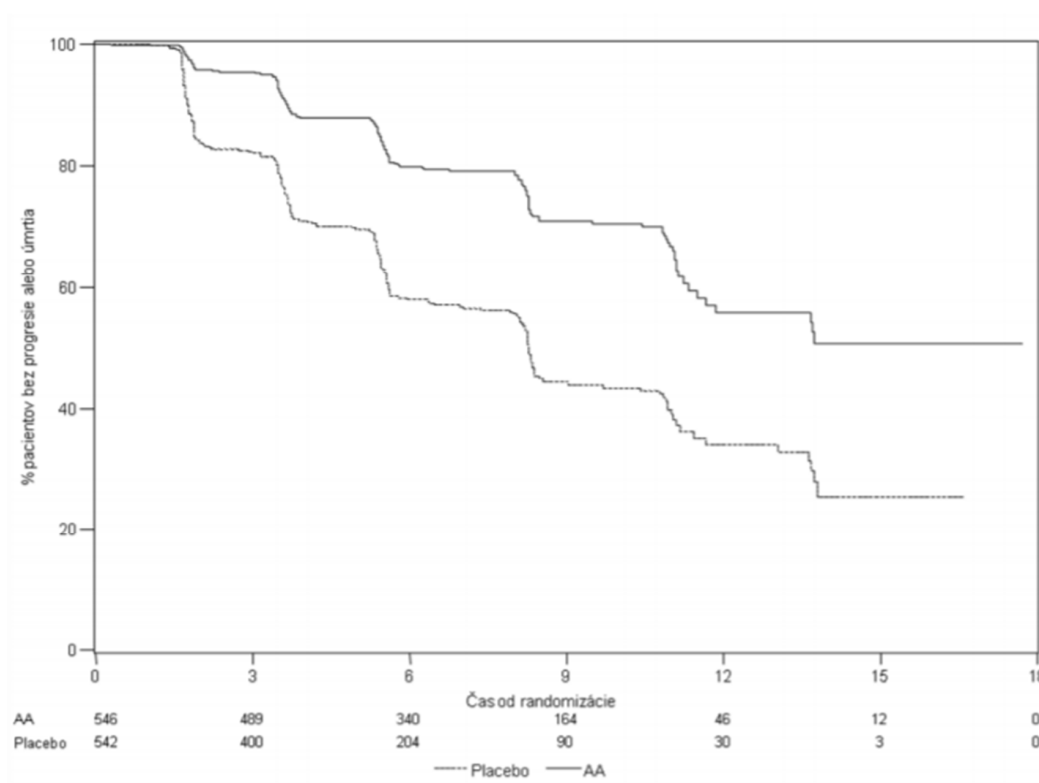
	Abiraterón-acetát	Placebo
	(N = 546)	(N = 542)
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)		
Progresia alebo úmrtie	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v mesiacoch	nebolo dosiahnuté	8,3
(95 % IS)	(11,66; NO)	(8,12; 8,54)
p-hodnota*	< 0,0001	
Pomer rizík** (95 % IS)	0,425 (0,347; 0,522)	

NO = nemožno odhadnúť

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Pomer rizík < 1 v prospech abiraterón-acetátu

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizólom alebo prednizólom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou



AA = abiraterón-acetát

Údaje o pacientoch boli naďalej zbierané až do termínu druhej predbežnej analýzy OS. Rádiografické posúdenie rPFS vykonané skúšajúcim následne po analýze citlivosti sa uvádza v tabuľke 5 a na obrázku 4.

Šesťstosedem (607) pacientov malo rádiografickú progresiu alebo zomrelo: 271 (50 %) v skupine s abiraterón-acetátom a 336 (62 %) v skupine s placebom. Liečba abiraterón-acetátom znížila riziko rádiografickej progresie alebo úmrtia o 47 % v porovnaní s placebom (HR = 0,530; 95 % IS: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medián rPFS bol 16,5 mesiacov v skupine s abiraterón-acetátom a 8,3 mesiacov v skupine s placebom.

Tabuľka 5: Štúdia 302: Prežívanie bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)

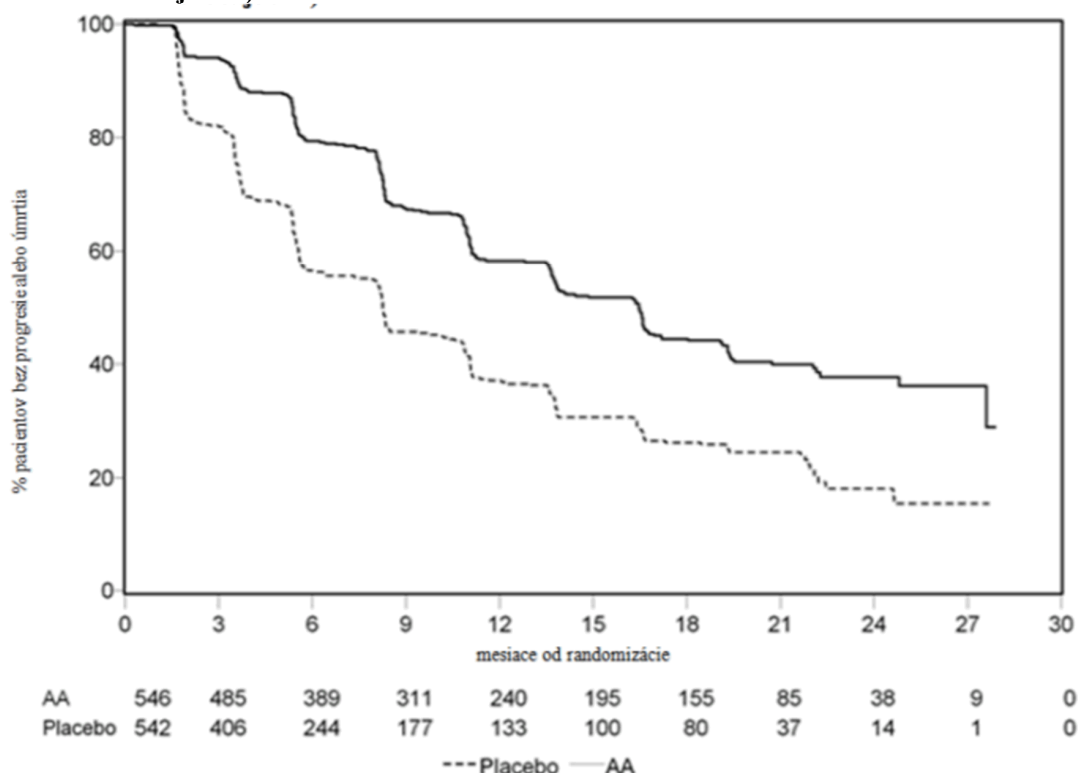
	Abiraterón-acetát (N = 546)	Placebo (N = 542)
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)		
Progresia alebo úmrtie	271 (50 %)	336 (62 %)
Medián rPFS v mesiacoch	16,5	8,3
(95 % IS)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-hodnota*	< 0,0001	
Pomer rizík** (95 % IS)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Pomer rizík < 1 v prospech abiraterón-acetátu

Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s

prednizónom alebo prednizolónom s analógom LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)



AA = abiraterón-acetát

Po zaznamenaní 333 úmrtí bola vykonaná plánovaná priebežná analýza OS. Štúdia bola odslepená na základe pozorovaného významného klinického prínosu a pacientom v skupine s placebom bola ponúknutá liečba abiraterón-acetátom. Celkové prežívanie bolo dlhšie s abiraterón-acetátom ako s placebom s 25 % znížením rizika úmrtia (HR = 0,752; 95 % IS: [0,606; 0,934], $p = 0,0097$), ale údaje o OS neboli zrelé a priebežné výsledky nedosiahli vopred stanovenú hranicu pre ukončenie pre štatistickú významnosť (pozri tabuľku 6). Prežívanie sa sledovalo aj po tejto priebežnej analýze.

Po zaznamenaní 741 úmrtí bola vykonaná plánovaná záverečná analýza OS (medián sledovania 49 mesiacov). Zomrelo 65 % (354 z 546) pacientov liečených abiraterón-acetátom, v porovnaní so 71 % (387 z 542) pacientov dostávajúcich placebo. Štatisticky významný prínos pre OS v prospech skupiny liečenej abiraterón-acetátom sa preukázal 19,4 % znížením rizika úmrtia (HR = 0,806; 95 % IS: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) a zlepšením mediánu OS o 4,4 mesiaca (abiraterón-acetát 34,7 mesiacov, placebo 30,3 mesiacov) (pozri tabuľku 6 a obrázok 5). Toto zlepšenie sa preukázalo, aj keď 44 % pacientov v skupine s placebom dostávalo abiraterón-acetát ako následnú liečbu.

Tabuľka 6: Štúdia 302: Celkové prežívanie u pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

analogii EAKK alebo predchádzajúcou orchiektomiou		
	Abiraterón-acetát (N = 546)	Placebo (N = 542)
Priebežná analýza prežívania		
Úmrtia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	nebolo dosiahnuté (NO; NO)	27,2 (25,95; NO)
p-hodnota*	0,0097	
Pomer rizík** (95 % IS)	0,752 (0,606; 0,934)	
Záverečná analýza		

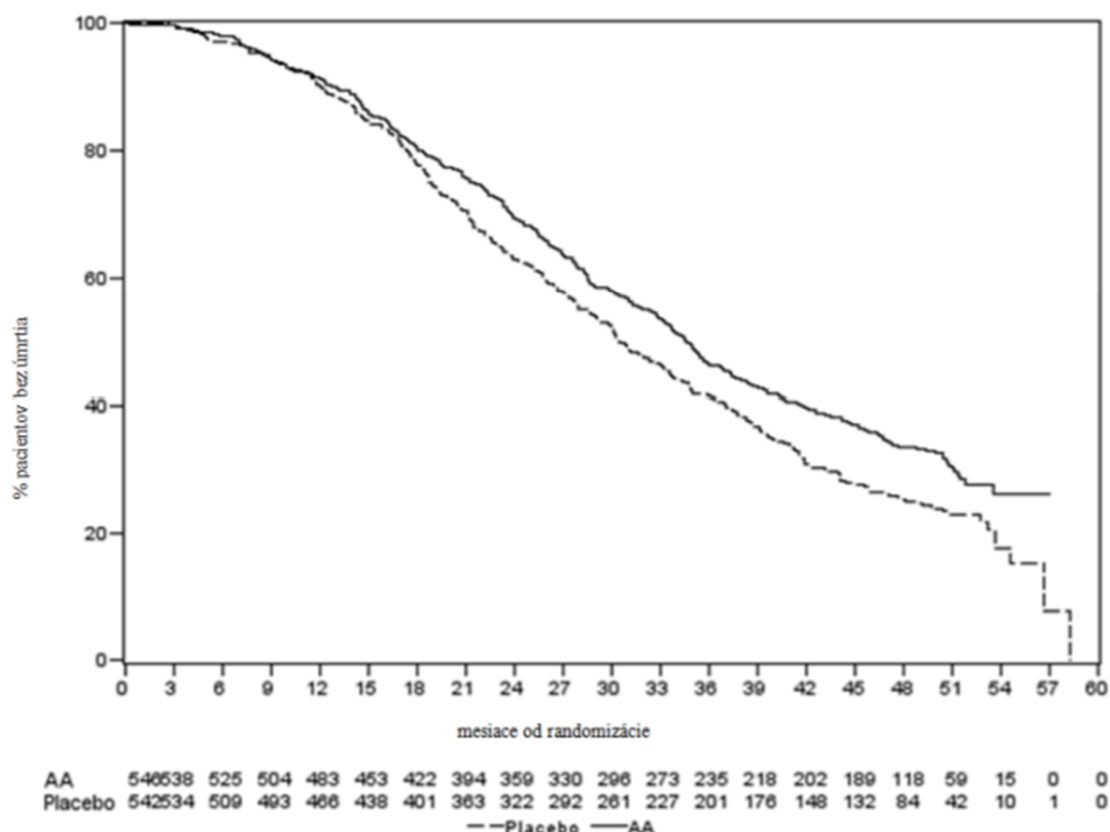
prežívania		
Úmrtia (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián celkového prežívania v mesiacoch (95 % IS)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-hodnota*	0,0033	
Pomer rizík** (95 % IS)	0,806 (0,697; 0,931)	

