SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Abirateron Devatis 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg abirateronacetata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 240,5 mg laktoze hidrata i 11,8 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta
Ljubičaste filmom obložene tablete ovalnog oblika (21,1 mm dužine sa 9,6 mm širine), bikonveksne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Abirateron Devatis je indiciran u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom za:
- liječenje novodijagnosticiranog hormonski osjetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (engl. *metastatic hormone sensitive prostate cancer,* mHSPC) u odraslih muškaraca u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy,* ADT) (vidjeti dio 5.1)
- liječenje metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (engl. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) u odraslih muškaraca koji nemaju simptome ili imaju blage simptome nakon neuspješne terapije deprivacijom androgena, u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana (vidjeti dio 5.1)
- liječenje mCRPC-a u odraslih muškaraca čija je bolest napredovala tijekom ili nakon kemoterapijskog protokola temeljenog na docetakselu.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora biti propisan od strane odgovarajućeg zdravstvenog radnika.

Doziranje
Preporučena doza je 1000 mg (dvije tablete od 500 mg) primijenjeno u jednoj dnevnoj dozi koja se ne smije uzimati s hranom (vidjeti "Način primjene" u nastavku). Uzimanje tableta s hranom povećava sustavnu izloženost abirateronacetatu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Doziranje prednizona ili prednizolona
Kod mHSPC-a, abirateronacetat se uzima s 5 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Kod mCRPC-a, abirateronacetat se uzima s 10 mg prednizona ili prednizolona na dan.

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Medicinska kastracija analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) mora se nastaviti tijekom liječenja u bolesnika koji nisu kastrirani operativnim zahvatom.

Preporučeno praćenje
Vrijednosti serumskih transaminaza potrebno je odrediti prije početka liječenja, svaka dva tjedna u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Krvni tlak, razinu kalija u serumu i retenciju tekućine potrebno je kontrolirati jednom mjesečno (vidjeti dio 4.4). Međutim, bolesnike koji imaju značajan rizik kongestivnog zatajenja srca potrebno je kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s postojećom hipokalemijom ili u onih kod kojih se razvije hipokalemija tijekom liječenja lijekom abirateronacetat, razmotrite održavanje razine kalija u bolesnika na ≥ 4,0 mM.

Za bolesnike koji razviju toksičnosti stupnja ≥ 3 uključujući hipertenziju, hipokalemiju, edem i druge nemineralokortikoidne toksičnosti, liječenje treba prekinuti te uvesti prikladnu medicinsku skrb. Liječenje lijekom abirateronacetat ne treba ponovno uvoditi dok se simptomi toksičnosti ne smanje do stupnja 1, ili povuku na početne vrijednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza lijeka Abirateron Devatis, prednizona ili prednizolona, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

Hepatotoksičnost
U bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvije hepatotoksičnost (porast razine alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od 5 puta iznad gornje granice normale [GGN]), liječenje se mora odmah zaustaviti (vidjeti dio 4.4). Nakon povratka vrijednosti jetrenih enzima na početne, liječenje se može ponovno započeti smanjenom dozom od 500 mg (jedna tableta od 500 mg) jedanput dnevno. U bolesnika u kojih se ponovno započinje liječenje, razine transaminaza u serumu treba kontrolirati najmanje svaka dva tjedna u prva tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se i pri smanjenoj dozi od 500 mg na dan ponovno pojavi hepatotoksičnost, liječenje treba prekinuti.

Ako se u bolesnika bilo kada tijekom terapije razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta GGN), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

Oštećenje jetre
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s postojećim blagim oštećenjem jetre, Child-Pugh stadij A.

Pokazalo se da umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh stadij B) povećava sustavnu izloženost abirateronacetatu približno četiri puta nakon primjene pojedinačnih oralnih doza abirateronacetata od 1000 mg (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i učinkovitosti primjene višekratnih doza abirateronacetata u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadija B ili C). Primjenu lijeka abirateronacetata mora se pažljivo procijeniti u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik, (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Abirateronacetat se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva u bolesnika s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. U tih se bolesnika savjetuje oprez (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene lijeka abirateronacetat u pedijatrijskoj populaciji.

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Način primjene
Abirateron Devatis se primjenjuje peroralnim putem.
Tablete se moraju uzeti u jednoj dozi jedanput na dan na prazan želudac. Abirateron Devatis se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela, a hrana se ne smije jesti barem jedan sat nakon uzimanja lijeka Abirateron Devatis.
Tablete lijeka Abirateron Devatis se moraju progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dio 4.6).
- Teško oštećenje jetre [Child-Pugh stadij C (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2)].
- Abirateronacetat s prednizonom ili prednizolonom je kontraindiciran u kombinaciji s Ra-223.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipertenzija, hipokalemija, retencija tekućine i zatajenje srca zbog prekomjerne razine mineralokortikoida
Abirateronacetat može uzrokovati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine (vidjeti dio 4.8) kao posljedicu povećane razine mineralokortikoida uslijed inhibicije enzima CYP17 (vidjeti dio 5.1). Istodobna primjena kortikosteroida suprimira djelovanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH), što dovodi do smanjene incidencije i težine ovih nuspojava. Potreban je oprez u liječenju bolesnika čije se postojeće bolesti mogu pogoršati zbog povišenja krvnog tlaka, hipokalemije (npr. bolesnici koji uzimaju srčane glikozide) ili retencije tekućine (npr. bolesnici sa zatajenjem srca, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom, te bolesnici s teškim oštećenjem bubrega).

