

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abirateron AshCure 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg abirateron-acetátu, což odpovídá 446 mg abirateronu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 240,55 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a přibližně 11,76 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Fialová, oválná (20 mm x 10,5 mm) potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha je nefunkční a není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Abirateron AshCure je indikován spolu s prednisonem nebo prednisolonem:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek je předepisován lékařem se specializací v příslušném oboru.

Dávkování

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

Dávkování prednisonu nebo prednisolonu

Při mHSPC se Abirateron AshCure používá s 5 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

Při mCRPC se Abirateron AshCure používá s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

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

Doporučené sledování

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

U pacientů se stávající hypokalemií nebo u pacientů, u kterých se během léčby abirateron-acetátem vyvine hypokalemie, je nutno zvážit udržování hladin draslíku pacienta $\geq 4,0$ mmol/l.

U pacientů, u kterých se vyvinou toxicity stupně ≥ 3 , včetně hypertenze, hypokalemie, otoku a jiných nemineralkortikoidních toxicit, je nutno léčbu ukončit a zahájit potřebná léčebná opatření. Léčbu abirateron-acetátem nelze obnovit, dokud se příznaky toxicity nezlepší na stupeň 1 nebo k výchozím hodnotám.

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

Hepatotoxicita

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

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

Porucha funkce jater

U pacientů s již existující lehkou poruchou funkce jater, skóre A dle Childa a- Pugh, není nutná úprava dávky.

Ukázalo se, že středně závažná těžká porucha funkce jater (skóre B dle Childa a - Pugh) zvyšuje systémovou expozici abirateronu po jednorázovém perorálním podání 1 000 mg abirateron-acetátu přibližně čtyřikrát (viz bod 5.2). Neexistují údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu po podání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (skóre B nebo C dle Childa a- Pugh). Nelze předpokládat žádnou úpravu dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití přípravku Abirateron AshCure důkladně posoudit, přínos by měl jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se přípravek Abirateron AshCure nesmí podávat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití abirateron-acetátu u pediatrické populace.

Způsob podání

Přípravek Abirateron AshCure je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí užívat jako jednorázová dávka jednou denně nalačno. Přípravek Abirateron AshCure

se musí užívat nejméně dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku Abirateron AshCure. Tablety přípravku Abirateron AshCure se musí polykat celé a zapíjet vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Ženy, které jsou nebo mohou být těhotné (viz bod 4.6).
- Těžká porucha funkce jater (skóre C dle Childa a - Pugh (viz body 4.2, 4.4 a 5.2)).
- Abirateron-acetát s prednisonem nebo prednisolonem je kontraindikován v kombinaci s Ra-223.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

Hepatotoxicita a porucha funkce jater

V kontrolovaných klinických studiích se vyskytla významná zvýšení hodnot jaterních enzymů, což vedlo k ukončení léčby nebo změnám dávkování (viz bod 4.8). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty aminotransferáz v séru. Objevili-li se klinické příznaky nebo známky, které ukazují na hepatotoxicitu, je nutno okamžitě

stanovit aminotransferázy v séru. Pokud kdykoli dojde ke zvýšení ALT nebo AST nad 5násobek ULN, je nutno léčbu přerušit a pečlivě sledovat funkci jater. Obnovení léčby lze provést po navrácení jaterních testů pacienta na výchozí hodnoty a s podáváním nižší dávky (viz bod 4.2).

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

Pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou byli z klinických studií vyloučeni; neexistují tedy údaje, které podporují použití přípravku Abirateron AshCure u této populace.

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

Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní hepatitidy, některé s fatálními následky (viz bod 4.8).

Ukončení léčby kortikosteroidy a zvládání stresových situací

Je-li ukončeno podávání prednisonu nebo prednisolonu, je nutná opatrnost a pacienty je nutno monitorovat, zda se u nich nerozvíjí adrenokortikální nedostatečnost. Pokračuje-li se v léčbě abirateron-acetátem po vysazení kortikosteroidů, je nutno pacienty sledovat, zda se u nich neobjeví příznaky zvýšení hladiny mineralokortikoidů (viz informace výše).

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

Kostní denzita

U mužů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty se může vyskytnout snížení kostní denzity. Podávání abirateron-acetátu v kombinaci s glukokortikoidy může tento účinek zvýšit.

Pacienti, kterým byl dříve podáván ketokonazol

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

Hyperglykemie

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

Hypoglykemie

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

Užívání s chemoterapií

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

Potenciální rizika

U mužů s metastazujícím karcinomem prostaty, včetně pacientů léčených abirateron-acetátem, se mohou objevit anémie a sexuální dysfunkce.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených abirateron-acetátem byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina případů se vyvinula během prvních 6 měsíců léčby a ustoupila po ukončení podávání abirateron-

acetátu. U pacientů léčených současně léčivými přípravky, o kterých je známo, že jsou spojeny s myopatií/rhabdomyolýzou, se doporučuje opatrnost.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Z důvodu rizika snížené expozice abirateron-acetátu (viz bod 4.5) je nutné vyvarovat se během léčby podávání silných induktorů CYP3A4, ledaže by nebyla k dispozici jiná alternativní léčba.