NO = nemožno odhadnúť

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Pomer rizík < 1 v prospech abiraterón-acetátu

Obrázok 5: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou, záverečná analýza



AA = abiraterón-acetát

Okrem pozorovaných zlepšení celkového prežívania a rPFS, sa prínos liečby abiraterón-acetátom v porovnaní s placebom preukázal vo všetkých meraniach sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti nasledovne:

Čas do progresie PSA na základe kritérií PCWG2: Medián času do progresie PSA bol 11,1 mesiacov u pacientov dostávajúcich abiraterón-acetát a 5,6 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,488; 95 % IS: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas do progresie PSA bol pri liečbe abiraterón-acetátom približne dvojnásobný (HR = 0,488). Podiel pacientov s potvrdenou odpoveďou PSA bol vyšší v skupine s abiraterón-acetátom ako v skupine s placebom (62 % oproti 24 %; $p < 0,0001$). U pacientov s merateľným ochorením mäkkých tkanív bol pri liečbe abiraterón-acetátom pozorovaný výrazne väčší počet úplných a čiastočných odpovedí nádorov.

Čas do použitia opiátov na rakovinovú bolesť: Medián času do použitia opiátov na bolesť súvisiacu s karcinómom prostaty bol v čase záverečnej analýzy 33,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich

abiraterón-acetát a 23,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,721; 95 % IS: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Čas do začatia cytotoxickej chemoterapie: Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie bol 25,2 mesiacov u pacientov dostávajúcich abiraterón-acetát a 16,8 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,580; 95 % IS: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Čas do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 stupeň: Medián času do zhoršenia výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 bod bol 12,3 mesiacov u pacientov dostávajúcich abiraterón-acetát a 10,9 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,821; 95 % IS: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Nasledujúce koncové ukazovatele štúdie preukázali štatisticky významnú výhodu v prospech liečby abiraterón-acetátom:

Objektívna odpoveď: Objektívna odpoveď bola definovaná ako podiel pacientov s merateľným ochorením, ktorí dosiahli úplnú alebo čiastočnú odpoveď podľa kritérií RECIST (za cieľovú léziu sa považovala lymfatická uzlina s východiskovou veľkosťou ≥ 2 cm). Podiel pacientov s merateľným ochorením na začiatku liečby, ktorí dosiahli objektívnu odpoveď, bol 36 % v skupine s abiraterón-acetátom a 16 % v skupine s placebom ($p < 0,0001$).

Bolesť: Liečba abiraterón-acetátom výrazne znížila riziko progresie priemernej intenzity bolesti o 18 % v porovnaní s placebom ($p = 0,0490$). Medián času do progresie bol 26,7 mesiacov v skupine s abiraterón-acetátom a 18,4 mesiacov v skupine s placebom.

Čas do zhoršenia vo FACT-P (celkové skóre): Liečba abiraterón-acetátom znížila riziko zhoršenia FACT-P (celkové skóre) o 22 % v porovnaní s placebom ($p = 0,0028$). Medián času do zhoršenia vo FACT-P (celkové skóre) bol 12,7 mesiacov v skupine s abiraterón-acetátom a 8,3 mesiacov v skupine s placebom.

Štúdia 301 (pacienti, ktorí predtým dostávali chemoterapiu)

Do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí predtým dostávali docetaxel. U pacientov sa nevyžadovala progresia ochorenia pri docetaxeli, pretože toxicita vyplývajúca z tejto chemoterapie mohla viesť k prerušeniu liečby. Pacienti pokračovali v užívaní liečby v štúdiu až do progresie PSA (potvrdená 25 % zvýšením nad pacientovu východiskovú/najnižšiu hodnotu) spolu s rádiografickou progresiou definovanou v protokole a symptomatickou alebo klinickou progresiou. Pacienti, ktorí boli predtým liečení na karcinóm prostaty ketokonazolom, boli vylúčení z tejto štúdie. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie.

Medián veku zaradených pacientov bol 69 rokov (rozsah 39 – 95). Počet pacientov liečených abiraterón-acetátom podľa rasy bol kaukazská rasa 737 (93,2 %), čierna rasa 28 (3,5 %), ázijská rasa 11 (1,4 %) a iné 14 (1,8 %). Jedenásť percent zaradených pacientov malo hodnotu skóre výkonnostného stavu ECOG 2; 70 % malo rádiografický dôkaz progresie ochorenia s progresiou PSA alebo bez nej; 70 % v minulosti absolvovalo jednu cytotoxickú chemoterapiu a 30 % absolvovalo dve takéto chemoterapie. Metastázy v pečeni boli prítomné u 11 % pacientov liečených abiraterón-acetátom.