Abirateronacetat se treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anamnezom kardiovaskularnih bolesti. U ispitivanjima faze 3 provedenim s lijekom abirateronacetat nisu uključivani bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestirala infarktom miokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom te bolesnici sa zatajivanjem srca stupnja III i IV (ispitivanje 301) ili sa zatajivanjem srca stupnja II do IV (ispitivanja 3011 i 302), prema New York Heart Association (NYHA) ili ejekcijskom frakcijom srca < 50%. Iz ispitivanja 3011 i 302, isključeni su bolesnici s atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama, koji zahtijevaju medicinsko liječenje. Nije bila ustanovljena sigurnost primjene u bolesnika s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) < 50% niti u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA stupnja III ili IV (u ispitivanju 301), niti sa zatajivanjem srca NYHA stupnja II do IV (u ispitivanjima 3011 i 302), (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Prije liječenja bolesnika sa značajnim rizikom za nastanak kongestivnog zatajenja srca (npr. zatajenje srca, nekontrolirana hipertenzija ili srčani događaji poput ishemijske bolesti srca u anamnezi), razmotrite procjenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Prije liječenja lijekom abirateronacetat, potrebno je liječiti zatajenje srca, te optimizirati funkciju srca. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine treba korigirati i kontrolirati. Tijekom liječenja treba kontrolirati krvni tlak, kalij u serumu, zadržavanje tekućine (povećanje težine, periferni edemi) i druge znakove i simptome kongestivnog zatajenja srca, svaka 2 tjedna tijekom tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno i korigirati primijećena odstupanja. Produljenje QT intervala zabilježeno je u bolesnika s hipokalemijom vezanom uz liječenje lijekom abirateronacetat. Procijenite srčanu funkciju, prema kliničkim indikacijama, uvedite prikladno liječenje i uzmite u obzir prekid ovog liječenja, ako dođe do klinički značajnog smanjenja srčane funkcije (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost i oštećenje jetre
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto u situacijama izrazitog povećanja razine jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Razine transaminaza u serumu treba izmjeriti prije liječenja,

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

svaka dva tjedna u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znakovi koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah je potrebno izmjeriti razine serumskih transaminaza. Ako bilo kada tijekom liječenja ALT ili AST naraste više od 5 puta GGN, liječenje treba odmah prekinuti i pažljivo nadzirati funkciju jetre. Liječenje se može ponovno započeti tek kada se vrijednosti jetrenih enzima vrate na početne, i to sa smanjenom dozom (vidjeti dio 4.2).

Ako se u bolesnika bilo kada tijekom liječenja razvije ozbiljna hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta GGN), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

Bolesnici s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga, nema podataka koji bi opravdali primjenu lijeka abirateronacetat u toj populaciji.

Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti višestrukih doza abirateronacetata kada ga uzimaju bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C). Primjenu lijeka abirateronacetat u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik, mora se pažljivo procijeniti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Abirateronacetat se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljeni akutno zatajenje jetre i fulminantni hepatitis, neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Ukidanje kortikosteroida i pokrivanje stresnih situacija
Preporučuje se oprez i potreban je nadzor zbog moguće adrenokortikalne insuficijencije ako bolesnik prestane uzimati prednizon ili prednizolon. Ako se liječenje lijekom abirateronacetat nastavi nakon ukidanja kortikosteroida, bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili simptomi prekomjerne razine mineralokortikoida (vidjeti gore u tekstu).

U bolesnika na prednizonu ili prednizolonu koji su izloženi nesvakidašnjem stresu, može biti indicirana primjena povišenih doza kortikosteroida prije, za vrijeme i nakon stresne situacije.

Gustoća kostiju
U muškaraca s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate može doći do smanjenja gustoće kostiju. Primjena lijeka abirateronacetat u kombinaciji s glukokortikoidom može pojačati taj učinak.

Prethodna primjena ketokonazola
U bolesnika koji su prethodno liječili karcinom prostate ketokonazolom mogu se očekivati manje stope odgovora na liječenje.

Hiperglikemija
Primjena glukokortikoida može pojačati hiperglikemiju, stoga bolesnicima s dijabetesom treba redovito mjeriti šećer u krvi.

Hipoglikemija
Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je lijek abirateronacetat plus prednizon/prednizolon bio primijenjen bolesnicima s postojećim dijabetesom, koji su uzimali pioglitazon ili repaglinid (vidjeti dio 4.5); stoga je bolesnicima s dijabetesom potrebno nadzirati šećer u krvi.

Primjena s kemoterapijom
Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene lijeka abirateronacetat sa citotoksičnom kemoterapijom nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

Mogući rizici
U muškaraca s metastatskim karcinomom prostate, uključujući i one koji se liječe lijekom abirateronacetat, mogu se javiti anemija i seksualna disfunkcija.

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Učinci na poprečno prugaste mišiće
U bolesnika koji su liječeni lijekom abirateronacetat prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina se tih slučajeva razvila tijekom prvih 6 mjeseci liječenja uz oporavak nakon prekida uzimanja lijeka abirateronacetat. Preporučen je oprez u bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima poznate povezanosti s miopatijom/rabdomiolizom.