Kombinace abirateronu a prednisonu/prednisolonu s Ra-223

Léčba abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem v kombinaci s Ra-223 je kontraindikována (viz bod 4.3) z důvodu zvýšeného rizika fraktur a sklonu ke zvýšené mortalitě mezi asymptomatickými nebo mírně symptomatickými pacienty s karcinomem prostaty, což bylo pozorováno v klinických hodnoceních. Následnou léčbu Ra-223 se doporučuje nezahajovat alespoň 5 dní po posledním užití abirateron-acetátu v kombinaci s prednisonem/prednisolonem.

Intolerance pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje 23,52 mg sodíku v dávce dvou tablet, což odpovídá 1,17 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv potravy na abirateron

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

Interakce s jinými léčivými přípravky

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivňovat expozice abirateronu

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

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

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

Potenciál ovlivňovat expozice jiných léčivých přípravků

Abirateron je inhibitorem jaterních enzymů CYP2D6 a CYP2C8 metabolizujících léky. Ve studii, kde se stanovovaly účinky abirateron-acetátu (podaného spolu s prednisonem) na jednorázovou dávku dextromethorfanu, který je substrátem CYP2D6, byla systémová expozice (AUC) dextromethorfanu zvýšena přibližně 2,9násobně. AUC₂₄ dextromethorfanu, aktivního metabolitu dextromethorfanu, byla zvýšena přibližně o 33 %.

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

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

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

Užívání s přípravky, které prodlužují QT interval

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

Užívání se spironolaktonem

Spironolakton se váže na androgenní receptory a může zvyšovat hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Užívání s abirateron-acetátem se nedoporučuje (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

Abirateron-acetát není určen ženám a je kontraindikován u těhotných žen nebo u žen, které mohou být těhotné (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Abirateron-acetát není určen k podávání ženám.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Abirateron AshCure nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze nežádoucích účinků složených studií fáze 3 s abirateron-acetátem byly nežádoucími účinky pozorovanými u ≥ 10 % pacientů periferní otok, hypokalemie, hypertenze, infekce močových cest a

zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo zvýšení aspartátaminotransferázy. Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční onemocnění, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickou alveolitidu.

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích a postmarketingovém sledování

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

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

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

^a spontánní hlášení z postmarketingového sledování

^b Zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo aspartátaminotransferázy zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST a abnormální funkci jater.

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

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

Incidence a závažnost nežádoucích příhod byla vyšší v podskupině pacientů s výchozím stupněm výkonnostního stavu 2 dle ECOG a rovněž u starších pacientů (≥ 75 let).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiovaskulární účinky

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

Hepatotoxicita

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

V klinických hodnoceních bylo riziko hepatotoxicity omezeno vyloučením pacientů s výchozí hepatitidou nebo významnými abnormalitami v jaterních testech. Ze studie 3011 byli vyloučeni pacienti s výchozími hodnotami ALT a AST > 2,5 násobek horní hranice normálu, bilirubinu > 1,5 násobek horní hranice normálu a pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou nebo

s chronickým onemocněním jater; ascitem nebo krvácivými poruchami sekundárními k dysfunkci jater. Ze studie 301 byli vyloučeni pacienti s výchozími hodnotami ALT a AST $\geq$ 2,5 násobek horní hranice normálu bez přítomnosti metastáz v játrech a pacienti s výchozími hodnotami ALT a AST > 5 násobek horní hranice normálu s přítomností metastáz v játrech. Pacienti s metastázami v játrech nebyli vhodní pro studii 302 a pacienti s výchozími hodnotami ALT a AST $\geq$ 2,5 násobek horní hranice normálu byli ze studie 302 vyloučeni. Abnormální výsledky jaterních testů u pacientů v klinických studiích bylo důsledně řešeno přerušением léčby a povolením jejího obnovení po návratu jaterních testů na výchozí hodnoty (viz bod 4.2). U pacientů se zvýšením ALT nebo AST > 20 násobek horní hranice normálu nebyla léčba znovu zahájena. Bezpečnost znovuzahájení léčby u těchto pacientů není známa. Mechanismus hepatotoxicity není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním přípravkem abirateron-acetátem u člověka jsou omezené.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost byla stanovena ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze 3 (studie 3011, 302 a 301) u pacientů s mHSPC a mCRPC. Do studie 3011 byli zařazeni pacienti, u kterých byl nově diagnostikován (do 3 měsíců od randomizace) mHSPC a kteří měli vysoce rizikové prognostické faktory. Vysoce riziková prognóza byla definována jako přítomnost alespoň 2 z následujících 3 rizikových faktorů: (1) Gleasonovo skóre ≥ 8 ; (2) přítomnost 3 nebo více lézí na kostním skenu; (3) přítomnost měřitelné viscerální (kromě onemocnění lymfatických uzlin) metastázy. V aktivním rameni se abirateron-acetát podával v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu 5 mg jednou denně s ADT (agonista LHRH nebo orchiektomie), což byla standardní léčba. Pacienti v kontrolním rameni dostávali ADT a placebo místo abirateron-acetátu a prednisonu. Ve studii 302 byli zahrnuti pacienti bez předchozí léčby docetaxelem; zatímco ve studii 301 byli zahrnuti pacienti, kteří dostávali dříve docetaxel. Pacienti užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii. V rameni s aktivní léčbou byl abirateron-acetát podáván v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně. Kontrolní pacienti dostávali placebo a nízkou dávku prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně.