V plánovanej analýze uskutočnenej po tom, ako sa zaznamenalo 552 úmrtí, sa zistilo, že zomrelo 42 % (333 zo 797) pacientov liečených abiraterón-acetátom v porovnaní s 55 % (219 z 398) pacientov, ktorí dostávali placebo. Bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie mediánu celkového prežívania u pacientov liečených abiraterón-acetátom (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Celkové prežívanie pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

Abiraterón-acetát (N = 797)	Placebo (N = 398)
--------------------------------	----------------------

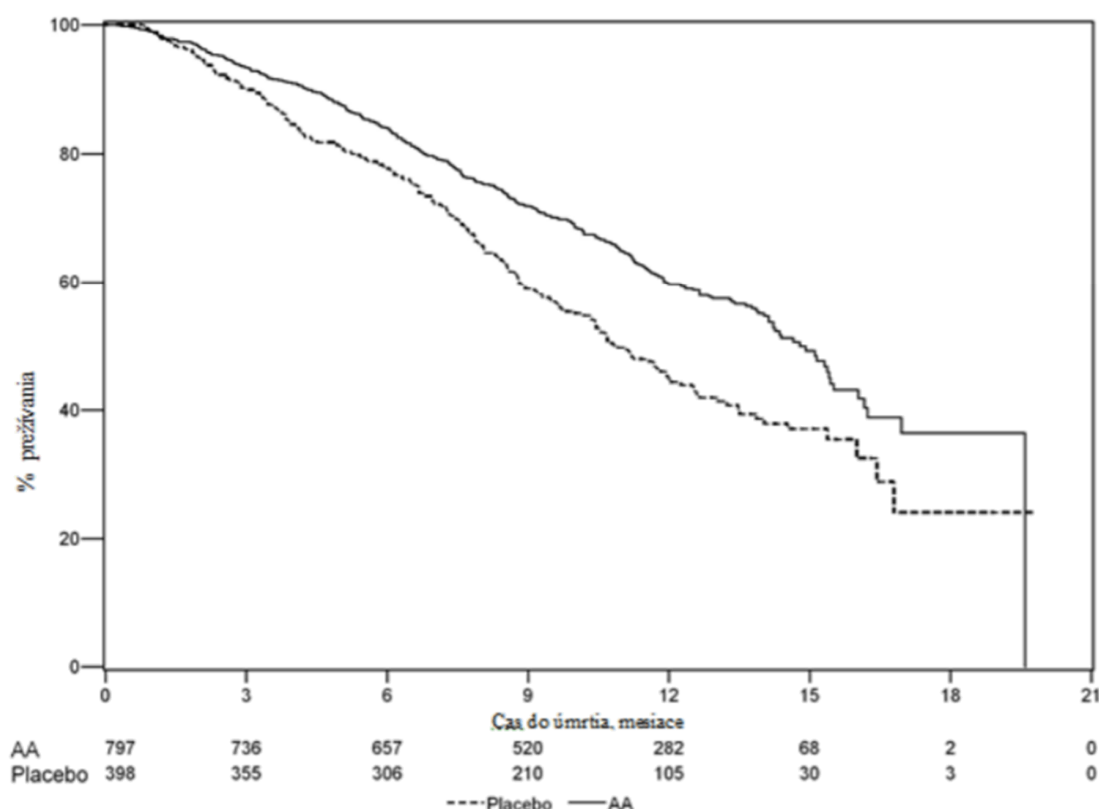
Primárna analýza prežívania		
Úmrtia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián prežívania (mesiace)	14,8	10,9
(95 % IS)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Pomer rizík (95 % IS) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizovaná analýza prežívania		
Úmrtia (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medián prežívania (mesiace)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
(95 % IS)		
Pomer rizík (95 % IS) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnostného stavu ECOG (0 - 1 vs. 2), skóre bolesti (absentujúca vs. prítomná), počtu predtým absolvovaných chemoterapií (1 vs. 2) a typu progresie ochorenia (iba PSA vs. rádiografická).

^b Pomer rizík je odvodený zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Pomer rizík < 1 v prospech abiraterón-acetátu

Vo všetkých časových bodoch hodnotenia po niekoľkých úvodných mesiacoch liečby zostal nažive vyšší podiel pacientov liečených abiraterón-acetátom v porovnaní s podielom pacientov liečených placebom (pozri obrázok 6).

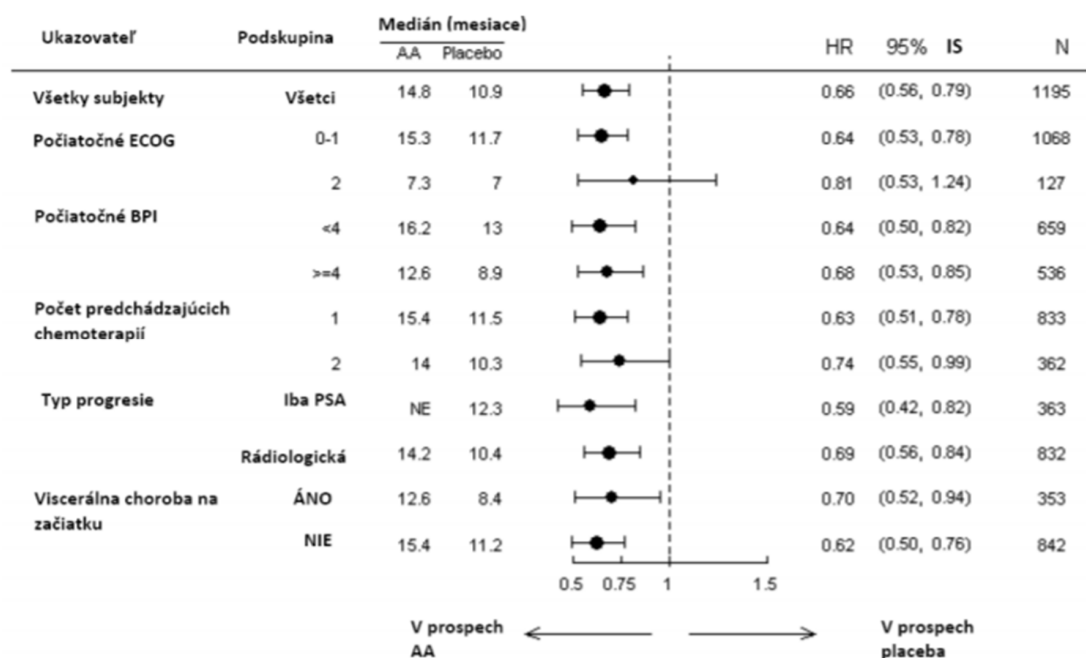
Obrázok 6: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou



AA = abiraterón-acetát

Analýza prežívania u podskupín poukázala na konzistentný prínos v prežívaní pri liečbe abiraterón-acetátom (pozri obrázok 7).

