

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Abirateron Krka 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 253,2 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Sivo-vijolične do vijolične, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, dolge približno 20 mm in široke približno 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abirateron Krka je indicirano za uporabo skupaj s prednizonom ali prednizolonom:

- za zdravljenje na novo diagnosticiranega hormonsko občutljivega metastatskega raka prostate z visokim tveganjem (mHSPC – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – Androgen Deprivation Therapy) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate (mCRPC – Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje mCRPC pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo lahko predpiše zdravnik specialist ustreznega področja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1.000 mg (dve 500 mg tableti) v enem odmerku na dan, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte "Način uporabe" v nadaljevanju). Jemanje tablet s hrano poveča sistemske izpostavljenosti abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Odmerek prednizona ali prednizolona

mHSPC: zdravilo Abirateron Krka se jemlje skupaj s 5 mg prednizona ali prednizolona na dan.
mCRPC: zdravilo Abirateron Krka se jemlje skupaj z 10 mg prednizona ali prednizolona na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medikamentozno kastracijo z analogi gonadorelina (luteinizirajoči hormon sproščujočega hormona, LHRH).

Priporočeno spremljanje

Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec. Krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu in zastajanje tekočine je treba spremljati enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4). Bolnike s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje je treba spremljati v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z zdravilom Abirateron Krka, je treba razmisliti o vzdrževanju koncentracije kalija $\geq 4,0$ mmol/l. Pri bolnikih s stopnjo toksičnosti ≥ 3 , vključno s hipertenzijo, hipokaliemijo, edemom in drugimi nemineralokortikoidnimi toksičnostmi, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti primerno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Abirateron Krka lahko ponovno uvedemo, ko se simptomi toksičnosti povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

V primeru izpuščenega dnevnega odmerka zdravila Abirateron Krka ali prednizona oziroma prednizolona je treba zdravljenje naslednji dan nadaljevati z običajnimi odmerki.

Hepatotoksičnost

Če med zdravljenjem pride do hepatotoksičnosti (povečanje koncentracije alaninaminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] za več kot 5-kratnik zgornje normalne vrednosti) je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4). Po normalizaciji izvidov jetrnih testov na vrednosti, ki jih je bolnik imel pred začetkom zdravljenja, lahko zdravljenje ponovno uvedemo z zmanjšanim odmerkom 500 mg (dve tableti) enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba najmanj vsaka dva tedna v naslednjih treh mesecih, nato pa mesečno spremljati koncentracije serumskih aminotransferaz. Če se hepatotoksičnost ponovno pojavi pri jemanju zmanjšane odmerka 500 mg na dan, je treba zdravljenje prekiniti.

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od zgornje normalne vrednosti (ULN – upper limit of normal)) moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov (glejte poglavje 5.2). Ni kliničnih izkušenj o zdravljenju bolnikov z rakom prostate in hudo okvaro ledvic. Pri teh bolnikih svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter Child-Pugh razreda A ni treba prilagajati odmerkov.

Dokazano je, da se pri zmerni okvari jeter (Child-Pugh razreda B) po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg abirateronacetata (glejte poglavje 5.2) za približno štiri-krat poveča sistemska izpostavljenost abirateronu. O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni podatkov. Prilagoditve odmerkov se ne da napovedati. Previdnost pri oceni uporabe zdravila Abirateron Krka je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Abirateron Krka ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Abirateron Krka pri otrocih ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Abirateron Krka se jemlje peroralno.

Tablete se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Krka se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa se ne sme uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila Abirateron Krka. Tablete zdravila Abirateron Krka se mora pogoltniti cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ženske, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila Abirateron Krka sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223, je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzija, hipokaliemija, zastajanje tekočin in srčno popuščanje zaradi presežka mineralokortikoidov

Zdravilo Abirateron Krka lahko povzroča hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.8). Do tega pride zaradi zvišanja koncentracij mineralokortikoidov, kar je posledica zaviranja CYP17 (glejte poglavje 5.1). Sočasna uporaba kortikosteroidov zavira delovanje adenokortikotropnega hormona (ACTH), kar zmanjšuje pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko osnovno bolezen poslabšajo zvišan krvni tlak, hipokaliemija (npr. bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide) ali zastajanje tekočin (npr. pri bolnikih s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo in pri bolnikih s hudo ledvično okvaro).

Pri uporabi zdravila Abirateron Krka pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, klinično pomembno srčno boleznijo, kot so miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem stopnje III ali IV (študija 301) ali srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association) ali vrednostjo iztisnega deleža srca < 50 % niso bili vključeni v študije faze 3 z abirateronacetatom. Bolniki z atrijsko fibrilacijo ali z drugimi srčnimi aritmijami, ki so zahtevale zdravljenje, niso bili vključeni v študiji 3011 in 302. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction) < 50 % ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV (študija 301) ali s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji NYHA niso dokazali varnosti uporabe zdravila Abirateron Krka (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščenja, nenadzorovane hipertenzije ali srčni dogodki kot je ishemična bolezen srca) je treba pred začetkom zdravljenja oceniti srčno funkcijo (ehokardiogram). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Abirateron Krka je treba zdraviti srčno popuščanje in optimizirati srčno funkcijo. Urediti in spremljati je treba hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin. V prvih treh mesecih zdravljenja je treba na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec, spremljati krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu, zastajanje tekočin (pridobivanje telesne mase, periferni edem) ter druge znake in simptome kongestivnega srčnega popuščenja in odpravljati nepravilnosti. Pri bolnikih s hipokaliemijo, povezano z abirateronom, so poročali o podaljšanju intervala QT. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije (glejte poglavje 4.2) je treba srčno funkcijo oceniti, uvesti ustrezno zdravljenje in preučiti možnost prekinitve tega zdravljenja.

Hepatotoksičnost in okvara jeter

V nadzorovanih kliničnih študijah je prihajalo do izrazitih zvišanj koncentracij jetrnih encimov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje ali spremeniti odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.8). Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba najprej izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato pa prve tri mesece zdravljenja vsaka dva tedna in pozneje enkrat na mesec. Če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti koncentracijo aminotransferaz v serumu. Če kadarkoli pride do zvišanja koncentracij ALT ali AST nad 5-kratno ULN, je treba zdravljenje takoj prekiniti in skrbno spremljati delovanje jeter. Zdravljenje je mogoče ponovno uvesti, šele ko se vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na bolnikove izhodiščne vrednosti, ter z nižjim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od ULN), moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

Bolniki z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom niso bili vključeni v klinične študije, zato ni podatkov, ki bi podpirali uporabo zdravila Abirateron Krka pri tej populaciji.

Podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni. Previdnost pri oceni uporabe zdravila Abirateron Krka je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Abirateron Krka ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o akutni odpovedi jeter in fulminantnem hepatitisu, v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

Pri ukinitvi prednizona oziroma prednizolona je potrebna previdnost, bolnika pa je treba opazovati glede razvoja adrenokortikalne insuficience. Če bolnik po ukinitvi kortikosteroidov še jemlje zdravilo Abirateron Krka, ga je treba opazovati glede simptomov, ki jih povzroča presežek mineralokortikoidov (glejte zgoraj).

Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov.

Kostna gostota

Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila Abirateron Krka v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča.

Predhodna uporaba ketokonazola

Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje.

Hiperglikemija

Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo, zato je treba pri sladkornih bolnikih redno meriti koncentracijo glukoze v krvi.

Hipoglikemija

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli pioglitazon ali repaglinid, so po odmerjanju abirateronacetata skupaj s prednizonom oziroma prednizolonom poročali o primerih hipoglikemije (glejte poglavje 4.5), zato je treba pri sladkornih bolnikih spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Sočasna uporaba kemoterapije

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe abirateronacetata in citotoksične kemoterapije nista bili ugotovljeni (glejte poglavje 5.1).

Morebitno tveganje

Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate in pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Abirateron Krka, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija.

Učinki na mišično-skeletni sistem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z abirateronacetatom, so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Do večine teh primerov je prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Bolniki so ozdraveli po ukinitvi zdravljenja z abirateronacetatom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rabdomiolizo, je potrebna previdnost.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaradi tveganja za manjšo izpostavljenost abirateronu se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Abirateron in prednizon/prednizolon v kombinaciji z Ra-223

Zdravljenje z abirateronom in prednizonom/prednizolonom v kombinaciji z Ra-223 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) zaradi povečanega tveganja za zlome in trenda za povečano umrljivost med bolniki z rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome, kar so opazili v kliničnih študijah.

Priporočljivo je, da se zdravljenja z Ra-223 ne uvede še najmanj 5 dni po zadnjem odmerjanju zdravila Abirateron Krka v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek dveh tablet, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv hrane na abirateronacetat

Jemanje zdravila skupaj s hrano bistveno poveča absorpcijo abirateronacetata. Učinkovitosti in varnosti pri jemanju skupaj s hrano niso ugotavljali. Zato se tega zdravila ne sme jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost abirateronu

V kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan, 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1.000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC abiraterona v plazmi zmanjšala za 55 %.