Interakcije s drugim lijekovima
Primjenu snažnih induktora CYP3A4 tijekom liječenja treba izbjegavati, osim ako ne postoji terapijska alternativa, obzirom na rizik smanjenja izloženosti abirateronacetatu (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija abirateronacetata i prednizona/prednizolona s Ra-223
Liječenje abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji s Ra-223 je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3) radi povećanog rizika fraktura i trenda povećane smrtnosti među bolesnicima s rakom prostate bez simptoma ili s blagim simptomima, kako je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima.

Sljedeće liječenje s Ra-223 nije preporučeno započinjati barem 5 dana nakon zadnje primjene lijeka abirateronacetat u kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

Nepodnošenje pomoćnih tvari
Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 23,6 mg natrija po dozi od dvije tablete, što odgovara 1,18% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje hrane na abirateronacetat
Primjena s hranom značajno povećava apsorpciju abirateronacetata. Djelotvornost i sigurnost kada se uzima s hranom nisu ustanovljene, stoga se ovaj lijek ne smije uzimati s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Interakcije s drugim lijekovima
Mogući utjecaj drugih lijekova na izloženost abirateronacetatu
U kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, u zdravih ispitanika koji su prethodno primali jaki CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg dnevno tijekom 6 dana, zatim jednokratnu dozu abirateronacetata 1000 mg, prosječna izloženost AUC_{24} abirateronacetata u plazmi je smanjena za 55%.

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitala, gospine trave [*Hypericum perforatum*]) tijekom liječenja treba izbjegavati, osim ako nema terapijske alternative.

U odvojenom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija u zdravih ispitanika, istodobna primjena ketokonazola, snažnog CYP3A4 inhibitora nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku abirateronacetata.

Mogući utjecaj na izloženost drugim lijekovima
Abirateron je inhibitor jetrenih enzima koji sudjeluju u biotransformaciji lijekova, CYP2D6 i CYP2C8. U ispitivanju u kojem su se trebali utvrditi učinci abirateronacetata (uz prednizon) na jednu dozu dekstrometorfana, supstrata CYP2D6, sustavna izloženost (AUC) dekstrometorfanu povećala se približno 2,9 puta. AUC_{24} dekstrorfana, aktivnog metabolita dekstrometorfana, povećala se za približno 33%.

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Preporučuje se oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se aktiviraju ili metaboliziraju putem CYP2D6, a osobito s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjenje doze lijekova s uskim terapijskim indeksom koji se metaboliziraju putem CYP2D6. Neki od lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 su metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (posljednja tri lijeka trebaju CYP2D6 za stvaranje svojih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko djelovanje).

U ispitivanju interakcija lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C8 u zdravih ispitanika, kada se pioglitazon davao zajedno s jednom dozom od 1000 mg abirateronacetata, AUC pioglitazona je bila povećana za 46%, a AUC M-III i M-IV, aktivnih metabolita pioglitazona, svaka smanjena za 10%. Kada se primjenjuju istodobno, bolesnike se mora pratiti na znakove toksičnosti povezane s CYP2C8 supstratom s uskim terapijskim indeksom. Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (vidjeti dio 4.4).

In vitro je pokazano da glavni metaboliti abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat inhibiraju OATP1B1 transporter unosa u jetru što posljedično može povisiti koncentracije lijekova koji se eliminiraju putem OATP1B1. Nema dostupnih kliničkih podataka koji potvrđuju interakcije temeljene na transporteru.

Primjena s lijekovima poznatim po produljenju QT intervala
Budući da liječenje androgenom deprivacijom može produljiti QT interval, savjetuje se oprez kad se lijek abirateronacetat primijenjuje s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili s lijekovima koji mogu inducirati *torsades de pointes* poput antiaritmika skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadona, moksifloksacina, antipsihotika, itd.

Primjena sa spironolaktonom
Spironolakton se veže na androgene receptore i može povisiti razine prostatičnog specifičnog antigena (PSA). Primjena s lijekom abirateronacetat se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Nema podataka o primjeni lijeka abirateronacetat u trudnoći u ljudi, a lijek nije namijenjen za primjenu u žena reproduktivne dobi.

Kontracepcija u muškaraca i žena
Nije poznato jesu li abirateronacetat ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je koristiti kondom ako bolesnik ima spolni odnos s trudnicom. Ako bolesnik ima spolni odnos sa ženom reproduktivne dobi, potrebno je koristiti kondom zajedno s još nekom učinkovitom metodom kontracepcije.
Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća
Abirateron Devatis nije namijenjena za primjenu u žena i kontraindicirana je u žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje
Abirateron Devatis nije namijenjena za primjenu u žena.

Plodnost
Abirateronacetat je utjecao na plodnost u mužjaka i ženki štakora, ali taj je učinak bio potpuno reverzibilan (vidjeti dio 5.3).

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Abirateron Devatis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
U analizi nuspojava u ispitivanjima faze 3 s lijekom abirateronacetat, nuspojave koje su bile zabilježene u ≥10% bolesnika bile su periferni edem, hipokalemija, hipertenzija, infekcija mokraćnih puteva i povišena alanin aminotransferaza i/ili povišena aspartat aminotransferaza. Druge važne nuspojave uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis.