Obrázok 7: Celkové prežívanie podľa podskupín: pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti



AA = abiraterón-acetát; BPI = dotazníková metóda hodnotenia bolesti (z angl. Brief Pain Inventory); IS = interval spoľahlivosti; ECOG = skóre výkonnostného stavu podľa Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = pomer rizík; NE = nehodnotiteľné (z angl. not evaluable)

Navyše k pozorovanému zlepšeniu v celkovom prežívaní všetky sekundárne koncové ukazovatele štúdie poukazovali v prospech abiraterón-acetátu a boli štatisticky významné po upravení pre viacnásobné testovanie, a to:

U pacientov, liečených abiraterón-acetátom sa potvrdila významne vyššia celková miera odpovede PSA (definované ako ≥ 50 % pokles oproti východiskovému stavu) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, 38 % oproti 10 %, $p < 0,0001$.

Medián času do progresie PSA bol 10,2 mesiaca u pacientov liečených abiraterón-acetátom a 6,6 mesiaca u pacientov, ktorí dostávali placebo (HR = 0,580; 95 % IS: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medián prežívania bez rádiografickej progresie ochorenia bol 5,6 mesiaca u pacientov liečených abiraterón-acetátom a 3,6 mesiacov u pacientov, ktorí dostávali placebo (HR = 0,673; 95 % IS: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bolesť

Podiel pacientov so zmiernením bolesti bol štatisticky významne vyšší v skupine s abiraterónom než v skupine s placebom (44 % oproti 27 %, $p = 0,0002$). Pacient so zmiernením bolesti bol definovaný ako ten, ktorý pocítil najmenej 30 % pokles oproti východiskovému stavu v skóre intenzity najhoršej bolesti BPI-SF počas posledných 24 hodín bez akéhokoľvek zvýšenia skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe idúcich hodnoteniach v intervale štyroch týždňov. Jedine pacienti s východiskovým skóre bolesti ≥ 4 a najmenej jedným skóre bolesti po vstupe do štúdie podliehali analýze (N = 512) z hľadiska zmiernenia bolesti.

Progresia bolesti sa zaznamenala u nižšieho podielu pacientov liečených abiraterón-acetátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, a to v 6. (22 % oproti 28 %), 12. (30 % oproti 38 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 46 %). Progresia bolesti bola definovaná ako zvýšenie oproti východiskovému stavu ≥ 30 % v skóre intenzity najhoršej bolesti BPI-SF počas predchádzajúcich 24 hodín bez poklesu skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, alebo ako ≥ 30 % zvýšenie skóre použitia analgetík pozorované pri dvoch po sebe nasledujúcich

návštevách. Čas do progresie bolesti pri 25. percentile bol 7,4 mesiaca v skupine s abiraterónom oproti 4,7 mesiaca v skupine s placebom.

Udalosti súvisiace so skeletom

Udalosti súvisiace so skeletom boli zaznamenané u nižšieho podielu pacientov v skupine s abiraterónom v porovnaní so skupinou s placebom v 6. mesiaci (18 % oproti 28 %), 12. mesiaci (30 % oproti 40 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 40 %). Čas do prvej udalosti súvisiacej so skeletom pri 25. percentile v skupine s abiraterónom bol dvojnásobný oproti času v kontrolnej skupine – 9,9 mesiaca oproti 4,9 mesiaca. Udalosť súvisiaca so skeletom bola definovaná ako patologická zlomenina, kompresia miechy, paliatívna rádioterapia kosti alebo chirurgický zákrok na kosti.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim abiraterón-acetát vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre pokročilú rakovinu prostaty. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní abiraterón-acetátu sa farmakokinetika abiraterónu a abiraterón-acetátu skúmala u zdravých jedincov, pacientov s metastatickým pokročilým karcinómom prostaty a u jedincov bez karcinómu s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Abiraterón-acetát sa rýchlo konvertuje v podmienkach *in vivo* na abiraterón, inhibítor biosyntézy androgénov (pozri časť 5.1).

Absorpcia

Po perorálnom podaní abiraterón-acetátu nalačno je čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie abiraterónu v plazme približne 2 hodiny.

Podanie abiraterón-acetátu s jedlom, v porovnaní s podaním nalačno, vedie až k 10-násobnému [AUC] a až k 17-násobnému [C_{max}] zvýšeniu priemernej systémovej expozície abiraterónu, v závislosti od obsahu tuku v jedle. Ak vezmeme do úvahy bežnú rozmanitosť obsahu a zloženia jedla, potom užívanie abiraterón-acetátu spolu s jedlom má potenciál viesť k vysoko variabilným expozíciám. Z tohto dôvodu sa Abiraterón Krka nesmie užívať spolu s jedlom. Abiraterón Krka tablety sa musia užívať v jednej dávke, jedenkrát denne, nalačno. Abiraterón Krka sa musí užiť minimálne dve hodiny po jedle a jedlo sa nesmie jesť minimálne jednu hodinu po užití Abiraterónu Krka. Tablety sa musia prehltnúť celé a zapíť vodou (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny ^{14}C -abiraterónu v ľudskej plazme je 99,8 %. Zdanlivý distribučný objem je približne 5 630 l, čo poukazuje na to, že abiraterón sa extenzívne distribuuje do periférnych tkanív.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní ^{14}C -abiraterón-acetátu vo forme kapsúl sa abiraterón-acetát hydrolyzuje na abiraterón, ktorý sa následne metabolizuje, vrátane sulfatácie, hydroxylácie a oxidácie prevažne v pečeni. Väčšina cirkulujúcej rádioaktivity (približne 92 %) sa zistila vo forme metabolitov abiraterónu. Spomedzi 15 detekovateľných metabolitov sú 2 hlavné metabolity – abiraterón-sulfát a abiraterón-N-oxid-sulfát; každý z nich predstavuje približne 43 % celkovej rádioaktivity.