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

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

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

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

Přežití bez radiografické progresy bylo definováno jako doba od randomizace do výskytu

radiografické progresse nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Radiografická progresse zahrnovala progresi podle skenu kostí (podle modifikovaného PCWG 2) nebo progresi lézí měkkých tkání podle CT nebo NMR (podle RECIST 1.1).

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

Tabulka 2: Přežití bez radiografické progresse – stratifikovaná analýza; populace se záměrem léčit (studie PCR3011)

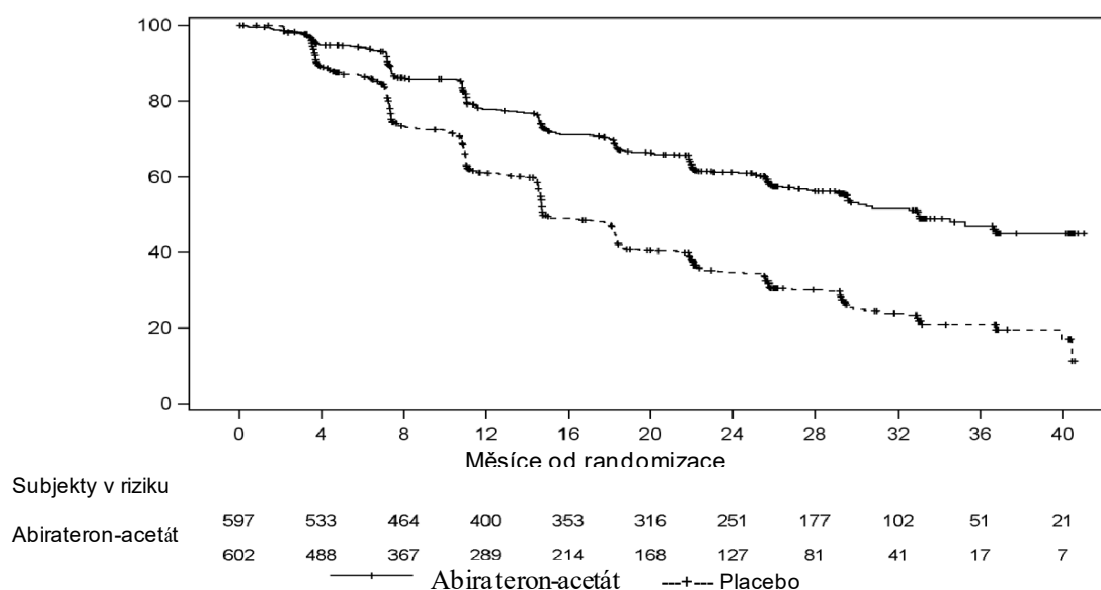
	AA-P	Placebo
Randomizované subjekty	597	602
Příhoda	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzorováno	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Doba do příhody (měsíce)		
Medián (95% interval spolehlivosti)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Rozmezí hodnot	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-hodnota ^{a a}	< 0,0001	
Poměr rizik (95%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

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

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

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

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez radiografické progresce; populace se záměrem léčit (studie PCR3011)