Kao farmakodinamičku posljedicu mehanizma djelovanja lijeka, abirateronacetat može prouzročiti hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine. U ispitivanjima faze 3 očekivane mineralokortikoidne nuspojave zabilježene su češće u bolesnika liječenih abirateronacetatom nego u bolesnika koji su primali placebo: hipokalemija (18% naspram 8%), hipertenzija (22% naspram 16%) i retencija tekućine (periferni edem) (23% naspram 17%). U bolesnika liječenih abirateronacetatom naspram bolesnika koji su primali placebo: hipokalemija stupnja 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE (verzija 4.0)) zabilježena je u 6% naspram 1%, hipertenzija stupnja 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je u 7% naspram 5%, a retencija tekućine (periferni edem) stupnja 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je u 1% naspram 1% bolesnika. Mineralokortikoidne reakcije općenito su se mogle uspješno liječiti. Istodobna primjena kortikosteroida smanjuje incidenciju i težinu tih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava
U ispitivanjima bolesnika s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate koji su liječeni analogom LHRH-a, ili su ranije podvrgnuti orhidektomiji, abirateronacetat je primjenjena u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona (bilo 5 ili 10 mg na dan ovisno o indikaciji).

U tablici su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet popisane prema kategorijama učestalosti, definiranima kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija mokraćnih puteva
	često	sepsa
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	manje često	adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hipokalemija
	često	hipertrigliceridemija
Srčani poremećaji	često	zatajenje srca*, angina pektoris, fibrilacija atrija, tahikardija
	manje često	ostale aritmije
	nepoznato	infarkt miokarda, produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rijetko	alergijski alveolitis[a]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev često: dispepsija
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često	povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze [b]
	rijetko	fulminantni hepatitis, akutno zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	miopatija, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	hematurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	periferni edem
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	frakture**

* Zatajenje srca uključuje i kongestivno zatajenje srca, poremećaj funkcije lijeve klijetke i smanjenu ejekcijsku frakciju.

** Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture uz iznimku patoloških fraktura.

[a] Spontane prijave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

[b] Povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze uključuje povišen ALT, povišen AST i poremećaj funkcije jetre.

U bolesnika liječenih abirateronacetatom nastupile su sljedeće nuspojave stupnja 3 prema CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija u 5%; infekcija mokraćnih puteva u 2%; povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze u 4%; hipertenzija u 6%; frakture u 2%; periferni edemi, zatajenje srca i fibrilacija atrija, svaka u 1% bolesnika. Hipertrigliceridemija i angina pektoris stupnja 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se u < 1% bolesnika. Infekcija mokraćnih puteva, povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze, hipokalemija, zatajenje srca, atrijska fibrilacija i frakture stupnja 4 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se u < 1% bolesnika.

Viša incidencija hipertenzije i hipokalemije bila je zabilježena u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011). Hipertenzija je bila prijavljena u 36,7% bolesnika u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u usporedbi s 11,8% i 20,2% u ispitivanjima 301 odnosno 302. Hipokalemija je bila zabilježena u 20,4% bolesnika u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u usporedbi s 19,2% i 14,9% u ispitivanjima 301, odnosno 302).

Incidencija i težina nuspojava bila je veća u podskupini bolesnika s početnom vrijednosti funkcionalnog stanja prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) jednakoj 2, te također i u starijih bolesnika (≥75 godina).

Opis odabranih nuspojava

Kardiovaskularne reakcije

Ni u jedno od tri ispitivanja faze 3 nisu uključivani bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestirala infarktom miokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom te bolesnici sa zatajivanjem srca NYHA stupnja III i IV (ispitivanje 301) ili zatajenjem srca stupnja II do IV (ispitivanja 3011 i 302) ili ejekcijskom frakcijom srca < 50%. Svi uključeni bolesnici (i oni koji su primali lijek i oni koji su primali placebo) istodobno su liječeni androgenom deprivacijom, najčešće primjenom LHRH-analoga, a ta je terapija bila povezana s dijabetesom, infarktom miokarda, cerebrovaskularnim događajima i slučajevima iznenadne srčane smrti. Incidencije kardiovaskularnih nuspojava u ispitivanjima faze 3 u bolesnika koji uzimaju abirateronacetat u

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

odnosu na bolesnike koji uzimaju placebo bile su slijedeće: atrijska fibrilacija 2,6% naspram 2,0%, tahikardija 1,9% naspram 1,0%, angina pektoris 1,7% naspram 0,8%, zatajenje srca 0,7% naspram 0,2% i aritmija 0,7% naspram 0,5%.