Med zdravljenjem se uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, fenobarbital, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) izogibajte, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja.

V posameznih kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, sočasno dajanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko abiraterona.

Možnost vpliva abiraterona na izpostavljenost drugim zdravilom

Abirateron je zaviralec jetrnih encimov za presnovo zdravil CYP2D6 in CYP2C8. V študiji učinkov abirateronacetata (skupaj s prednizonom) na enkratni odmerek dekstrometorfana (substrat CYP2D6) se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC₂₄ dekstrometorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33 %.

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistimi z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Treba je presoditi o zmanjšanju odmerka zdravila z majhno terapevtsko širino, ki ga presnavlja CYP2D6. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6, spadajo metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol (zadnje tri učinkovine se preko CYP2D6 pretvorijo v aktivne protibolečinske presnovke).

V študiji medsebojnega delovanja zdravil s CYP2C8 pri zdravih osebah se je AUC pioglitazona zvečala za 46 % in AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pri jemanju skupaj z enkratnim 1.000 mg odmerkom abirateronacetata zmanjšala za 10 %. Bolnike je treba

spremljati glede znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2C8, sodita pioglitazon in repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Pokazalo se je, da glavna presnovka abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi *in vitro* zavirata privzemni prenašalec OATP1B1 v jetrih. Posledica je lahko zvišanje koncentracije zdravil, ki se izločajo z OATP1B1. Kliničnih podatkov, ki bi potrdili medsebojno delovanje na osnovi prenašalca, ni.

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, zato je pri uporabi zdravila Abirateron Krka skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes* razreda IA (npr. kinidin, dizopramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmiki, metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki, itd. potrebna previdnost.

Sočasna uporaba s spironolaktonom

Spironolakton se veže na androgene receptorje in lahko zveča koncentracije za prostato specifičnega antigena (PSA). Sočasna uporaba z zdravilom Abirateron Krka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Podatkov o uporabi abiraterona med nosečnostjo pri ljudeh ni. Zdravilo ni namenjeno uporabi pri ženskah v rodni dobi.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so abirateron oziroma njegovi presnovki prisotni v spermi. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, mora uporabljati kondom. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, je treba poleg kondoma uporabljati še katero od drugih učinkovitih metod kontracepcije. V študijah pri živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Zdravilo Abirateron Krka ni namenjeno uporabi pri ženskah. Kontraindicirano je pri ženskah, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Zdravilo Abirateron Krka ni namenjeno uporabi pri ženskah.

Plodnost

Abirateronacetat vpliva na plodnost pri samicah in samcih podgan, vendar so njegovi učinki reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Abirateron Krka nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

V analizi neželenih učinkov združenih študij faze 3 z abirateronacetatom so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri ≥ 10 % bolnikov, periferni edem, hipokaliemija, hipertenzija, okužbe sečil ter zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze. Drugi pomembni neželeni učinki zdravila vključujejo srčne bolezni, hepatotoksičnost, zlome in alergijski alveolitis.

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča abirateron, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze 3 so pričakovane

mineralokortikoidne neželene učinke opažali pogostejše pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: hipokaliemijo pri 18 % v primerjavi z 8 %, hipertenzijo pri 22 % v primerjavi s 16 % in zastajanje tekočin (periferno edeme) pri 23 % v primerjavi s 17 %. Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat v primerjavi s placebo so hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; različica 4.0) opazili pri 6 % bolnikov z abirateronacetatom v primerjavi z 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, pri 7 % v primerjavi s 5 % bolnikov so opažali hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (različica 3.0) in zastajanje tekočine (periferno edem) 3. in 4. stopnje pri 1 % v primerjavi z 1 % bolnikov. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov zdravila

V študijah so bolnikom z napredovalim metastatskim rakom prostate, ki so prejeli enega od analogov LHRH ali so bili predhodno zdravljeni z orhidektomijo, dajali abirateronacetat v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom prednizona ali prednizolona (5 mg ali 10 mg na dan, odvisno od indikacije).

Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so navedeni po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posameznih kategorijah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila

Organski sistem	Neželeni učinki in pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti: okužba sečil pogosti: sepsa
Bolezni imunskega sistema	neznana: anafilaktične reakcije
Bolezni endokrinega sistema	občasni: adrenalna insuficienca
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti: hipokaliemija pogosti: hipertrigliceridemija
Srčne bolezni	pogosti: srčno popuščanje,* angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija občasni: druge aritmije neznana: miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti: hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki: alergijski alveolitis ^a
Bolezni prebavil	pogosti: dispepsija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti: zvišana koncentracija alaninaminotransferaze in/ali zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze ^b redki: fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosti: izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni: miopatija, rabdomioliza
Bolezni sečil	pogosti: hematurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: periferno edem
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti: zlomi**

* Srčno popuščanje vključuje tudi kongestivno popuščanje srca, disfunkcijo levega prekata in zmanjšan iztisni delež.

** Zlomi vključujejo osteoporozo in vse vrste zlomov, razen patoloških zlomov.

^a Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.

^b Zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze vključuje zvečanje koncentracije ALT, AST in motnje v delovanju jeter.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so se pojavili naslednji neželeni učinki 3. stopnje po CTCAE (različica 4.0): hipokaliemija pri 5 %; okužba sečil pri 2 %, zvišanje koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze pri 4 %, hipertenzija pri 6 %, zlomi pri 2 %, periferni edemi, srčno popuščanje in atrijska fibrilacija pri 1 %. Pri manj kot 1 % bolnikov je prišlo do hipertrigliceridemije in angine pectoris 3. stopnje po CTCAE (različica 4.0). Do okužbe sečil zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze, hipokaliemije, srčnega popuščanja, atrijske fibrilacije in zlomov 4. stopnje po CTCAE (različica 4.0) je prišlo pri manj kot 1 % bolnikov.

Večjo incidenco hipertenzije in hipokaliemije so opažali pri populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011). V populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) so o hipertenziji poročali pri 36,7 % bolnikov v primerjavi z 11,8 % bolnikov v študiji 301 in 20,2 % bolnikov v študiji 302. Hipokaliemijo so opažali pri 20,4 % populacije hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) v primerjavi z 19,2 % bolnikov v študiji 301 in 14,9 % bolnikov v študiji 302.

Incidenca in resnost neželenih učinkov je bila večja v podskupini bolnikov z začetnim splošnim stanjem zmogljivosti ECOG2 in pri starejših bolnikih (≥ 75 let).

Opis izbranih neželenih učinkov

Kardiovaskularni učinki

V tri študije faze 3 niso vključili bolnikov z neurejeno hipertenzijo ali s klinično pomembno srčno boleznijo, kot je miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo ali z nestabilno angino pectoris ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po klasifikaciji NYHA (študija 301) oziroma s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) in bolnikov z iztisnim deležem < 50 %. Vsi vključeni bolniki (tako tisti, ki so prejeli zdravilo, kot tisti, ki so prejeli placebo) so bili sočasno zdravljeni z androgeno deprivacijo, večinoma z uporabo analogov gonadorelina, kar je bilo povezano s sladkorno boleznijo, z miokardnim infarktom, s cerebrovaskularnimi zapleti in z nenadno srčno smrtjo. Incidenca kardiovaskularnih neželenih učinkov v študijah faze 3 pri bolnikih, ki so jemali abirateronacetat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je takšna: atrijska fibrilacija 2,6 % proti 2,0 %, tahikardija 1,9 % proti 1,0 %, angina pectoris 1,7 % proti 0,8 %, srčno popuščanje 0,7 % proti 0,2 % in aritmija 0,7 % proti 0,5 %.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so poročali o hepatotoksičnosti z zvečanimi koncentracijami ALT, AST in celokupnega bilirubina. Skupaj so v kliničnih študijah faze 3 o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvišanje koncentracije ALT ali AST na > 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali zvišanje koncentracije bilirubina na $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) poročali pri približno 6 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, večinoma v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja. V študiji 3011 so hepatotoksičnost 3. ali 4. stopnje opažali pri 8,4 % bolnikov, ki so se zdravili z abirateronom. Zaradi hepatotoksičnosti je zdravljenje z abirateronom prekinilo 10 bolnikov; pri dveh bolnikih se je pojavila hepatotoksičnost 2. stopnje, pri šestih bolnikih hepatotoksičnost 3. stopnje in pri dveh bolnikih hepatotoksičnost 4. stopnje. Noben bolnik pa v študiji 3011 ni umrl zaradi hepatotoksičnosti. V kliničnih študijah faze 3 je bila verjetnost za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije večja pri bolnikih, katerih vrednosti ALT ali AST so bile zvišane že v izhodišču, kakor pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti. Ko je pri bolnikih prišlo do zvišanja koncentracije bodisi ALT bodisi AST na > 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali do zvišanja koncentracije bilirubina na > 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so zdravljenje z abirateronacetatom začasno ali dokončno prekinili. V dveh primerih je prišlo do izrazitega zvišanja vrednosti testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4). Pri teh dveh bolnikih, ki sta imela v izhodišču normalno jetrno funkcijo, je prišlo do zvišanja koncentracije ALT oziroma AST na 15 do 40-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in do zvišanja koncentracije bilirubina na 2 do 6-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Po prekinitvi zdravljenja so se vrednosti testov jetrne

funkcije pri obeh bolnikih normalizirale in eden od obeh bolnikov se je spet začel zdraviti brez ponovnega zvišanja vrednosti navedenih parametrov. V študiji 302 so pri 35 (6,5 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat opazili 3. ali 4. stopnjo zvišanja koncentracij ALT ali AST. Zvišanje koncentracij aminotransferaze je izzvenelo pri vseh, razen pri 3 bolnikih (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvišanjem koncentracije AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku abirateronacetata). V kliničnih študijah faze 3 so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvišanja koncentracije ALT in AST ali zaradi motnje v delovanju jeter poročali pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O smrtnih primerih zaradi hepatotoksičnosti niso poročali.