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

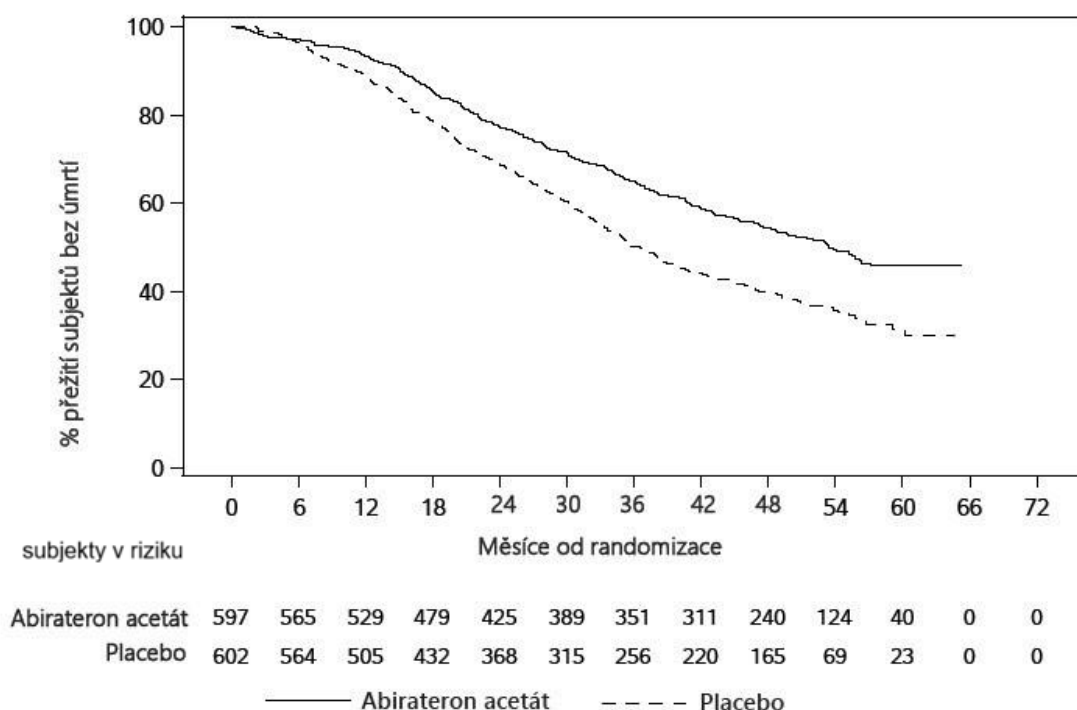
Tabulka 3: Celkové přežití pacientů léčených abirateron-acetátem nebo placebem ve studii PCR3011 (analýza populace se záměrem léčit)

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

NE = nebylo stanoveno

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

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití; populace se záměrem léčit (analýza ve studii PCR3011)



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

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

Studie 302 (pacienti bez předchozí chemoterapie)

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

Ve studii 302 (n = 1 088) byl u pacientů léčených abirateron-acetátem a prednisonem nebo prednisolonem medián věku 71 let a u pacientů léčených placebem a prednisonem nebo prednisolonem byl medián věku 70 let. Počet pacientů léčených abirateron-acetátem byl podle rasové skupiny následující: 520 kavkazská (95,4 %), 15 černošská (2,8 %), 4 asijská (0,7 %) a 6 ostatní (1,1 %). Skóre dle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) bylo 0 u 76 % pacientů a 1 u 24 % pacientů v obou ramenech. Padesát procent pacientů mělo pouze metastázy v kostech, dalších 31 % pacientů mělo metastázy v kostech a měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách a 19 % pacientů mělo metastázy pouze v měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách. Pacienti s viscerálními metastázami byli vyloučeni. Společnými primárními cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (rPFS). Navíc k hodnocení společných primárních cílových parametrů byl přínos hodnocen také za použití doby do použití opioidu pro nádorovou bolest, doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, doby do zhoršení ECOG skóre o ≥ 1 stupeň a doby do progresy PSA dle kritérií *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). Léčba ve studii byla ukončena v době jednoznačné klinické progresy. Léčbu bylo také možno ukončit v době potvrzené radiografické progresy, podle uvážení zkoušejícího.

Přežití bez radiografické progresy (rPFS) bylo hodnoceno s použitím sekvenčních zobrazovacích studií podle kritérií PCWG2 (pro kostní léze) a modifikovaných kritérií *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) (pro léze měkkých tkání). Analýza rPFS používala centrální vyhodnocování radiografické progresy.