Eliminácia

Priemerný biologický polčas abiraterónu v plazme je približne 15 hodín podľa údajov získaných od zdravých jedincov. Po perorálnom podaní ^{14}C -abiraterón-acetátu v dávke 1 000 mg sa približne 88 % rádioaktívnej dávky zistilo v stolici a približne 5 % v moči. Hlavné zložky prítomné v stolici sú nezmenený abiraterón-acetát a abiraterón (približne 55 % a 22 % podanej dávky, v uvedenom poradí).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika abiraterón-acetátu sa skúmala u jedincov s už existujúcou miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B, v uvedenom poradí) ako aj u

zdravých jedincov v kontrolnej skupine. Systémová expozícia abiraterónu po jednorazovej perorálnej dávke 1 000 mg sa zvýšila približne o 11 % u jedincov s ľahkým o 260 % u jedincov so stredne ťažkou už existujúcou poruchou funkcie pečene. Priemerný biologický polčas abiraterónu sa predlžuje na približne 18 hodín u jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene a na približne 19 hodín u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

V ďalšej štúdii sa farmakokinetika abiraterónu skúmala u jedincov s už existujúcou ťažkou (n = 8) poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) a u 8 zdravých kontrolných jedincov s normálnou funkciou pečene. AUC abiraterónu sa zvýšila o približne 600 % a frakcia voľného lieku sa zvýšila o 80 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s už existujúcou miernou poruchou funkcie pečene. Použitie abiraterón-acetátu sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos jasne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 4.4). Abiraterón-acetát sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

U pacientov, u ktorých sa rozvinie počas liečby hepatotoxicita, môže byť potrebné pozastaviť liečbu alebo upraviť dávkovanie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika abiraterón-acetátu sa porovnávala u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek so stabilným rozvrhom hemodialýzy oproti zodpovedajúcej kontrolnej skupine jedincov s normálnou funkciou obličiek. Systémová expozícia abiraterónu sa po jednorazovej perorálnej dávke 1 000 mg u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek liečených dialýzou nezvýšila. Podávanie pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane ťažkého poškodenia, si nevyžaduje zníženie dávkovania (pozri časť 4.2). Nie sú však klinické skúsenosti u pacientov s karcinómom prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách toxicity na zvieratách boli výrazne znížené hladiny cirkulujúceho testosterónu. V dôsledku toho boli zaznamenané znížené hmotnosti orgánov a morfológické a/alebo histopatologické zmeny reprodukčných orgánov a adrenálnych, podmozgových a prsných žliaz. Všetky zmeny vykazovali úplnú alebo čiastočnú reverzibilitu. Zmeny reprodukčných orgánov a orgánov citlivých na androgén sú konzistentné s farmakológiou abiraterónu. Všetky hormonálne zmeny súvisiace s liečbou zanikli alebo sa javili ako ustupujúce po 4-týždňovom období rekonvalescencie.

V štúdiách fertility u samcov i samíc potkanov abiraterón-acetát znižoval fertilitu, tento účinok bol úplne reverzibilný 4 až 16 týždňov po ukončení podávania abiraterón-acetátu.

V štúdii vývojovej toxicity u potkanov abiraterón-acetát ovplyvňoval graviditu, vrátane zníženej fetálnej hmotnosti a prežívania. Boli pozorované vplyvy na vonkajšie pohlavné orgány, aj keď abiraterón-acetát nebol teratogénny.

V týchto štúdiách fertility a vývojovej toxicity vykonaných na potkanoch súviseli všetky účinky s farmakologickou aktivitou abiraterónu.

Okrem zmien na reprodukčných orgánoch, pozorovaných vo všetkých štúdiách toxicity na zvieratách, predklinické údaje založené na konvenčných farmakologických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V 6-mesačnej štúdii s transgénymi (Tg.rasH2) myšami nebol abiraterón-acetát karcinogénny. V 24-mesačnej štúdii karcinogenity na potkanoch zvyšoval abiraterón-acetát incidenciu novotvarov z intersticiálnych buniek semenníkov. Tento nález sa považuje za súvisiaci s farmakologickou aktivitou abiraterónu a je špecifický pre potkany. Abiraterón-acetát nebol karcinogénny u samíc potkanov.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Liečivo abiraterón predstavuje environmentálne riziko pre vodné prostredie, a to najmä pre ryby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
hypromelóza (E464)
laurylsíran sodný
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal:

makrogol
polyvinylalkohol
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PE/PVDC//Papier/Alu): 56, 60 filmom obalených tabliet, v škatuľke.
Blister (PVC/PE/PVDC//Papier/Alu), kalendárne balenie: 56 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na základe mechanizmu účinku môže tento liek poškodiť vyvíjajúci sa plod; preto ženy, ktoré sú gravidné alebo môžu byť gravidné, s ním nesmú zaobchádzať bez ochrany, napr. bez rukavíc.