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hepatotoksičnost manjše, saj v študije niso vključili bolnikov z že obstoječim hepatitisom ali izrazito patološkimi izvidi jetrne funkcije. V študijo 3011 niso vključili bolnikov z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na > 2,5-kratniku zgornje normalne vrednosti, bilirubina na > 1,5-kratniku zgornje normalne vrednosti ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter, bolnikov z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi okvare jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na \geq 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih brez jetrnih metastaz oziroma na > 5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih s prisotnimi metastazami na jetrih. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi metastazami na jetrih; izključili so bolnike z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na \geq 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti. Na patološke vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po znižanju testov jetrne funkcije na bolnikove izhodišne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolnikov z zvišanjem koncentracije ALT ali AST na > 20-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti niso začeli ponovno zdraviti. Varnost ponovnega zdravljenja pri takih bolnikih ni znana. Mehanizem toksičnega delovanja na jetra ni pojasnjen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem abiraterona pri ljudeh so omejene.

Specifičnega antidota ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba jemanje prekiniti in uvesti splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem bolnika glede pojavljanja aritmij, hipokaliemije in znakov in simptomov zastajanja tekočin. Preveriti je treba tudi jetrno funkcijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje, drugi hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, oznaka ATC: L02BX03.

Mehanizem delovanja

Abirateronacetat se *in vivo* pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov oziroma natančneje selektivno zavira encim 17 α -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17). Ta encim nastaja v tkivu mod, nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstenedion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s

hidroksilacijo na mestu 17 α in s cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča tudi povečano tvorbo mineralokortikoidov v nadledvičnih žlezah (glejte poglavje 4.4).

Karcinom prostate, občutljiv za androgene, se odziva na zdravljenje, ki znižuje ravni androgenov. Zdravljenje z androgeno deprivacijo, kot je zdravljenje z analogi gonadorelina (LHRH) ali z orhidektomijo, zmanjša nastajanje androgenov v modih, ne vpliva pa na nastajanje androgenov v nadledvičnih žlezah ali v tumorju. Zdravljenje z abirateronacetatom ob sočasni uporabi analogov gonadorelina (ali skupaj z orhidektomijo) zniža koncentracijo testosterona v serumu na (s komercialnimi testi) nemerljive vrednosti.

Farmakodinamični učinki

Abirateronacetat znižuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. Biološki označevalec pri bolnikih z rakom prostate je PSA. V študiji faze 3 je pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija s taksani ni bila uspešna, prišlo do znižanja ravni PSA za najmanj 50 % pri 38 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 10 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih kliničnih študijah faze 3 (študijah 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane (največ 3 mesece pred randomizacijo) bolnike z mHSPC z visokimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Visoki prognostični dejavniki tveganja so bili izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja; (1) ocena po Gleasonu ≥ 8 ; (2) prisotnost 3 ali več lezij posnetku okostja; (3) prisotnost merljivih visceralnih metastaz (brez prisotnosti bolezni v bezgavkah). V aktivni skupini so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonisti LHRH ali orhidektomija) prejeli 1.000 mg abirateronacetata skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako za abirateronacetat kot za prednizon. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se že zdravili z docetakselom. Bolniki so prejeli katerega od analogov LHRH ali pa so jih predhodno zdravili z orhidektomijo. Bolniki v skupini z aktivnim zdravljenjem so prejeli abirateronacetat v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z nizkimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in nizke odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

Spremembe koncentracije PSA v serumu vsaka zase ne napovedujejo vedno kliničnih koristi za bolnika. Zato so v vseh študijah priporočali, da bolnik prejema študijsko zdravljenje, dokler ne izpolni za vsako študijo v nadaljevanju opisanih prekinitvenih kriterijev.

Spirolakton v nobeni od študij ni bil dovoljen, ker se veže na androgene receptorje in zato lahko zveča koncentracije PSA.

Študija 3011 (bolniki z na novo diagnosticiranim mHSPC z visokim tveganjem)

V študiji 3011 (n = 1.199) je bila mediana starost vključenih bolnikov 67 let. Število bolnikov, zdravljenih z abirateronacetatom glede na raso je bilo: 832 (69,4 %) belcev, 246 (20,5 %) Azijcev, 25 (2,1 %) črncev ali afroameričanov, 80 (6,7 %) bolnikov drugih ras, 13 (1,1 %) neznanih/ni bilo poročano in 3 (0,3 %) severnoameriški indijanci ali staroselci z Aljaske. Ocena stanja zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 ali 1 za 97 % bolnikov. Izključili so bolnike z znanimi možganskimi metastazami, nenadzorovano hipertenzijo, pomembnimi boleznimi srca ali srčnim popuščanjem razreda II do IV po klasifikaciji NYHA. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s farmakoterapijo, radioterapijo ali so imeli operativni poseg zaradi metastatskega raka prostate so bili izključeni, z izjemo bolnikov, ki so bili zdravljeni z ADT največ 3 mesece ali tistih z 1 paliativnim radiacijskim zdravljenjem ali kirurškim zdravljenjem simptomov zaradi metastaz. Sočasni primarni cilji učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS – Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS radiographic Progression-Free Survival). Mediana izhodiščna ocena bolečine po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine (BPI-SF – Brief Pain Inventory Short Form) je

bila 2,0 tako v skupini z zdravilom kot s placebom. Poleg sočasnih primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili tudi čas do z okostjem povezanih dogodkov, čas do naslednjega zdravljenja raka prostate, čas do uvedbe kemoterapije, čas do napredovanja bolečine in čas do napredovanja koncentracij PSA. Z zdravljenjem so nadaljevali do napredovanja bolezni, odpovedjo privolitve sodelovanja, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

Radiološko potrjeno preživetje brez bolezni so ocenili s časom od randomizacije do pojava radiološko napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka. Radiološko napredovanje je vključevalo napredovanje glede na posnetek okostja (po prilagojenih kriterijih PCWG2) ali napredovanje lezij mehkih tkiv ocenjenih z računalniško tomografijo (CT – Computer Tomography) ali magnetno resonanco (MRI – Magnetic Resonance Imaging) (po merilih RECIST 1.1)

Med zdravljenimi skupinami so opažali so pomembno razliko v rPFS (glejte preglednico 2 in sliko 1).

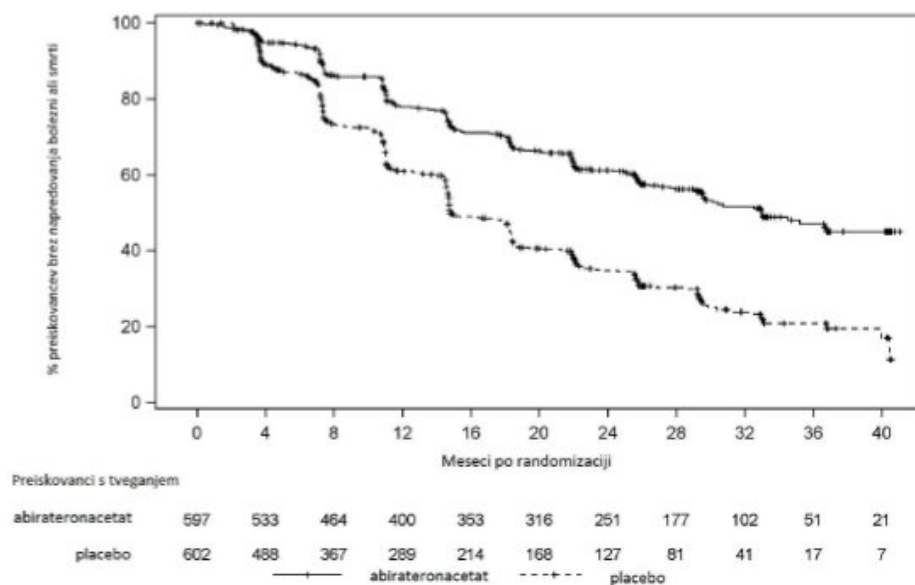
Preglednica 2: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni – stratificirana analiza; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat population) (študija PCR3011)

	AA-P	placebo
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Krnenje	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Čas do dogodka (mesece)		
Mediana (95 % IZ)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Razpon	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Opomba: + = krnjeno opažanje, NE = ocena ni mogoča (not estimable). Za določanje rPFS se uporablja radiološko napredovanje in smrt. AA-P = preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

- a Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene zmogljivosti po lestvici ECOG PS (0–1 ali 2) in glede na visceralne lezije (prisotne ali odsotne).
- b Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011).