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

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

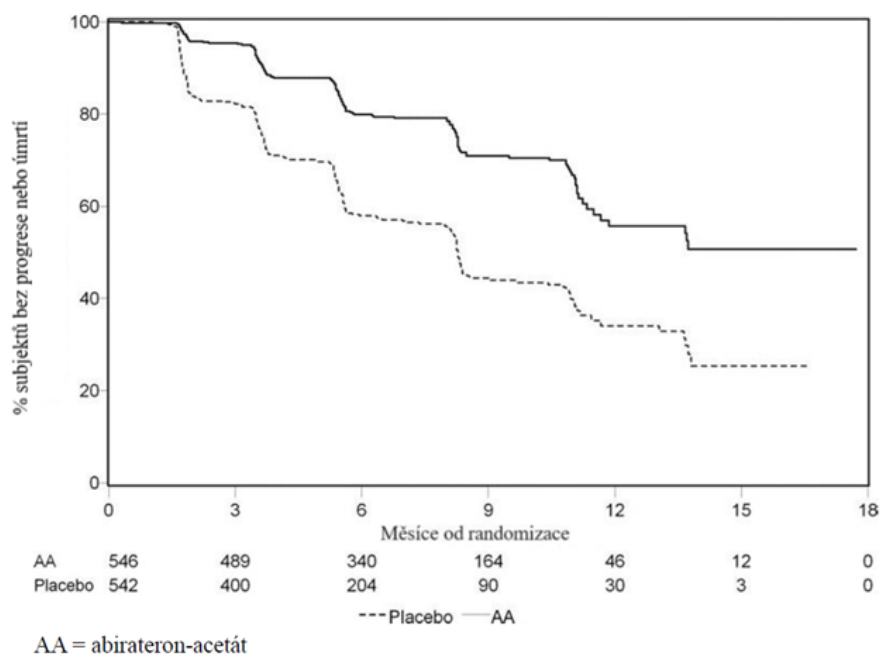
	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
Přežití bez radiografické progresy (rPFS)		
Progrese nebo úmrtí	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v měsících (95% CI)	Nedosaženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-hodnota *	< 0,0001	
Poměr rizik** (95% interval spolehlivosti)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nebylo stanoveno

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

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

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



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

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

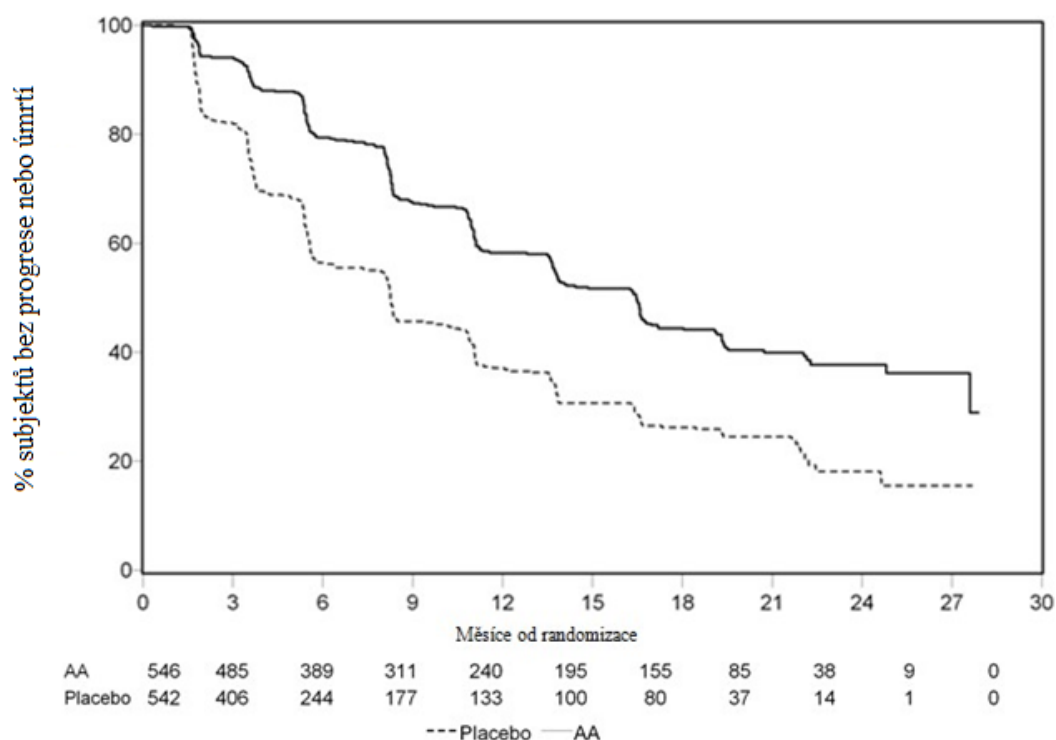
Tabulka 5: Studie 302: Přežití bez radiografické progresi u pacientů léčených abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolone a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím)

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

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

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

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



AA = Abirateron-acetát

Plánovaná předběžná analýza (interim analysis = IA) OS byla provedena po 333 pozorovaných úmrtích. Studie bylo na základě pozorovaného významného klinického přínosu odslepena a pacientům ve skupině s placebem byla nabídnuta léčba abirateron-acetátem. Celkové přežití bylo delší u abirateron-acetátu než u placeba s 25% snížením rizika úmrtí (poměr rizik = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], $p=0,0097$), ale data k celkovému přežití nebyla dostatečně vyhodnocena a průběžné výsledky nedosáhly předem specifikovanou hodnotu statistické významnosti (viz tabulka 4). Přežití bylo po této předběžné analýze dále sledováno.