Hepatotoksičnost
U bolesnika liječenih abirateronacetatom zabilježena je hepatotoksičnost karakterizirana povišenim razinama ALT-a, AST-a i ukupnog bilirubina. Hepatotoksičnosti stupnja 3 i 4 (npr. ALT ili AST povišen > 5 x iznad gornje granice normale (GGN) ili bilirubin povišen > 1,5 x GGN) zabilježene su u približno 6% bolesnika koji su primali abirateronacetat ukupno u kliničkim ispitivanjima faze 3, a tipično bi se javljale u prva 3 mjeseca nakon započinjanja liječenja. U ispitivanju 3011, hepatotoksičnosti stupnja 3 i 4 bile su zabilježene u 8,4% bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat. U deset bolesnika koji su uzimali lijek abirateronacetat, lijek je ukinut iz terapije radi hepatotoksičnosti; dvoje ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 2, šest ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 3, a dvoje ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 4. Niti jedan bolesnik nije umro radi hepatotoksičnosti u ispitivanju 3011. U kliničkim ispitivanjima faze 3 bilo je vjerojatnije da će se porast vrijednosti testova jetrene funkcije javiti u bolesnika koji su imali povišeni ALT ili AST na početku ispitivanja nego u onih čije su početne vrijednosti bile normalne. Kad je uočen porast ALT-a ili AST-a > 5 x GGN, ili povišenje vrijednosti bilirubina > 3 x GGN, liječenje abirateronacetatom je privremeno ili trajno prekinuto. U dva slučaja nastupilo je izraženo povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4). U ta dva bolesnika, koja su na početku imala normalnu jetrenu funkciju, došlo je do porasta ALT-a ili AST-a 15 do 40 x GGN, a bilirubina 2 do 6 x GGN. Nakon prekida liječenja, u oba su se bolesnika normalizirale vrijednosti testova jetrene funkcije, a u jednog je bolesnika abirateronacetat ponovno uvedena u liječenje, bez naknadnog porasta vrijednosti testova jetrene funkcije. U ispitivanju 302 u 35 (6,5%) bolesnika liječenih abirateronacetatom, primijećen je porast razina ALT ili AST stupnja 3 ili 4. Porast aminotransferaza povukao se kod svih osim kod 3 bolesnika (2 su imala nove višestruke metastaze u jetri, a 1 porast AST približno 3 tjedna nakon posljednje doze abirateronacetata). U kliničkim ispitivanjima faze 3, prekidi liječenja zbog povišenja ALT i AST ili poremećaja funkcije jetre prijavljeni su u 1,1% bolesnika liječenih abirateronacetatom odnosno 0,6% bolesnika koji su primali placebo; nije prijavljena nijedna smrt zbog hepatotoksičnosti.

U kliničkim je ispitivanjima rizik od hepatotoksičnosti umanjen činjenicom da nisu uključivani bolesnici s postojećim hepatitisom ili značajnim abnormalnostima testova jetrene funkcije. Iz ispitivanja 3011, bili su isključeni bolesnici s početnom vrijednosti ALT-a i AST-a > 2,5 X GGN, bilirubin > 1,5 X GGN ili oni s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili kroničnom bolesti jetre; ascitesom ili poremećajima krvarenja sekundarnima u odnosu na disfunkciju jetre. Iz ispitivanja 301, isključeni su bolesnici s početnim vrijedostima ALT-a i AST-a ≥ 2,5 x GGN ako nije bilo metastaza u jetri, odnosno > 5 x GGN ako su bile prisutne metastaze u jetri. U ispitivanju 302, bolesnici s metastazama u jetri nisu bili prikladni, a bolesnici s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a ≥ 2,5 x GGN, bili su isključeni. Povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije u bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima rješavalo se odlučno prekidanjem liječenja, a ponovno uvođenje lijeka dozvoljeno je tek nakon što su se vrijednosti testova jetrene funkcije vratile na one koje je bolesnik imao prije početka ispitivanja (vidjeti dio 4.2). U bolesnika u kojih su ALT ili AST bili povišeni > 20 x GGN liječenje nije ponovno započeto. Nije poznata sigurnost ponovne primjene lijeka u tih bolesnika. Mehanizam nastanka hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustva u ljudi vezano uz predoziranje lijekom abirateronacetat su ograničena. Ne postoji specifični

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

antidot. U slučaju predoziranja, treba zaustaviti primjenu lijeka i primijeniti opće potporne mjere, uključujući nadzor zbog moguće pojave aritmije, hipokalemije te znakova i simptoma retencije tekućine. Treba procijeniti i funkciju jetre.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, ostali antagonisti hormona i srodni lijekovi, ATK oznaka: L02BX03

Mehanizam djelovanja
Abirateronacetat se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17α-hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Taj je enzim aktivan i potreban za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate. CYP17 katalizira konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17α-hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cijepanjem veze C17,20 u prekursor androstenedion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećanog stvaranja mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama (vidjeti dio 4.4).

Karcinom prostate osjetljiv na androgene odgovara na liječenje kojim se snižavaju razine androgena. Liječenja androgenom deprivacijom, poput liječenja analozima LHRH ili orhidektomijom, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utječu na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlijezdama niti u tumoru. Liječenje lijekom abirateronacetat snižava koncentracije testosterona u serumu ispod razine detekcije (komercijalno dostupnim testovima) kad se primjenjuje zajedno s analozima LHRH (ili orhidektomijom).