Opažali so statistično značilno izboljšanje v OS in 34 % zmanjšanje tveganja za smrt v prid skupine, ki je prejela AA-P skupaj z ADT, kot v skupini, ki je prejela placebo in ADT (HR = 0,66; 95 % IZ: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (glejte preglednico 3 in sliko 2).

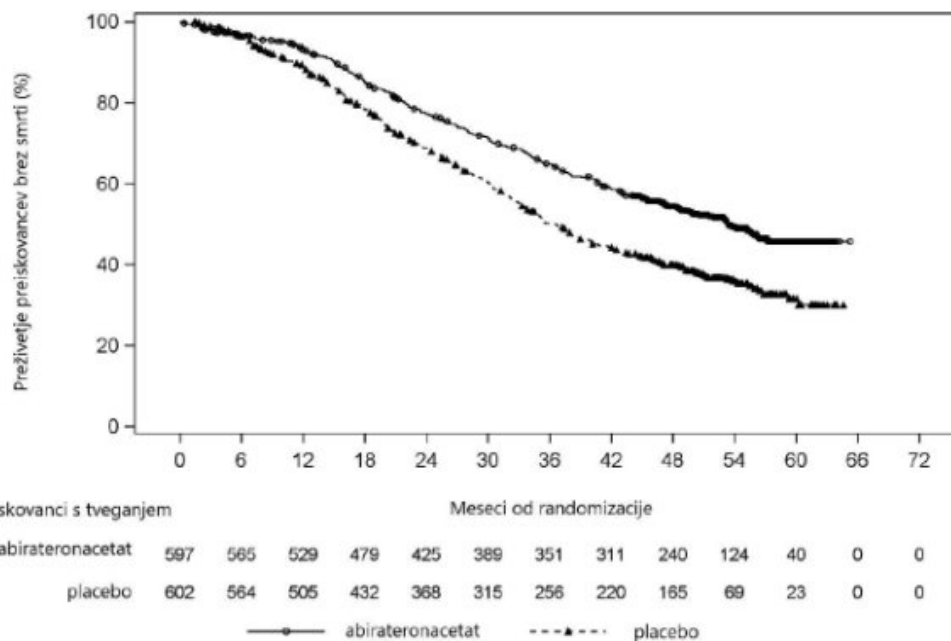
Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z abirateronacetatom ali placebom v študiji PCR3011 (populacija bolnikov z namenom zdravljenja)

Celokupno preživetje	abirateronacetat in prednizon (n = 597)	placebo (n = 602)
Smrti (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Mediano preživetje (mesece)	53,3	36,5
(95 % IZ)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = ocena ni mogoča (not estimable)

¹ Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost abirateronacetata skupaj s prednizonom.

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (v analizi študije PCR3011)



Rezultati analize podskupin dosledno kažejo v prid zdravljenja z abirateronacetatom. Učinek zdravljenja AA-P na rPFS in OS v predhodno določenih podskupinah je bil ugoden in skladen s celokupno študijsko populacijo, razen v podskupini z oceno ECOG 2, kjer trenda izboljšanja niso opazili, majhen vzorec (n = 40) pa omejuje kakršne koli pomembne zaključke.

Poleg opaženega izboljšana celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave sekundarnih ciljev govorile v korist uporabe abirateronacetata v primerjavi s placebom.

Študija 302 (bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije)

V študijo so vključili bolnike, ki še niso prejeli kemoterapije in niso imeli simptomov ali so imeli blage simptome, in bolnike, pri katerih kemoterapija še ni bila klinično indicirana. Rezultat 0–1 najhujša bolečina v zadnjih 24 urah po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine (BPI-SF) je bil ocenjen kot brez simptomov in rezultat 2–3 kot z blagimi simptomi.

V študiji 302 (n = 1.088) je bila mediana starost bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronacetatom vključenih 520 (95,4 %) belcev, 15 (2,8 %) črncev, 4 (0,7 %) Azijcev in 6 (1,1 %) bolnikov drugih ras. Šestinsedemdeset odstotkov vključenih bolnikov v obeh krakih je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doseglo oceno 0 in 24 % oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50 % bolnikov, 31 % bolnikov je imelo kostne metastaze, metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19 % bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali samo v bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Dodatni primarni cilji opazovanja so bili celokupno preživetje in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do ≥ 1 po lestvici ECOG in čas do napredovanja koncentracij PSA po kriterijih Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje.

Zdravljenje so lahko prekinili tudi v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni. Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS – Radiographic Progression Free Survival) so ocenili z zaporednimi slikovnimi preiskavami po kriterijih PCWG2 (pri kostnih lezijah) in

prilagojenih kriteriji za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) pri lezijah mehkega tkiva.

V načrtovani analizi radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni je prišlo do 401 dogodka radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti pri 150 (28 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 251 (46 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Med skupinami so opazili pomembne razlike v rPFS (glejte preglednico 4 in sliko 3).

Preglednica 4: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo

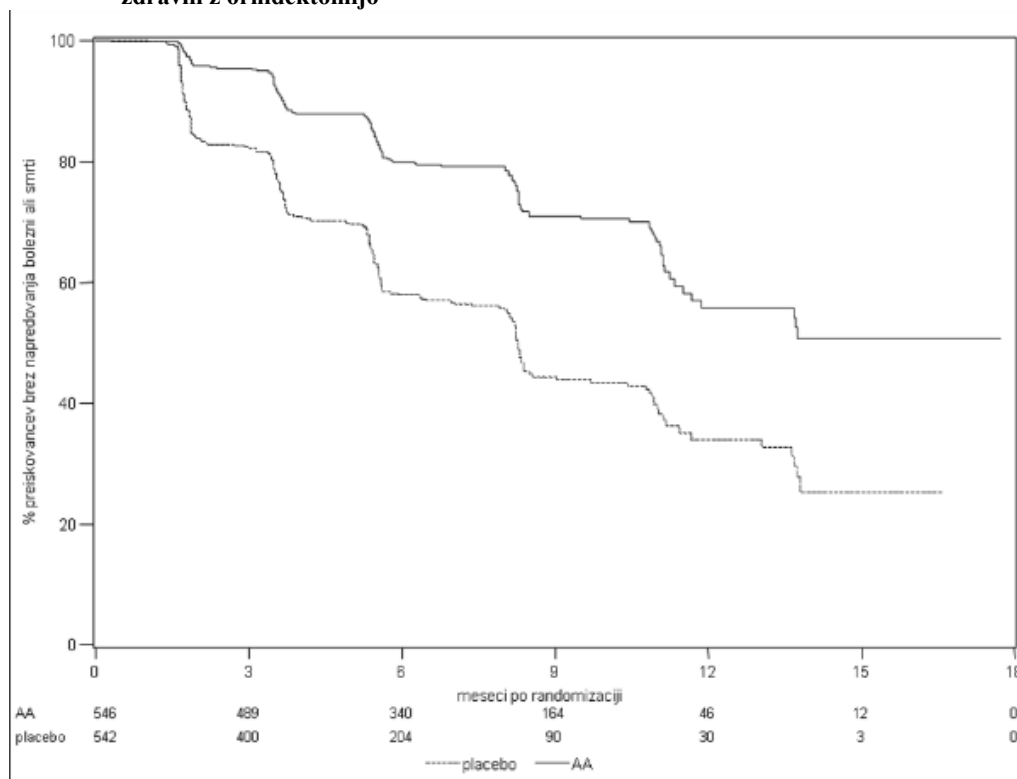
	abirateronacetat (n = 546)	placebo (n = 542)
preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediano rPFS v mesecih	ni doseženo	8,3
(95 % IZ)	(11.66; NE)	(8.12; 8.54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ni ocenjeno (not estimated)

* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost abirateronacetata.

Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo



AA = abirateronacetat

Podatke o preiskovancih so še naprej zbirali do datuma druge vmesne analize celokupnega preživetja. V preglednici 5 in na sliki 4 je kot nadaljevanje analize senzitivnosti predstavljena ocena rPFS raziskovalca.

Šeststosedem (607) preiskovancev je imelo radiološko potrjeno napredovanje bolezni ali umrlo: od tega jih je bilo 271 (50 %) v skupini, ki je prejela abirateronacetat, in 336 (62 %) v skupini, ki je prejela placebo. Zdravljenje z abirateronacetatom je v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za radiološko potrjeno napredovanje bolezni ali smrt za 47 % (HR = 0,530; 95 % IZ: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Mediano rPFS je bilo v skupini, ki je prejela abirateronacetat, 16,5 meseca in v skupini, ki je prejela placebo, 8,3 meseca.