Po zaznamenání 741 úmrtí byla provedena plánovaná konečná analýza celkového přežití (medián sledování byl 49 měsíců). Zemřelo šedesát pět procent (354 z 546) pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání se 71% (387 z 542) pacientů léčených placebem. Byl prokázán statisticky významný přínos v celkovém přežití ve prospěch skupiny léčené abirateron-acetátem se snížením rizika úmrtí o 19,4 % (poměr rizik = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], $p=0,0033$) a zlepšením mediánu celkového přežití o 4,4 měsíce (abirateron-acetát 34,7 měsíce, placebo 30,3 měsíců) (viz tabulka 6 a obrázek 5). Toto zlepšení bylo prokázáno navzdory tomu, že 44 % pacientů v rameni s placebem užívalo abirateron-acetát jako následnou léčbu.

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

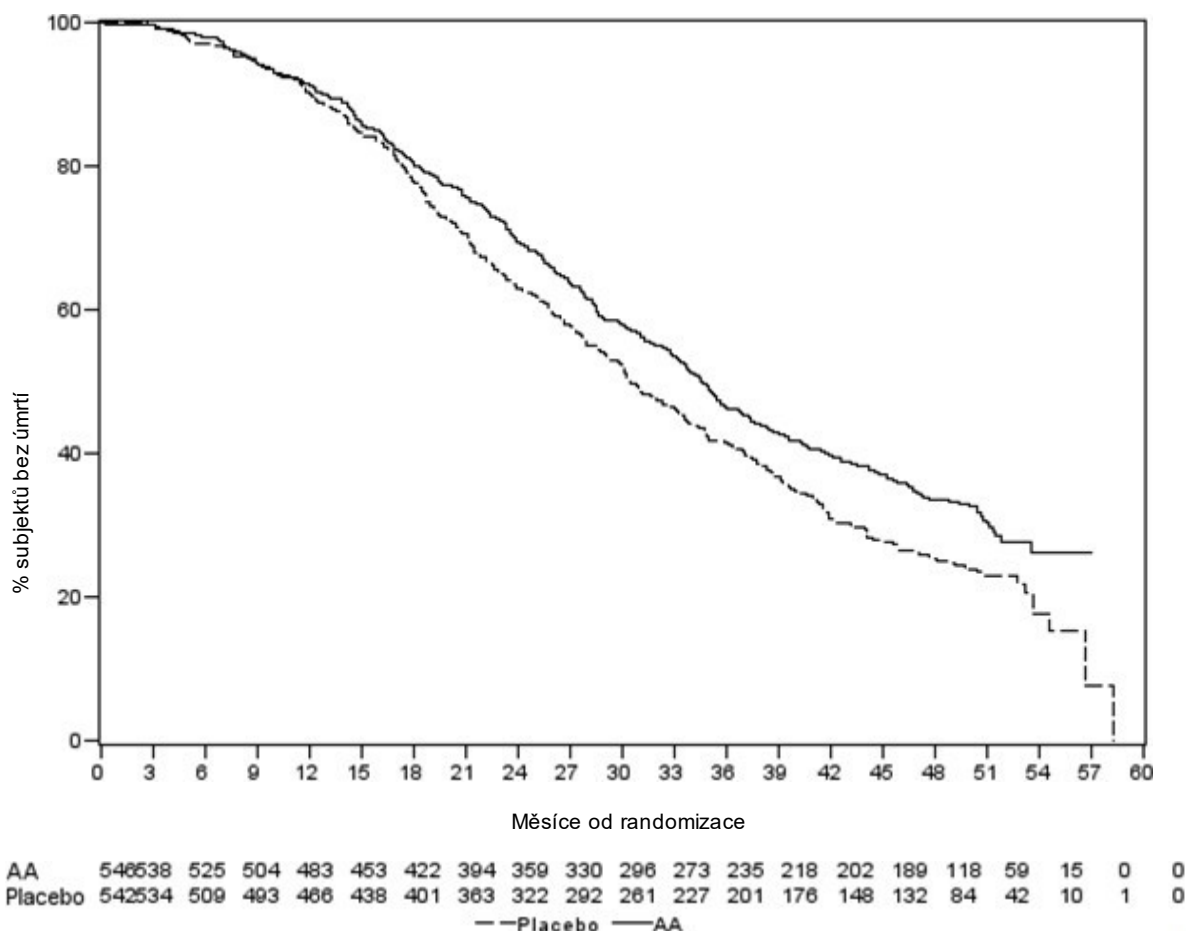
	Abirateron- acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
Předběžná analýza přežití		
Úmrtí (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	Nedosaženo (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
p-hodnota *	0,0097	
Poměr rizik** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Konečná analýza přežití		
Úmrtí (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián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

NE = nebylo stanoveno

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

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

Obrázek 5: Kaplanovy Meierovy křivky přežití u pacientů léčených abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolone a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií, konečná analýza