Farmakodinamički učinci
Abirateronacetat snižava razinu testosterona i drugih androgena u serumu na vrijednosti niže od onih koje se postižu primjenom samo LHRH-analoga ili orhidektomijom. To je rezultat selektivne inhibicije enzima CYP17, potrebnog za biosintezu androgena. PSA služi kao tumorski biljeg u bolesnika s karcinomom prostate. U kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu kemoterapiju taksanom, u 38% bolesnika liječenih abirateronacetatom te u 10% bolesnika koji su primali placebo zabilježeno je najmanje 50%-tno sniženje razine PSA u odnosu na početne vrijednosti.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Djelotvornost je ustanovljena u tri randomizirana placebom kontrolirana multicentrična klinička ispitivanja faze 3 (ispitivanja 3011, 302 i 301), provedena u bolesnika s mHSPC-om i mCRPC-om. U ispitivanje 3011 bili su uključeni bolesnici s novodijagnosticiranim mHSPC-om (unutar 3 mjeseca od randomizacije) koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Prognoza visokog rizika bila je definirana s najmanje 2 od sljedeća 3 faktora rizika: (1) Gleasonov zbroj ≥8; (2) prisutnost 3 ili više lezija na snimki kostiju; (3) prisutnost mjerljivih visceralnih (isključujući bolest limfnih čvorova) metastaza. U aktivnoj skupini, abirateronacetat je primijenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona od 5 mg jedanput na dan dodatno uz terapiju deprivacijom androgena, ADT (LHRH agonist ili orhidektomija), što je bilo standardno liječenje. Bolesnici u kontrolnoj skupini primili su ADT i placebo umjesto lijeka abirateronacetat i prednizona. U ispitivanje 302 uključeni su bolesnici koji nisu prethodno primali docetaksel, dok su u ispitivanje 301 uključeni bolesnici su prethodno bili primali docetaksel. Bolesnici su primali neki LHRH-analog ili su prethodno podvrgnuti orhidektomiji. U skupini koja je aktivno liječena, abirateronacetat je primijenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona od 5 mg dvaput na dan. Bolesnici u kontrolnoj skupini primali su placebo i nisku dozu prednizona ili prednizolona od 5 mg dvaput na dan.

Promjene koncentracije PSA u serumu ne pretkazuju uvijek kliničku korist. Stoga je u svim

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

ispitivanjima preporučeno da bolesnici nastave s liječenjem u ispitivanju dok se ne ustanove kriteriji za prekid primjene, prema specifičnim zahtjevima za pojedino ispitivanje, navedenim niže.

U svim ispitivanjima primjena spironolaktona nije bila dopuštena, budući da se spironolakton veže na androgene receptore i može povisiti razine PSA.

Ispitivanje 3011 (bolesnici s novodijagnosticiranim mHSPC -om visokog rizika)
U ispitivanju 3011, (n=1199) medijan dobi uključenih bolesnika bio je 67 godina. Raspodjela bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 832 bijelca (69,4%), 246 azijata (20,5%), 25 crne rase ili afroamerikanaca (2,1%) i 80 ostalih (6,7%), nepoznato/neprijavljeno 13 (1,1%) i 3 američka indijanca ili domoroca s Aljaske (0,3%). Za 97% bolesnika ECOG funkcionalno stanje bilo je 0 ili 1. Bolesnici s utvrđenim metastazama na mozgu, nekontroliranom hipertenzijom, značajnom bolesti srca ili zatajenjem srca NYHA stupnja II-IV bili su isključeni. Bolesnici koji su bili prethodno liječeni farmakoterapijom, radioterapijom ili kirurškim zahvatom metastatskog raka prostate bili su isključeni s iznimkom od najviše 3 mjeseca ADT-a ili 1 ciklusa palijativne radijacije ili kirurškog zahvata za liječenje simptoma koji su rezultat metastatske bolesti. Koprimarne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez radiografske progresije (od engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS) Medijan početne vrijednosti rezultata boli, mjereno prema Kratkom upitniku o boli (od engl. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) bio je 2,0 i u liječenoj i u placebo skupini. Dodatno uz koprimarne mjere ishoda, korist je procijenjena i pomoću vremena do pojave koštanih događaja, vremena do sljedeće terapije za rak prostate, vremena do započinjanja kemoterapije, vremena do progresije boli i vremena do progresije PSA. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljenje bez radiografske progresije bilo je definirano kao vrijeme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti radi bilo kojeg uzroka. Radiografska progresija uključila je progresiju prema snimci kosti (prema modicifiranim PCWG2 kriterijima) ili progresiju lezija mekog tkiva prema CT-u ili MR-u (prema RECIST 1,1 kriterijima).

Bila je zabilježena značajna razlika u rPFS između dvije liječene skupine (vidjeti Tablicu 2 i Sliku 1).

Tablica 2: Preživljenje bez radiografske progresije – Stratificirana analiza; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)

	AA-P	**Placebo**
Randomizirani ispitanici	597	602
Događaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurirano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Vrijeme do događaja (mjeseci)		
Medijan (95% CI)	33,02 (29,57, NP)	14,78 (14,69, 18,27)
Raspon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p vrijednost[a]	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI)[b]	0,466 (0,394, 0,550)	