Preglednica 5: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja – ocena raziskovalca)

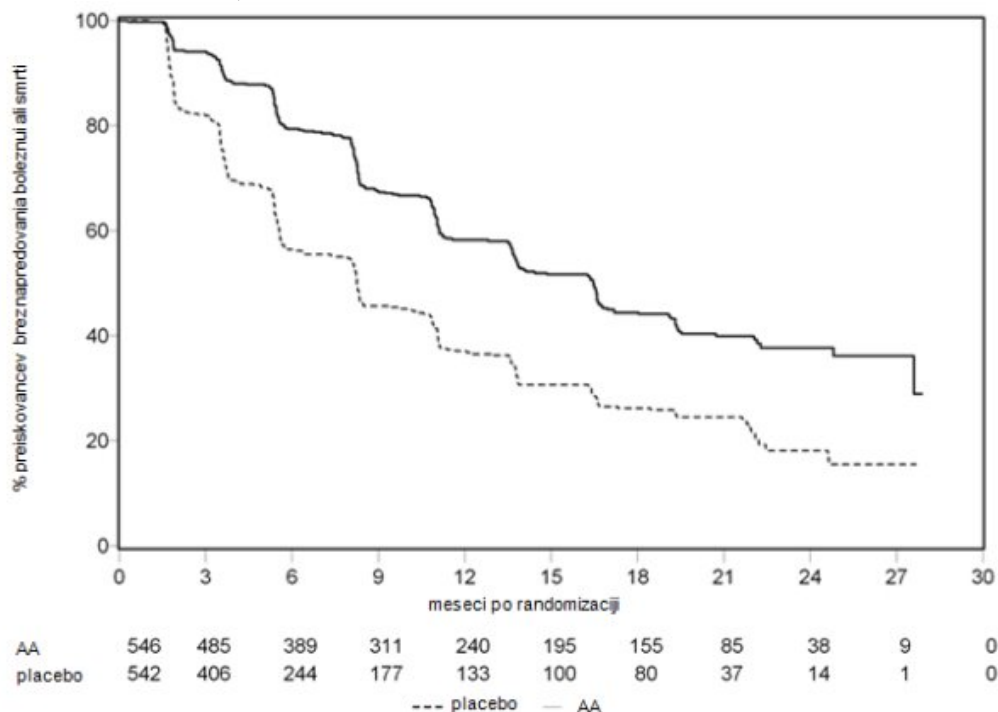
	abirateronacetat (n = 546)	placebo (n = 542)
Preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	271 (50 %)	336 (62 %)
Mediano rPFS v mesecih (95 % IZ)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)

Vrednost p*	< 0,0001
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,530 (0,451; 0,623)

* vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1)

** razmerje tveganja < 1 kaže prednost abirateronacetata

Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja – ocena raziskovalca)



AA = abirateronacetat

Načrtovana vmesna analiza (IA) celokupnega preživetja (OS – overall survival) je bila izvedena po smrti 333 bolnikov. Podatke o študiji so razkrili na podlagi razsežnosti opaženih kliničnih koristi, bolnikom v skupini, ki je prejela placebo, pa ponudili zdravljenje z abirateronacetatom. Celokupno preživetje je bilo daljše pri abirateronacetatu kot pri placebo, s 25 % zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,752; 95 % IZ: [0,606; 0,934], p = 0,0097), vendar celokupno preživetje na tej točki še ni bilo doseženo in vmesna analiza ni izpolnila vnaprej določene ustavitvene meje za statistično značilnost (glejte preglednico 6). Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje.

Načrtovana končna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena po smrti 741 bolnikov (mediani čas spremljanja bolnikov 49 mesecev). Umrlo je 65 % (354 od 546) bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom in 71 % (387 od 542) bolnikov, ki so prejeli placebo. Statistično značilna korist glede celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli abirateron, je bila dokazana z 19,4 % zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,806; 95 % IZ: [0,697; 0,931], p = 0,0033) in podaljšanjem medianega celokupnega preživetja za 4,4 meseca (abirateronacetat 34,7 meseca, placebo 30,3 meseca) (glejte preglednico 6 in sliko 5). Podaljšanje preživetja je bilo dokazano kljub temu, da je 44 % bolnikov iz kontrolne skupine (placebo) v nadaljevanju zdravljenja prejelo abirateronacetat.

Preglednica 6: Študija 302: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo

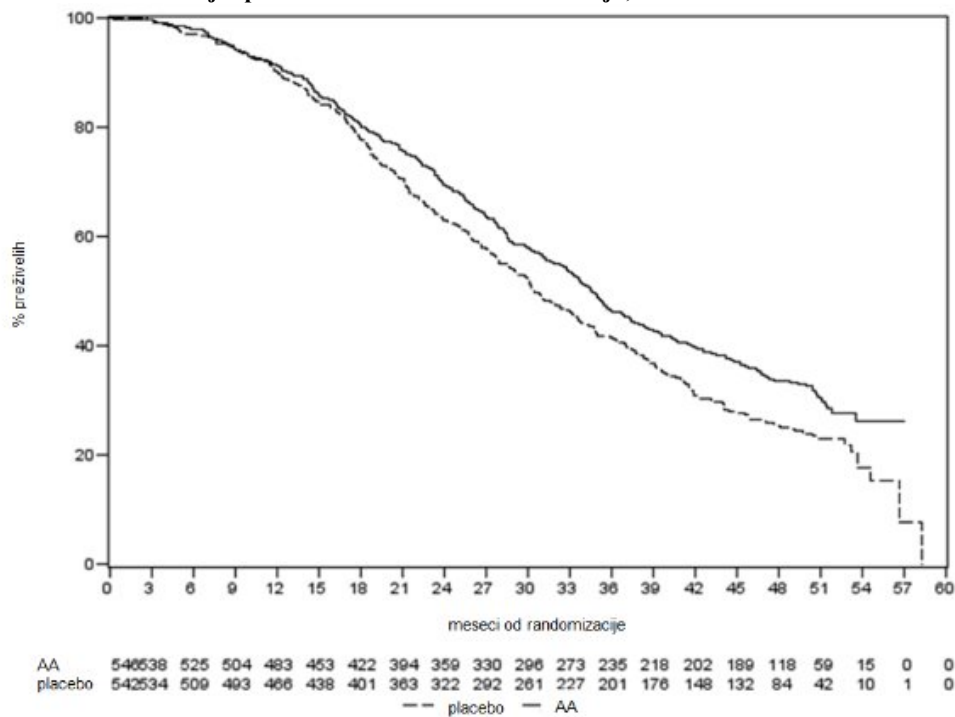
	abirateronacetat (n = 546)	placebo (n = 542)
Vmesna analiza preživetja		
Število smrti (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	ni doseženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Vrednosti p*	0,0097	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,752 (0,606; 0,934)	
Končna analiza preživetja		
Smrti (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediano celokupno preživetje v mesecih (95 % IZ)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Vrednost p*	0,0033	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ni ocenjeno (not estimated).

* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost abirateronacetata.

Slika 5: Kaplan Meierjevi krivulji preživetja bolnikov ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo; končna analiza



AA = abirateronacetat

Poleg opaznega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih ciljnih opazovanja govorile v prid uporabe abirateronacetata v primerjavi s placebom:

Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zviševanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 11,1 meseca in pri bolnikih, ki so

prejemali placebo, 5,6 meseca (HR = 0,488; 95 % IZ: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas do zviševanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z abirateronacetatom približno podvojil (HR = 0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela abirateron, kot pri skupini, ki je prejela placebo (62 % proti 24 %; $p < 0,0001$). Pri preiskovancih z znaki boleznih mehkih tkiv, ki so prejeli abirateronacetat, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odgovorov na tumor.

Čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu: mediani čas do uporabe opioidov za bolečino pri raku prostate je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 33,4 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 23,4 meseca (HR = 0,721; 95 % IZ: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Čas do uvedbe citotoksične kemoterapije: mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat 25,2 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 16,8 meseca (HR = 0,580; 95 % IZ: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do ≥ 1 po lestvici ECOG: mediani čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do ≥ 1 po lestvici ECOG je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat 12,3 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo 10,9 meseca (HR = 0,821; 95 % IZ: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Naslednji cilji opazovanja so pokazali statistično značilno prednost uporabe abirateronacetata:

Objektivni odgovor na zdravljenje: Objektivni odgovor na zdravljenje je bil definiran kot delež preiskovancev z znanimi boleznimi, ki so dosegli popolni ali delni odgovor na podlagi meril RECIST (izhodiščna mejna velikost bezgavke ≥ 2 cm). Delež preiskovancev z znanimi boleznimi na začetku zdravljenja in objektivnim odgovorom na zdravljenje je bil pri skupini, ki je prejela abirateron, 36 % in pri skupini, ki je prejela placebo, 16 % ($p < 0,0001$).