AA = Abirateron-acetát

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

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

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

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

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

Následující cílové parametry hodnocení prokázaly statisticky významnou výhodu léčby abirateron-acetátem:

Objektivní odpověď: Objektivní odpověď byla definována jako podíl pacientů s měřitelným onemocněním, kteří dosáhli kompletní nebo parciální odpovědi podle kritérií RECIST (pro hodnocení lymfatických uzlin jako cílových lézí byla vyžadována výchozí velikost ≥ 2 cm). Podíl pacientů s měřitelným výchozím onemocněním, kteří měli objektivní odpověď, byl ve skupině s abirateron-acetátem 36 % a ve skupině s placebem 16 % ($p < 0,0001$).

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

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

Studie 301 (pacienti, kteří dříve dostávali chemoterapii)

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

Medián věku pacientů zahrnutých do studie byl 69 let (rozpětí 39 – 95). Počet pacientů léčených abirateron-acetátem podle rasové skupiny byl následující: 737 - kavkazská (93,2 %), 28 - černošská (3,5 %), 11 - asijská (1,4 %) a 14 - ostatní (1,8 %). Jedenáct procent zahrnutých pacientů mělo skóre ECOG 2; u 70 % byla radiograficky prokázána progres onemocnění buď se zvýšením PSA, nebo bez něj; 70 % dostávalo v minulosti cytotoxickou chemoterapii a 30 % podstoupilo dvě chemoterapie.

Metastázy

v játrech byly přítomny u 11 % pacientů léčených abirateron-acetátem.

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

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

	Abirateron-acetát (n = 797)	Placebo (n = 398)
Primární analýza přežití		
Úmrtí (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Úmrtí (%)	501 (63 %)	274 (69 %)

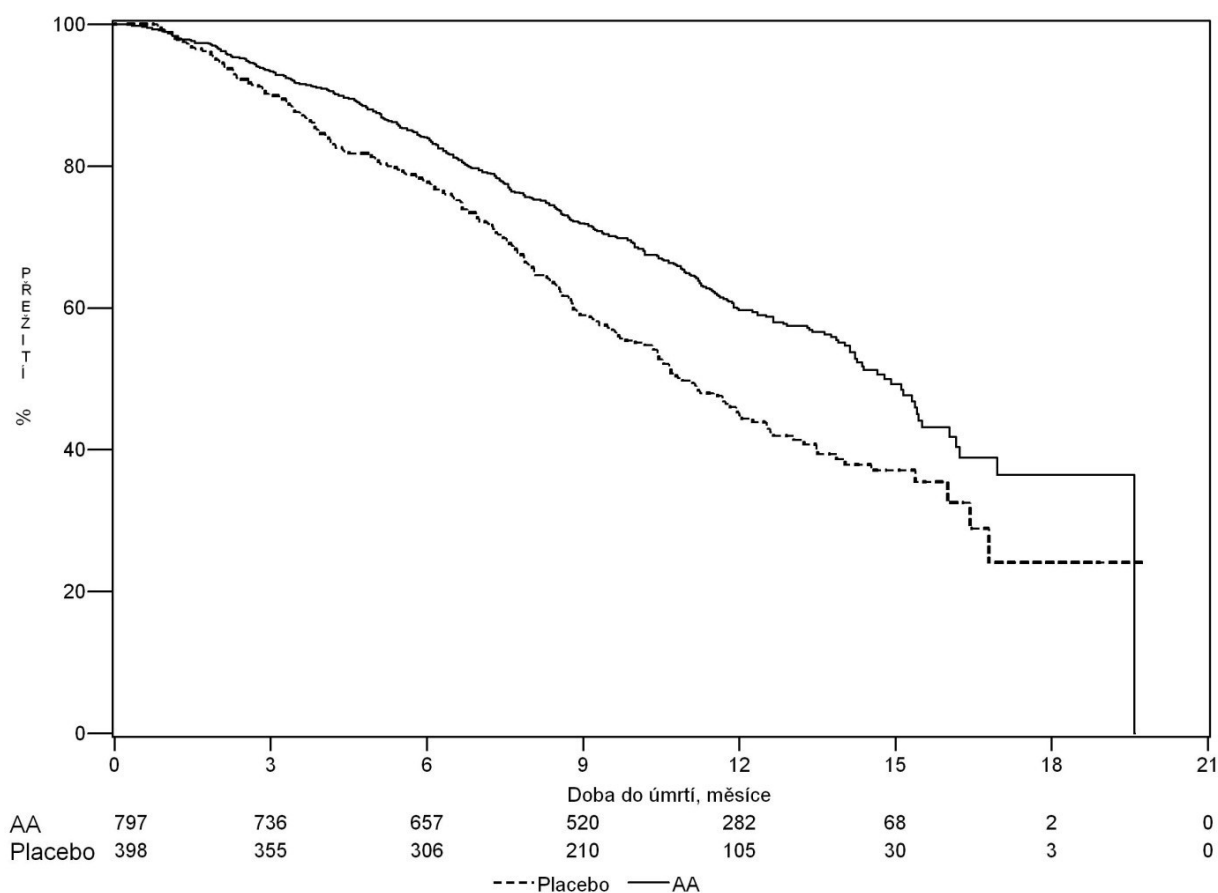
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