Nepoužitý liek alebo odpad musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56 filmom obalených tabliet: EU/1/21/1553/001

60 filmom obalených tabliet: EU/1/21/1553/002

56 filmom obalených tabliet (kalendárne balenie): EU/1/21/1553/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júna 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Abiraterón Krka 500 mg filmom obalené tablety

abiraterón-acetát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg abiraterón-acetátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

56 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Abiraterón Krka užite minimálne dve hodiny po jedle a nesmiete jesť minimálne jednu hodinu po užití Abiraterónu Krka.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Ženy, ktoré sú alebo môžu byť tehotné, nesmú zaobchádzať s Abiraterónom Krka bez rukavíc.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1553/001 56 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1553/002 60 filmom obalených tabliet

EU/1/21/1553/003 56 filmom obalených tabliet (kalendárne balenie)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Abiraterón Krka 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Abiraterón Krka 500 mg **filmom obalených** tabliet

abiraterón-acetát

2. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Kalendárne balenie

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Abiraterón Krka 500 mg filmom obalené tablety abiraterón-acetát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Abiraterón Krka a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Abiraterón Krka
3. Ako užívať Abiraterón Krka
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Abiraterón Krka
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Abiraterón Krka a na čo sa používa

Abiraterón Krka obsahuje liečivo, ktoré sa volá abiraterón-acetát. Používa sa u dospelých mužov na liečbu rakoviny prostaty, ktorá sa šíri do ďalších častí tela. Abiraterón Krka zastavuje vo vašom tele tvorbu testosterónu, čo môže spomaliť rast rakoviny prostaty.

Ked' je Abiraterón Krka predpísaný na skoré štádium ochorenia, ktoré ešte odpovedá na hormonálnu liečbu, používa sa s liečbou znižujúcou hladinu testosterónu (androgén-deprivačná terapia).

Ked' budete užívať tento liek, lekár vám predpíše aj ďalší liek, ktorý sa volá prednizón alebo prednizolón. Je to preto, aby sa zmenšilo riziko vzniku vysokého krvného tlaku, prívet'kého množstva vody v organizme (zadržiavanie tekutín) alebo zníženej hladiny chemického prvku nazývaného draslík v krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Abiraterón Krka

Neužívajte Abiraterón Krka

- ak ste alergický na abiraterón-acetát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste žena, hlavne ak ste tehotná. Abiraterón Krka je určený len na použitie u mužov.
- ak máte ťažké poškodenie pečene.
- v kombinácii s Ra-223 (ktorý sa používa na liečbu rakoviny prostaty).

Neužívajte tento liek, ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Abiraterón Krka, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak vám povedali, že máte vysoký krvný tlak, zlyhávanie srdca alebo nízku hladinu draslíka v krvi (nízka hladina draslíka v krvi môže zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu).

- ak máte iné ťažkosti so srdcom alebo krvnými cievami.
- ak máte nepravidelnú alebo rýchlu srdcovú frekvenciu.
- ak ste dýchavičný.
- ak ste rýchlo pribrali.
- ak vám opúchajú chodidlá, členky alebo nohy.
- ak ste v minulosti užívali liečivo ketokonazol na rakovinu prostaty.
- ohľadom potreby užívať tento liek s prednizónom alebo prednizolónom.
- ohľadom možných účinkov na vaše kosti.
- ak máte vysokú hladinu cukru v krvi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak vám povedali, že máte akékoľvek poruchy srdca alebo cievne ochorenia, vrátane porúch srdcového rytmu (arytmia) alebo užívate lieky na tieto ochorenia.

Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete zožltnutie kože alebo očí, stmavnutie moču alebo ak máte závažnú nevoľnosť alebo vracanie, pretože tieto môžu byť prejavmi alebo príznakmi problémov pečene. Zriedkavo sa môže vyskytnúť zlyhanie funkcie pečene (nazývané akútne zlyhanie pečene), ktoré môže viesť k úmrtiu.

Môže sa objaviť pokles počtu červených krviniek, zníženie sexuálnej túžby (libido), svalová slabosť a/alebo bolesť svalov.

Abiraterón Krka sa nesmie podávať spolu s Ra-223 kvôli možnému zvýšeniu rizika kostných zlomenín alebo smrti.

Ak máte v pláne užívať Ra-223 po liečbe Abiraterónom Krka a prednizónom/prednizolónom, musíte čakať 5 dní pred začatím liečby s Ra-223.

Ak si nie ste istý, či sa vás niečo z vyššie uvedeného týka, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať tento liek.

Krvné testy

Abiraterón Krka môže mať vplyv na pečeň, pričom možno nepocítite nijaké príznaky. Kým budete užívať tento liek, lekár vám bude pravidelne kontrolovať krvný obraz, aby odhalil akýkoľvek vplyv na pečeň.

Deti a dospelí

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospelých. Ak dieťa alebo dospelý náhodne užije Abiraterón Krka, ihneď choďte do nemocnice a zoberte so sebou písomnú informáciu pre používateľa, aby ste ju mohli ukázať lekárovi na pohotovosti.

Iné lieky a Abiraterón Krka

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete akýkoľvek liek.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to dôležité, pretože Abiraterón Krka môže zvyšovať účinky niektorých liekov, vrátane liekov na srdce, sedatív, niektorých liekov na cukrovku, rastlinných liekov (napr. ľubovník bodkovaný) a iných. Váš lekár môže zmeniť dávku týchto liekov. Niektoré lieky tiež môžu zvyšovať alebo znižovať účinky Abiraterónu Krka. Môže to viesť k vedľajším účinkom alebo spôsobiť, že Abiraterón Krka nebude fungovať ako by mal.

Androgén-deprivačná terapia môže zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky

- používané na liečbu porúch srdcového rytmu (napr. chinidín, prokaínamid, amiodarón a sotalol);

- o ktorých je známe, že zvyšujú riziko porúch srdcového rytmu [napr. metadón (užívaný na úľavu od bolesti a ako súčasť odvykacej liečby), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotiká (užívané na liečbu závažných duševných porúch)].

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z týchto liekov.

Abiraterón Krka a jedlo

- Tento liek sa nesmie užívať spolu s jedlom (pozri časť 3. „Užívanie tohto lieku“).
- Užívanie Abiraterónu Krka spolu s jedlom môže vyvolávať vedľajšie účinky.