Bolečina: Zdravljenje z abirateronacetatom pomembno zmanjša tveganje za napredovanje jakosti povprečne bolečine za 18 % v skupini, ki je prejela abirateron, v primerjavi s placebom ($p = 0,0490$). Mediani čas do napredovanja je bil 26,7 meseca v skupini, ki je prejela abirateron, in 18,4 meseca v skupini, ki je prejela placebo.

Čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena): Zdravljenje z abirateronacetatom zmanjša tveganje za poslabšanje v FACT-P (skupna ocena) za 22 % v primerjavi s placebom ($p = 0,0028$). Mediani čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena) je bil v skupini, ki je prejela abirateron, 12,7 meseca in v skupini, ki je prejela placebo, 8,3 meseca.

Študija 301 (bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo)

V študijo 301 so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli docetaksel. Bolniki med zdravljenjem z docetakselom niso nujno kazali vidnih znakov napredovanja bolezni, ker je lahko že sama toksičnost te kemoterapije vodila v prekinitve zdravljenja. Bolniki so prejeli študijsko zdravljenje dokler se je koncentracija PSA zviševala (potrjeno zvišanje za 25 % od izhodiščne/najnižje vrednosti pri bolniku), pri tem pa je šlo hkrati za radiološko potrjeno in simptomatsko ali klinično napredovanje bolezni. Bolnikov, pri katerih so pred tem rak prostate zdravili s ketokonazolom, niso vključili v študijo. Primarni cilj opazovanja je bilo celokupno preživetje.

Mediana starost vključenih bolnikov je bila 69 let (razpon 39–95). Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronacetatom vključenih 737 (93,2 %) belcev, 28 (3,5 %) črncev, 11 (1,4 %) Azijcev in 14 (1,8 %) bolnikov drugih ras. Enajst odstotkov vključenih bolnikov je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG doseglo oceno 2; pri 70 % je bilo napredovanje bolezni radiološko potrjeno skupaj z zviševanjem vrednosti PSA ali brez njega; 70 % bolnikov je predhodno prejelo po eno citotoksično kemoterapijo, 30 % pa po dve. Med bolniki, ki so prejeli abirateronacetat, jih je imelo 11 % jetrne metastaze.

Po rezultatih načrtovane analize, ki so jo izvedli po tem, ko je umrlo 552 bolnikov, je med tistimi, ki so prejeli abirateronacetat, umrlo 42 % bolnikov (333 od 797) v primerjavi s 55 % bolnikov, ki so

prejemali placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte preglednico 7).

Preglednica 7: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo

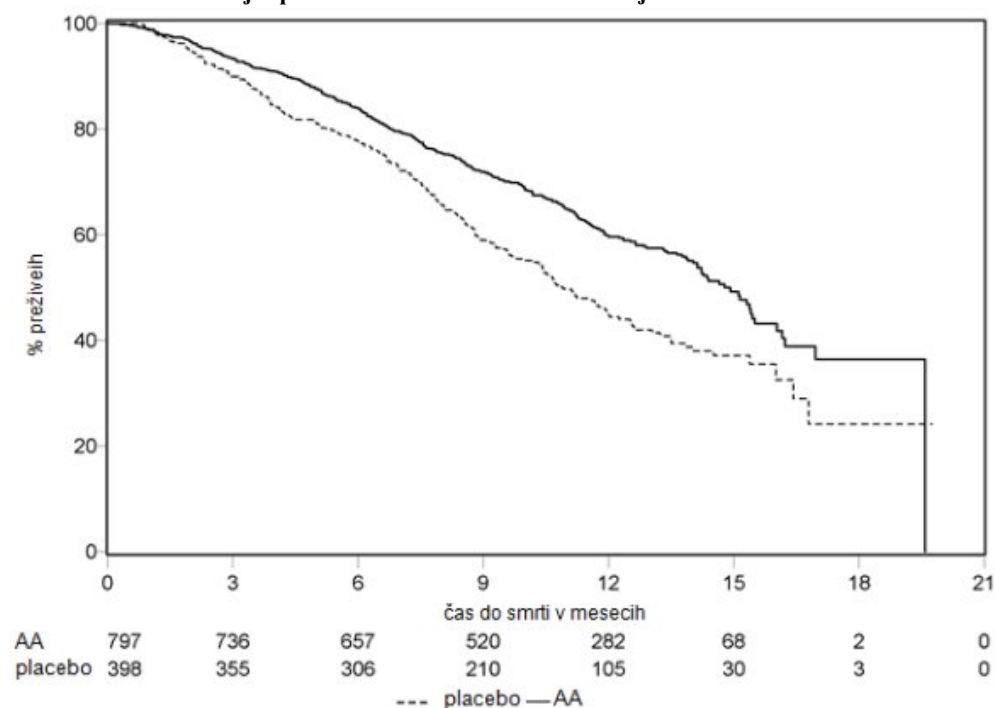
	abirateronacetat (n = 797)	placebo (n = 398)
Primarna analiza preživetja		
Število smrti (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % IZ) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Dodatna analiza preživetja		
Število smrti (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) (0–1 ali 2), oceno bolečine (prisotna ali odsotna), število predhodnih vrst zdravljenja (1 ali 2) in tipa napredovanja bolezni (samo PSA ali radiološki).

^b Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost abirateronacetata.

V vseh primerih opazovanja po prvih nekaj mesecih zdravljenja je bil delež preživelih med bolniki, ki so prejeli abirateronacetat, večji kot med bolniki, ki so prejeli placebo (glejte sliko 6).

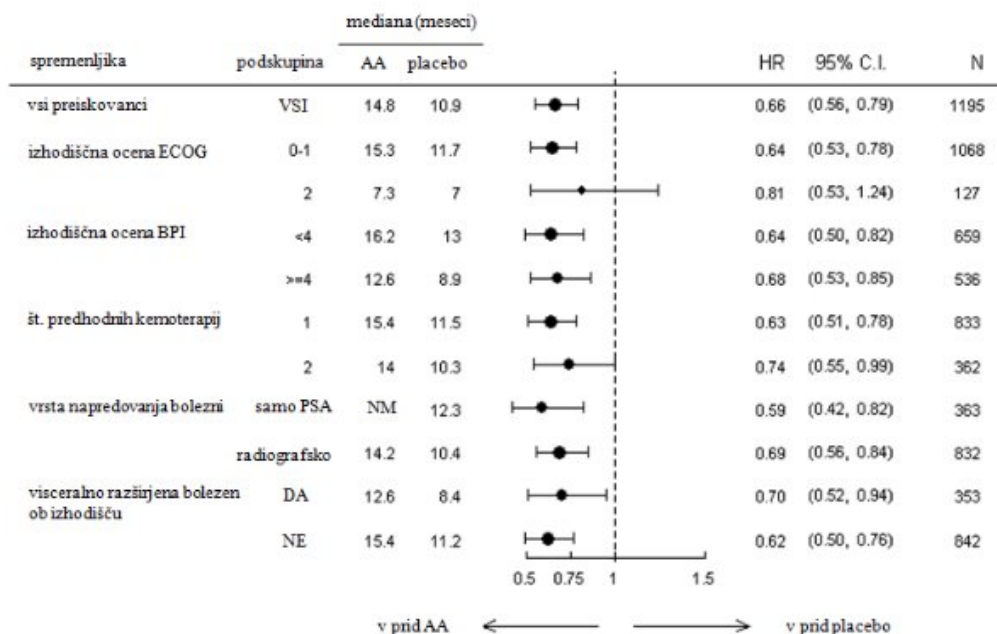
Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter agonisti LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo



AA = abirateronacetat

Rezultati analize preživetja po podskupinah dosledno kažejo boljše preživetje pri zdravljenju z abirateronacetatom (glejte sliko 7).

Slika 7: Celokupno preživetje po podskupinah: razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja



AA = abirateronacetat; BPI (Brief Pain Inventory) = bolečinska lestvica; IZ = interval zaupanja; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = lestvica ocenjevanja stanja zmogljivosti; HR = razmerje tveganja (hazard ratio); NM = nemerljivo

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so vse primerjave pri sekundarnih ciljnih opazovanja govorile v prid uporabe abirateronacetata, razlike pa so bile po prilagajanju na multipla testiranja statistično značilne, in sicer:

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bil delež tistih z odzivom vrednosti celokupnega PSA (opredeljenim z znižanjem za $\geq 50\%$ od izhodiščne vrednosti PSA) bistveno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: 38% v primerjavi z 10% , $p < 0,0001$.