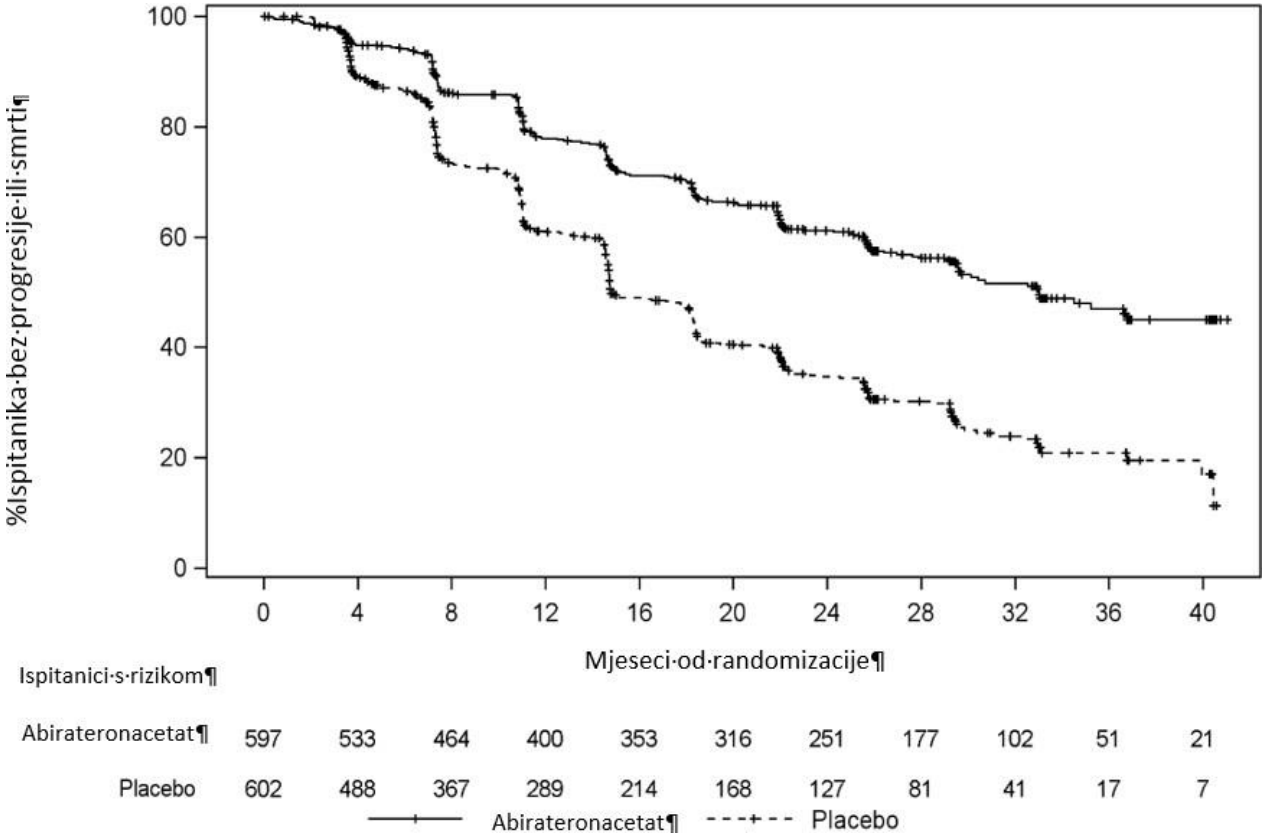
Napomena: += cenzurirano opažanje, NP=nije procjenjivo. Radiografska progresija i smrt uzeti su u obzir pri definiranju rPFS događaja. AA-P= ispitanici koji su primili abirateronacetat i prednizon.

[a] p vrijednost je iz log-rang testa stratificiranog prema ECOG funkcionalnom stanju (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

[b] Omjer hazarda je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 u korist AA-P.

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Slika 1: Kaplan-Meierov grafički prikaz preživljenja bez radiografske progresije; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)



Statistički značajno poboljšanje za OS u korist za AA-P uz ADT bilo je zabilježeno uz 34%-tno smanjenje rizika od smrti u usporedbi s placebom uz ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; p<0,0001), (vidjeti Tablicu 3 i Sliku 2).

Tablica 3: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih ili lijekom abirateronacetat ili placebom u ispitivanju PCR3011 (analiza podataka bolesnika s namjerom liječenja)

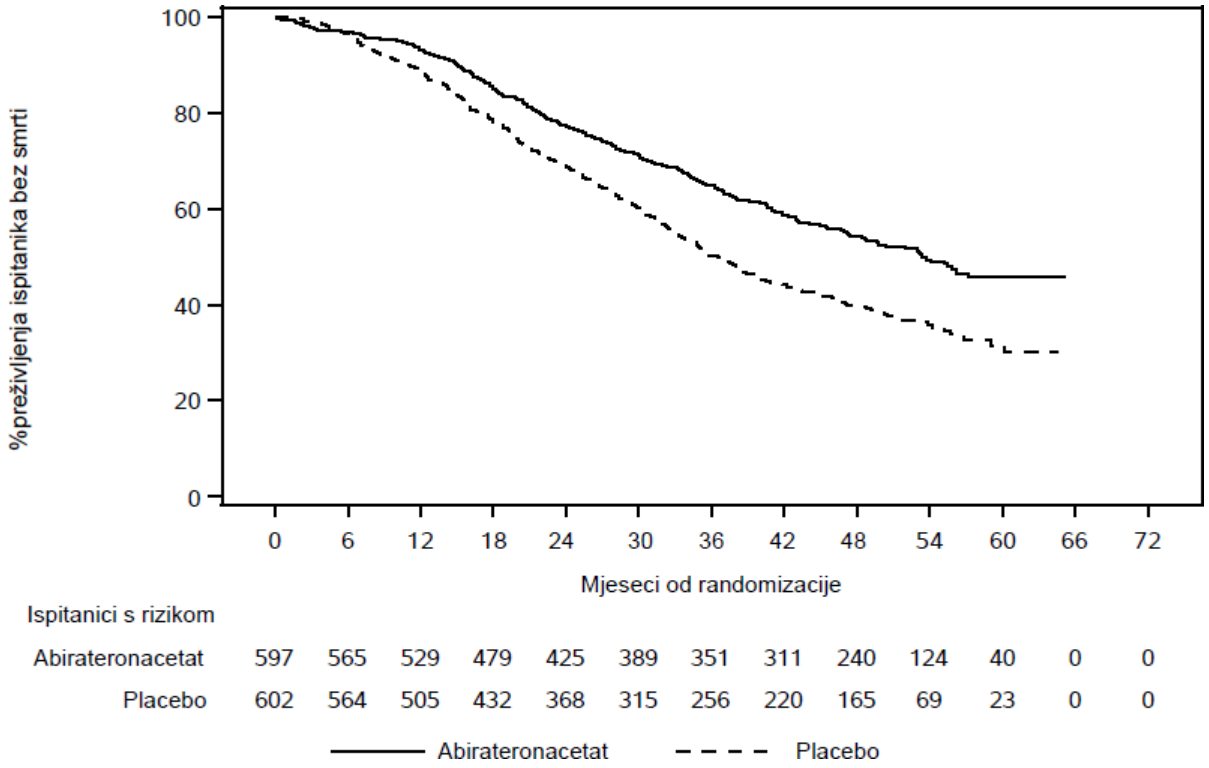
Ukupno preživljenje	**abirateronacetat s prednizonom (N=597)**	**Placebo (N=602)**
Smrt (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijan preživljenja (mjeseci)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2; NP)	(33,5; 40,0)
Omjer hazarda (95% CI)[1]	0,66 (0,56; 0,78)	