Tehotenstvo a dojčenie

Abiraterón Krka sa u žien nepoužíva.

- Tento liek môže uškodiť nenarodenému dieťaťu, ak ho užijú ženy, ktoré sú tehotné.
- Ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu byť tehotné, musia mať rukavice pri dotyku alebo zaobchádzaní s Abiraterónom Krka.
- Ak pohlavne žijete so ženou, ktorá môže otehotnieť, používajte kondóm a ďalšiu účinnú metódu na zabránenie otehotnenia.
- Ak pohlavne žijete s tehotnou ženou, používajte kondóm, aby ste chránili nenarodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že tento liek ovplyvní schopnosť viesť vozidlá a používať akékoľvek nástroje či obsluhovať stroje.

Abiraterón Krka obsahuje laktózu a sodík

Tento liek obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke z dvoch tabliet, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Abiraterón Krka

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku treba užiť

Odporúčaná dávka je 1 000 mg (dve tablety) raz denne.

Užívanie tohto lieku

- Tento liek užívajte cez ústa.
- **Neužívajte Abiraterón Krka spolu s jedlom.** Užívanie Abiraterónu Krka s jedlom môže spôsobiť, že telo absorbuje viac lieku ako je potrebné a to môže spôsobiť vedľajšie účinky.
- Užívajte Abiraterón Krka tablety v jednej dávke, jedenkrát denne, nalačno. Abiraterón Krka sa musí užívať minimálne dve hodiny po jedle a nesmiete jesť minimálne jednu hodinu po užití Abiraterónu Krka (pozri časť 2. „Abiraterón Krka a jedlo“).
- Tablety prehltajte celé a zapite vodou.
- Tablety nerozlamujte.
- Abiraterón Krka sa užíva spolu s liekom, ktorý sa volá prednizón alebo prednizolón. Prednizón alebo prednizolón užívajte presne tak, ako vám povedal lekár.
- Musíte užívať prednizón alebo prednizolón každý deň, kým užívate Abiraterón Krka.
- Množstvo prednizónu alebo prednizolónu, ktoré užívate, môže byť potrebné zmeniť v prípade naliehavého zdravotného stavu. Lekár vám oznámi, ak bude potrebné zmeniť množstvo prednizónu alebo prednizolónu, ktorý užívate. Neprestávajte užívať prednizón alebo prednizolón, pokiaľ vám tak nepovie váš lekár.

Lekár vám môže predpísať aj iné lieky, kým užívate Abiraterón Krka a prednizón alebo prednizolón.

Ak užijete viac Abiraterónu Krka, ako máte

Ak užijete viac, ako máte, ihneď sa poraďte s lekárom alebo choďte do nemocnice.

Ak zabudnete užít Abiraterón Krka

- Ak zabudnete užít Abiraterón Krka alebo prednizón či prednizolón, nasledujúci deň užite zvyčajnú dávku.
- Ak zabudnete užít Abiraterón Krka alebo prednizón či prednizolón počas obdobia dlhšieho ako jeden deň, bezodkladne sa poraďte s lekárom.

Ak prestanete užívať Abiraterón Krka

Neprestávajúte užívať Abiraterón Krka alebo prednizón či prednizolón, ak vám tak nepovedal váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Prestaňte užívať Abiraterón Krka a ihneď vyhľadajte lekára, ak si všimnete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- svalová slabosť, zášklby svalov alebo búšenie srdca (palpitácie). Môžu to byť prejavy toho, že máte nízku hladinu draslíka v krvi.

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patrí:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- tekutina v nohách alebo chodidlách,
- nízka hladina draslíka v krvi,
- zvýšené hodnoty testov funkcie pečene,
- vysoký krvný tlak,
- infekcia močových ciest,
- hnačka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vysoká hladina tukov v krvi,
- bolesť v hrudníku,
- nepravidelný srdcový rytmus (atriálna fibrilácia),
- zlyhávanie srdca,
- rýchly pulz,
- závažné infekcie nazývané sepsa,
- zlomeniny kostí,
- porucha trávenia,
- krv v moči,
- vyrážka.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- ťažkosti s nadobličkami (súvisiace s ťažkosťami so soľami a vodou),
- abnormálny srdcový rytmus (arytmia),
- svalová slabosť a/alebo bolesť svalov.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- podráždenie pľúc (nazývané tiež alergická alveolitída),
- zlyhanie funkcie pečene (tiež nazývané akútne zlyhanie pečene).

Neznáme (z dostupných údajov):

- infarkt, zmeny na EKG – elektrokardiograme (predĺženie QT intervalu),
- závažné alergické reakcie s ťažkosťami pri prehltaní alebo dýchaní, opuchom tváre, pier, jazyka alebo hrdla, prípadne svrbivou vyrážkou.

U mužov, ktorí sa liečia na karcinóm prostaty, sa môže vyskytnúť úbytok kostnej hmoty. Abiraterón Krka v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom môže zvýšiť úbytok kostnej hmoty.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Abiraterón Krka

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Abiraterón Krka obsahuje

- Liečivo je abiraterón-acetát. Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg abiraterón-acetátu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), laurylsíran sodný, sodná soľ kroskarmelózy (E468), silicifikovaná mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearát horečnatý (E470b)
Filmový obal: makrogol, polyvinylalkohol, mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172)
Pozri časť 2. „Abiraterón Krka obsahuje laktózu a sodík”.

Ako vyzerá Abiraterón Krka a obsah balenia

Sivofialové až fialové, oválne, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety (tablety), približne 20 mm dlhé x 10 mm široké.

Abiraterón Krka je dostupný v škatuľkách obsahujúcich:

- 56 alebo 60 filmom obalených tabliet v blistroch,
- 56 filmom obalených tabliet v blistroch, kalendárne balenie.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobcovia

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

123 Acurae Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 590910

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: + 30 210 8009111 – 120

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>.