Mediani čas do zviševanja koncentracije PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 10,2 meseca v primerjavi s 6,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (HR = 0,580; 95 % IZ: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediani čas preživetja do radiološko potrjenega napredovanja bolezni je pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, znašal 5,6 meseca v primerjavi s 3,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (HR = 0,673; 95 % IZ: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bolečina

Delež bolnikov, ki so jim paliativno lajšali bolečino, je bil statistično značilno večji v skupini z abirateronom kot v skupini s placebom (44% v primerjavi s 27% , $p = 0,0002$). Bolnik z odzivom na paliativno lajšanje bolečine je bil opredeljen kot bolnik z najmanj 30-odstotnim znižanjem ocene bolečine v zadnjih 24 urah (po skrajšanem vprašalniku BPI-SF) v primerjavi z izhodiščno oceno in brez zvišanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih v razmiku 4 tednov. Analizirali so samo podatke bolnikov z izhodiščno oceno bolečine ≥ 4 , pri čemer so v analizo poleg izhodiščne vključili še najmanj eno poznejšo oceno bolečine ($n = 512$) za presojo paliativnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bil delež tistih z napredovanjem bolečine manjši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in sicer po 6 mesecih (22 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (30 % v primerjavi z 38 %) in po 18 mesecih (35 % v primerjavi s 46 %). Napredovanje bolečine je bilo opredeljeno kot zvečanje za ≥ 30 % od izhodiščne vrednosti ocene najhujše bolečine v zadnjih 24 urah po vprašalniku BPI-SF in brez znižanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih, ali pa kot zvišanje za ≥ 30 % ocene porabe analgetikov med dvema zaporednima obiskoma. Vrednost 25. percentile časa do napredovanja bolečine je bila v skupini z abirateronom 7,4 meseca v primerjavi s 4,7 meseca v skupini s placebom.

Z okostjem povezani dogodki

V skupini z abirateronom je prišlo do z okostjem povezanih dogodkov pri manjšem deležu bolnikov kot v skupini s placebom, in sicer po 6 mesecih (pri 18 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (pri 30 % v primerjavi s 40 %) in po 18 mesecih (pri 35 % v primerjavi s 40 %). Vrednost 25. percentile časa do prvega z okostjem povezanega dogodka je bila v skupini z abirateronom dvakrat višja kot v kontrolni skupini, in sicer 9,9 meseca v primerjavi s 4,9 meseca. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot patološki zlom, kompresija hrbtenjače, paliativno obsevanje kosti ali kirurški poseg na kosteh.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje abirateronacetat, za vse podskupine pediatrične populacije za napredovalega raka prostate. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti abiraterona in abirateronacetata po vnosu abirateronacetata so preučevali pri zdravih osebah, pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate in pri osebah brez raka, a z okvaro jeter ali ledvic. Abirateronacetat se *in vivo* hitro pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov (glejte poglavje 5.1).

Absorpcija

Po peroralnem vnosu abirateronacetata na tešče doseže koncentracija abiraterona v plazmi najvišjo vrednost v približno 2 urah.

Vnos abirateronacetata skupaj s hrano povzroči do 10-krat [AUC] in do 17-krat [C_{max}] večjo povprečno sistemsko izpostavljenost abirateronu v primerjavi z vnosom na tešče, odvisno od vsebnosti maščob v obroku. Glede na to, da se obroki med seboj običajno razlikujejo po vsebnosti in sestavi, bi lahko pri jemanju abirateronacetata skupaj z obroki prišlo do zelo različnih izpostavljenosti zdravilu, zato se zdravila Abirateron Krka ne sme jemati s hrano. Tablete zdravila Abirateron Krka se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Krka se mora vzeti vsaj dve uri po jedi, hrane pa se ne sme uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila Abirateron Krka. Tablete se mora pogoltniti cele z vodo (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri ljudeh se ^{14}C -abirateron veže na beljakovine v plazmi v 99,8 %. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 5.630 L, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

Biotransformacija

Po peroralnem vnosu ^{14}C -abirateronacetata v obliki kapsul se abirateronacetat hidrolizira v abirateron, ta pa se nato večinoma v jetrih presnavlja naprej, med drugim s sulfacijo, hidroksilacijo in z oksidacijo. Večji del radioaktivnosti v obtoku (približno 92 %) prispevajo presnovki abiraterona. Izmed 15 presnovkov, ki jih je mogoče določiti, dva glavna presnovka (abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi) prispevata večji del skupne radioaktivnosti, in sicer vsak približno 43 % skupne radioaktivnosti.

Izločanje

Po podatkih zdravih oseb je povprečni razpolovni čas abiraterona v plazmi približno 15 ur. Po peroralnem vnosu 1.000 mg ¹⁴C-abirateronacetata je v blatu mogoče prestreči približno 88 % radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5 %. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55 % oziroma 22 % vnešenega odmerka).

Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so primerjali med bolniki s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s stabilno dializno shemo, in med skladnimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila zvečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zniževati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker ni kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu večja za 11 % oziroma za 260 %. Povprečen razpolovni čas abiraterona je pri osebah z blago okvaro jeter podaljšan na približno 18 ur, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa na približno 19 ur.

V drugi študiji so farmakokinetiko abiraterona raziskovali pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter (n = 8) (Child-Pugh razreda C) in pri 8 kontrolnih zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter AUC abirateronu zvečala za približno 600 %, delež nevezane učinkovine pa se je zvečal za 80 %.

Bolnikom z obstoječo blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Previdnost pri oceni uporabe abirateronacetata je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Abirateronacetat se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Bolnikom, pri katerih pride med zdravljenjem do hepatotoksičnosti, je treba začasno prekiniti zdravljenje in prilagoditi odmerjanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah toksičnosti na živalih so opažali bistveno znižanje koncentracij testosterona v obtoku. Zato so opažali tudi zmanjšano maso ter morfološke in/ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov in adrenalnih in mlečnih žlez ter hipofize. Vse spremembe so bile v celoti ali deloma reverzibilne. Spremembe reproduktivnih in za androgene občutljivih organov so v skladu s farmakologijo abiraterona. Po 4-tedenskem obdobju brez zdravljenja so se vse z zdravljenjem povezane hormonske spremembe zmanjšale oziroma so izzvenele.

V študijah plodnosti pri samicah in samcih podgan je abirateronacetat zmanjšal plodnost, kar pa je po 4 do 16 tednih po ukinitvi izzvenelo.

V razvojnih študijah toksičnega delovanja pri podganah je abirateronacetat vplival na nosečnost, zmanjšanje telesne mase ploda in preživetje. Opazili so učinke na zunanjih spolovilih, vendar abirateronacetat ni bil teratogen.

V teh študijah plodnosti in razvojnih študijah toksičnega delovanja, ki so bile izvedene pri podganah, so bili vsi učinki povezani s farmakološkim delovanjem abiraterona.

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opažali na reproduktivnih organih, neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 6-mesečni študiji pri transgenskih (Tg.rasH2) miših abirateronacetat ni bil karcinogen. V 24-mesečni študiji karcinogenosti pri podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem abiraterona pri podganah. Abirateronacetat ni bil karcinogen pri podganjih samicah.

Ocena tveganja za okolje

Učinkovina abirateron predstavlja tveganje za vodno okolje, posebej za ribe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
natrijev lavrilsulfat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
silicirana mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

makrogol
polivinilalkohol
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC//papir/Al): 56, 60 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Pretisni omot (PVC/PE/PVDC//papir/Al), koledarsko pakiranje: 56 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zaradi svojega načina delovanja lahko to zdravilo poškoduje razvijajoči se plod. Zato ženske, ki so noseče ali bi lahko bile noseče, ne smejo rokovati z zdravilom brez ustrezne zaščite, npr. rokavic.

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

56 filmsko obloženih tablet: EU/1/21/1553/001

60 filmsko obloženih tablet: EU/1/21/1553/002

56 filmsko obloženih tablet (koledarsko pakiranje): EU/1/21/1553/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24 junij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Abirateron Krka 500 mg filmsko obložene tablete

abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

56 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo Abirateron Krka vzemite vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila Abirateron Krka.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, morajo z zdravilom Abirateron Krka rokovati v rokavicah.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1553/001 56 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1553/002 60 filmsko obloženih tablet

EU/1/21/1553/003 56 filmsko obloženih tablet (koledarsko pakiranje)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Abirateron Krka 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Abirateron Krka 500 mg filmsko obložene tablete

abirateronacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarsko pakiranje

PON

TOR

SRE

ČET

PET

SOB

NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Abirateron Krka 500 mg filmsko obložene tablete abirateronacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Abirateron Krka in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Abirateron Krka
3. Kako jemati zdravilo Abirateron Krka
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Abirateron Krka
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Abirateron Krka in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Abirateron Krka vsebuje učinkovino abirateronacetat. Uporabljamo ga pri odraslih moških za zdravljenje raka prostate, ki se je že razširil na druge dele telesa. Zdravilo Abirateron Krka preprečuje nastajanje testosterona v telesu in s tem upočasnjuje rast raka prostate.

Če vam zdravilo Abirateron Krka predpišejo za zdravljenje zgodnjega stadija bolezni, ko se še odziva na hormonsko zdravljenje, se uporablja skupaj z zdravilom, ki zmanjšuje raven testosterona (zdravljenje z deprivacijo androgenov).