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

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

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

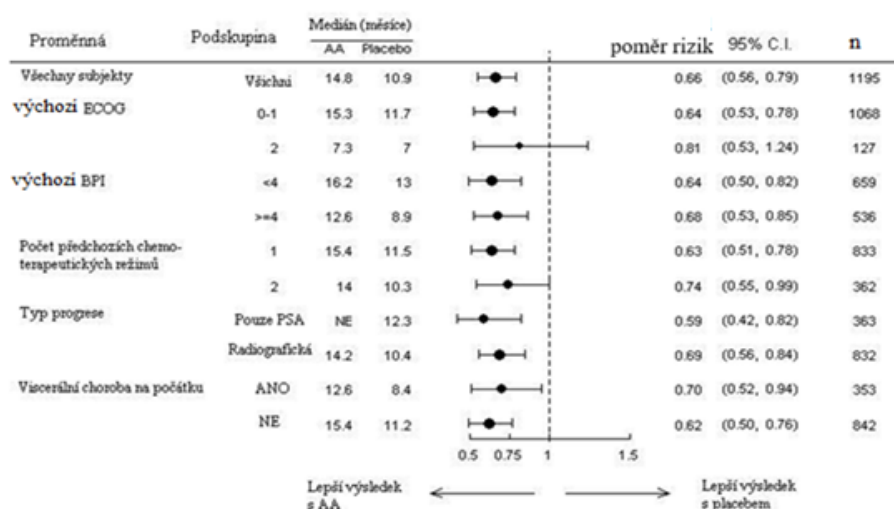
Obrázek 6: Kaplanovy Meierovy křivky přežití u pacientů léčených abirateron-acetátem nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonom a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií



AA = Abirateron-acetát

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

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



AA = Abirateron-acetát; BPI = Brief Pain Inventory (dotazník bolesti); C.I. = interval spolehlivosti; ECOG = systém pro klasifikaci výkonnostního stavu (*Eastern Cooperative Oncology Group performance score*); NE = nelze vyhodnotit

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

Pacienti dostávající abirateron-acetátem vykazovali významně vyšší celkovou míru odezvy PSA (definováno jako 50% snížení oproti výchozímu stavu), a to 38 % oproti placebo, kde byla míra odezvy 10 %, $p < 0,0001$.

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

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

Bolest

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

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

Skeletální příhody

Skeletální příhody se projevily u nižšího podílu pacientů léčených abirateron-acetátem oproti skupině s placebem, a to po 6 měsících (18 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 40 %) a po 18 měsících (35 % vs. 40 %). Doba do první skeletální příhody na 25. percentilu u skupiny s abirateron-acetátem (9,9 měsíce) byla dvojnásobná oproti kontrolní skupině (4,9 měsíce). Skeletální příhoda byla definována jako patologická fraktura, komprese míchy, paliativní radiace kostí, chirurgie kostí.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Porucha funkce jater

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

jater.

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

V těchto studiích fertility a vývojové toxicity provedených na potkanech byly všechny účinky spojené s farmakologickou aktivitou abirateron-acetátu.

Kromě změn na reprodukčních orgánech pozorovaných ve všech studiích toxicity na zvířatech neukazují předklinické údaje založené na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu na zvláštní riziko pro člověka. Abirateron-acetát nebyl karcinogenní v 6měsíční studii na transgenních myších (Tg.rasH2). Ve 24měsíční studii karcinogenity na potkanech zvýšil abirateron-acetát incidenci nádorů intersticiálních buněk ve varlatech. Tento nálezn je dáván do souvislosti s farmakologickým působením abirateronu a je považován za specifický pro potkany. Abirateron-acetát nebyl karcinogenní u samic potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Léčivá látka abirateron-acetát představuje riziko pro vodní prostředí zejména pro ryby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tableta:

Silicifikovaná mikrokrytalická
celulosa (E 460)
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Hypromelosa
Monohydrát laktosy
Magnesium stearát (E
572)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný
polyvinylalkohol (E 1203)
Makrogol 3350 (E 1521)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVdC-Al blistry. Balení obsahující 56, 60 nebo 120 potahovaných tablet.
HDPE nádobka s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AshCure Pharma B.V.

Aristotelesstraat 18
1064 LD, Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/464/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 5. 2026