Med jemanjem tega zdravila vam bo zdravnik predpisal še eno zdravilo, prednizon ali prednizolon, in sicer zato, da bi zmanjšal možnost za pojav visokega krvnega tlaka, zadrževanja prevelikih količin vode v telesu (zastajanja tekočin) ali znižanja koncentracije kalija v vašem telesu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Abirateron Krka

Ne jemljite zdravila Abirateron Krka

- Če ste alergični na abirateronacetat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste ženska, še posebej, če ste noseči. Zdravilo Abirateron Krka je namenjeno samo za uporabo pri moških.
- Če imate hude težave z jetri.
- Skupaj z Ra-223 (uporablja se za zdravljenje raka prostate).

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila. Če niste prepričani, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Abirateron Krka se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri,

- če imate visok krvni tlak, popuščanje srca ali nizko koncentracijo kalija v krvi (nizka koncentracija kalija v krvi lahko poveča verjetnost pojava motenj srčnega ritma),
- če ste kdaj imeli druge težave s srcem ali s krvnimi žilami,
- če imate nepravilen ali hiter srčni utrip,
- če ste zadihani,
- če ste hitro pridobili telesno maso,
- če imate otekla stopala, gležnje ali noge,
- če ste kdaj v preteklosti za zdravljenje raka prostate jemali zdravilo, ki ga imenujemo ketokonazol,
- o potrebnosti jemanja zdravila skupaj s prednizonom ali prednizolonom,
- o možnih učinkih zdravila na kosti,
- če imate visoke koncentracije sladkorja v krvi.

Zdravniku povejte, če imate težave s srcem ali žilami, vključno z motnjami srčnega ritma (aritmijami), ali če jemljete zdravila za ta stanja.

Zdravniku povejte, če se vam koža ali očesne beločnice rumeno obarvajo, imate temen urin, vas močno sili na bruhanje ali bruhato, ker so to lahko znaki ali simptomi jetrnih obolenj. Redko lahko pride do odpovedi delovanja jeter (imenujemo jo akutna odpoved jeter), ki lahko povzroči smrt.

Pojavi se lahko zmanjšano število rdečih krvnih celic, zmanjšana spolna sla (libido), mišična šibkost in/ali bolečine v mišicah.

Zdravila Abirateron Krka se ne sme dajati v kombinaciji z Ra-223 zaradi možnega povečanja tveganja za zlome kosti ali smrti.

Če nameravate vzeti Ra-223 po zaključku zdravljenja z zdravilom Abirateron Krka in s prednizonom/prednizolonom, morate z uvedbo zdravljenja z Ra-223 počakati še 5 dni.

Če niste prepričani, ali katera od teh navedb velja za vas, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Krvni testi

Zdravilo Abirateron Krka lahko škoduje jetrom, ne da bi imeli kakršnekoli simptome. V času jemanja zdravila vam bo zdravnik redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal učinke na jetra.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Če zdravilo Abirateron Krka nenamerno zaužije otrok ali mladostnik, ga takoj odpeljite v bolnišnico. S seboj vzemite tudi navodilo za uporabo zdravila in ga pokažite zdravniku.

Druga zdravila in zdravilo Abirateron Krka

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno, ker lahko zdravilo Abirateron Krka poveča učinek številnih zdravil, tudi zdravil za zdravljenje srčnih bolezni, pomirjeval, nekaterih zdravil za sladkorno bolezen, zdravil rastlinskega izvora (npr. šentjanževke) in drugih zdravil. Zdravnik vam bo morda spremenil odmerke teh zdravil. Nekatera zdravila pa lahko povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila Abirateron Krka. To lahko vodi v pojav neželenih učinkov ali pa zdravilo Abirateron Krka ne deluje tako učinkovito, kot bi moralo.

Zdravljenje, ki znižuje raven androgenov, lahko poveča možnost za pojav motenj srčnega ritma.

Zdravniku povejte, če jemljete zdravila:

- ki se uporabljajo za zdravljenje motenj srčnega ritma (npr. kinidin, prakainamid, amjodaron in sotalol);

- za katera je znano, da povečajo tveganje za pojav srčnih motenj [npr. metadon (uporablja se za lajšanje bolečin in odvajanje od prepovedanih drog), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotike (uporabljajo se za zdravljenje duševnih bolezni)].

Zdravnika obvestite, če jemljete katero od navedenih zdravil.

Zdravilo Abirateron Krka skupaj s hrano

- Zdravila ne smete jemati skupaj s hrano (glejte poglavje 3, »Jemanje zdravila«).
- Jemanje zdravila Abirateron Krka skupaj s hrano lahko povzroča neželene učinke.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Abirateron Krka ni namenjeno uporabi pri ženskah.

- Če nosečnica jemlje zdravilo, lahko to škodi nerojenemu otroku.
- Ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali rokovanja z zdravilom Abirateron Krka nositi zaščitne rokavice.
- Če imate spolne odnose z žensko, ki lahko zanosi, uporabljajte kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko metodo.
- Če imate spolne odnose z nosečnico, uporabljajte kondom, da zaščitite nerojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bo zdravilo vplivalo na vašo sposobnost vožnje in uporabe orodij in strojev.

Zdravilo Abirateron Krka vsebuje laktozo in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek dveh tablet, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Abirateron Krka

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako velik odmerek zdravila jemati

Priporočeni odmerek je 1.000 mg (dve tableti) enkrat na dan.

Jemanje zdravila

- Zdravilo morate zaužiti.
- **Zdravila Abirateron Krka ne jemljite skupaj s hrano.** Jemanje zdravila Abirateron Krka s hrano lahko povzroči, da telo absorbira več zdravila, kot je potrebno in to lahko povzroči neželene učinke.
- Tablete zdravila Abirateron Krka jemljite v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Krka se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila Abirateron Krka (glejte poglavje 2, "Zdravilo Abirateron Krka skupaj s hrano").
- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablet ne smete zdrobiti.
- Zdravilo Abirateron Krka je treba jemati sočasno z zdravilom, ki se imenuje prednizon oziroma prednizolon. Pri jemanju prednizona ali prednizolona natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
- V času jemanja zdravila Abirateron Krka morate vsak dan jemati prednizon ali prednizolon.
- V primeru nujnega medicinskega stanja boste morda morali jemati več prednizona ali prednizolona. Zdravnik vam bo povedal, če boste morali spremeniti odmerek prednizona ali prednizolona. Prednizon ali prednizolon lahko prenehate jemati le, če vam tako naroči zdravnik.

V času jemanja zdravila Abirateron Krka in prednizona ali prednizolona vam bo zdravnik morda predpisal še druga zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Abirateron Krka, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila Abirateron Krka, kot bi smeli, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Abirateron Krka

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Abirateron Krka ali prednizon oziroma prednizolon, naslednji dan vzemite običajni odmerek.
- Če več kot en dan niste vzeli zdravila Abirateron Krka ali prednizona oziroma prednizolona, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Abirateron Krka

Ne prenehajte jemati zdravila Abirateron Krka ali prednizona oziroma prednizolona, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Abirateron Krka in pojdite k zdravniku, če opazite katerega od teh neželenih učinkov:

- mišična šibkost, trzanje mišic ali razbijanje srca (palpitacije). Ti znaki lahko pomenijo, da je koncentracija kalija v vaši krvi prenizka.

Drugi možni neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zastajanje tekočine v nogah ali stopalih,
- nizka raven kalija v krvi,
- povišane vrednosti testov jetrne funkcije,
- visok krvni tlak,
- okužba sečil,
- driska.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke ravni maščob v krvi,
- bolečina v prsih,
- nepravilno bitje srca (atrijska fibrilacija),
- srčno popuščanje,
- hiter srčni utrip,
- huda okužba, ki se imenuje sepsa,
- zlomi kosti,
- prebavne motnje,
- kri v urinu,
- izpuščaj.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- težave z nadledvično žlezo (povezane s težavami s soljo in vodo),
- motnje srčnega ritma (aritmije),
- mišična šibkost in/ali bolečine v mišicah.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- vnetje pljuč (alergijski alveolitis),
- odpoved delovanja jeter (akutna odpoved jeter).

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- srčni infarkt, spremembe elektrokardiograma – EKG (podaljšanje intervala QT), hude alergijske reakcije z oteženim požiranjem ali dihanjem, otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla, ali srbečim izpuščajem.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi raka prostate, lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila Abirateron Krka skupaj s prednizonom ali prednizolonom lahko zmanjšanje kostne gostote poveča.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Abirateron Krka

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Abirateron Krka

- Učinkovina je abirateronacetat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), natrijev lavrilsulfat, premreženi natrijev karmelozat (E468), silicirana mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470b).
Filmska obloga: makrogol, polivinilalkohol, smukec (E553b), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).
 Glejte poglavje 2 "Zdravilo Abirateron Krka vsebuje laktozo in natrij".

Izgled zdravila Abirateron Krka in vsebina pakiranja

Sivo vijolične do vijolične, ovalne, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete (tablete), dolge približno 20 mm in široke približno 10 mm.

Zdravilo Abirateron Krka je na voljo v škatlah po:

- 56 ali 60 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih,
- 56 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih, koledarsko pakiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

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 Farmacéutica, 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.

Sími: + 354 534 3500

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.