NP = nije procjenjivo

1 Omjer hazarda je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 u korist lijeka abirateronacetat s prednizonom.

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Slika 2: **Kaplan-Meierov grafički prikaz ukupnog preživljenja; Populacija s namjerom liječenja u analizi ispitivanja PCR3011**



Analize podskupina dosljedno su dale prednost liječenju lijekom abirateronacetat. Učinak AA-P liječenja na rPFS i OS kroz unaprijed definirane podskupine bio je pozitivan i konzistentan u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podskupinu ECOG rezultata 2 gdje nije zabilježen trend prema koristi, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka.

Dodatno na zabilježena poboljšanja ukupnog preživljenja i rPFS-a, korist je dokazana za lijek abirateronacetat naspram liječenja placebom u svim prospektivno definiranim sekundarnim mjerama ishoda.

Ispitivanje 302 (bolesnici koji prethodno nisu primili kemoterapiju)
Ovo ispitivanje uključilo je bolesnike koji prethodno nisu primili kemoterapiju, koji su bili asimptomatski ili s blagim simptomima, te bolesnike kojima kemoterapija još nije bila klinički indicirana. Rezultat 0-1 na Kratkom upitniku o boli (BPI-SF, od engl. Brief Pain Inventory-Short Form) za najjaču bol u posljednja 24 sata smatrao se asimptomatskim, a rezultat 2-3 blago simptomatskim.

U ispitivanju 302, (n=1088) medijan dobi uključenih bolesnika bio je 71 godina za bolesnike koji su bili liječeni lijekom abirateronacetat uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za bolesnike koji su bili liječeni placebom uz prednizon ili prednizolon. Raspodjela bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 520 bijelaca (95,4%), 15 crnaca (2,8%), 4 azijata (0,7%) i 6 ostalih (1,1%). Funkcionalno stanje prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bilo je 0 za 76% bolesnika i 1 za 24% bolesnika u obje skupine. Pedeset posto bolesnika imalo je metastaze samo u kostima, dodatnih 31% bolesnika imalo je metastaze u kostima i mekim tkivima ili metastaze u limfnim čvorovima, a 19% bolesnika imalo je metastaze jedino u mekim tkivima ili limfnim čvorovima. Bolesnici s visceralnim metastazama bili su isključeni. Koprimarne mjere ishoda djelotvornosti bili su ukupno

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

preživljenje i preživljenje bez radiografske progresije (rPFS, od engl. radiographic progression-free survival). Dodatno uz koprimarne mjere ishoda, korist liječenja je također procijenjena prema vremenu potrebnom za primjenu opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla, te prema vremenu do početka citotoksične kemoterapije, prema vremenu do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke ≥ 1, te prema vremenu do progresije PSA utemeljene na kriterijima Radne skupine za karcinom prostate-2 (PCWG2, od engl. Prostate Cancer Working Group-2). Liječenja iz ispitivanja prekinuta su u trenutku nedvosmislene kliničke progresije. Liječenja su također mogla biti prekinuta radi potvrđene radiografske progresije po odluci ispitivača.

Preživljenje bez radiografske progresije (engl. *Radiographic progression free survival*, rPFS) bilo je procijenjeno uz primjenu istraživanja sekvencijskih slika (od engl. sequential imaging studies), definirano prema kriterijima PCWG2 (za lezije na kostima) i modificiranom Kriteriju za procjenu odgovora u solidnim tumorima (RECIST, od engl. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (za lezije u mekim tkivima). U analizi rPFS korišten je centralni pregled radiografske procjene progresije.

Pri planiranoj rPFS analizi bio je 401 događaj; 150 (28%) bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat i 251 (46%) bolesnika liječenih s placebom imalo je radiografski dokaz progresije ili je umrlo. Primijećena je značajna razlika u rPFS između liječenih skupina (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 3).

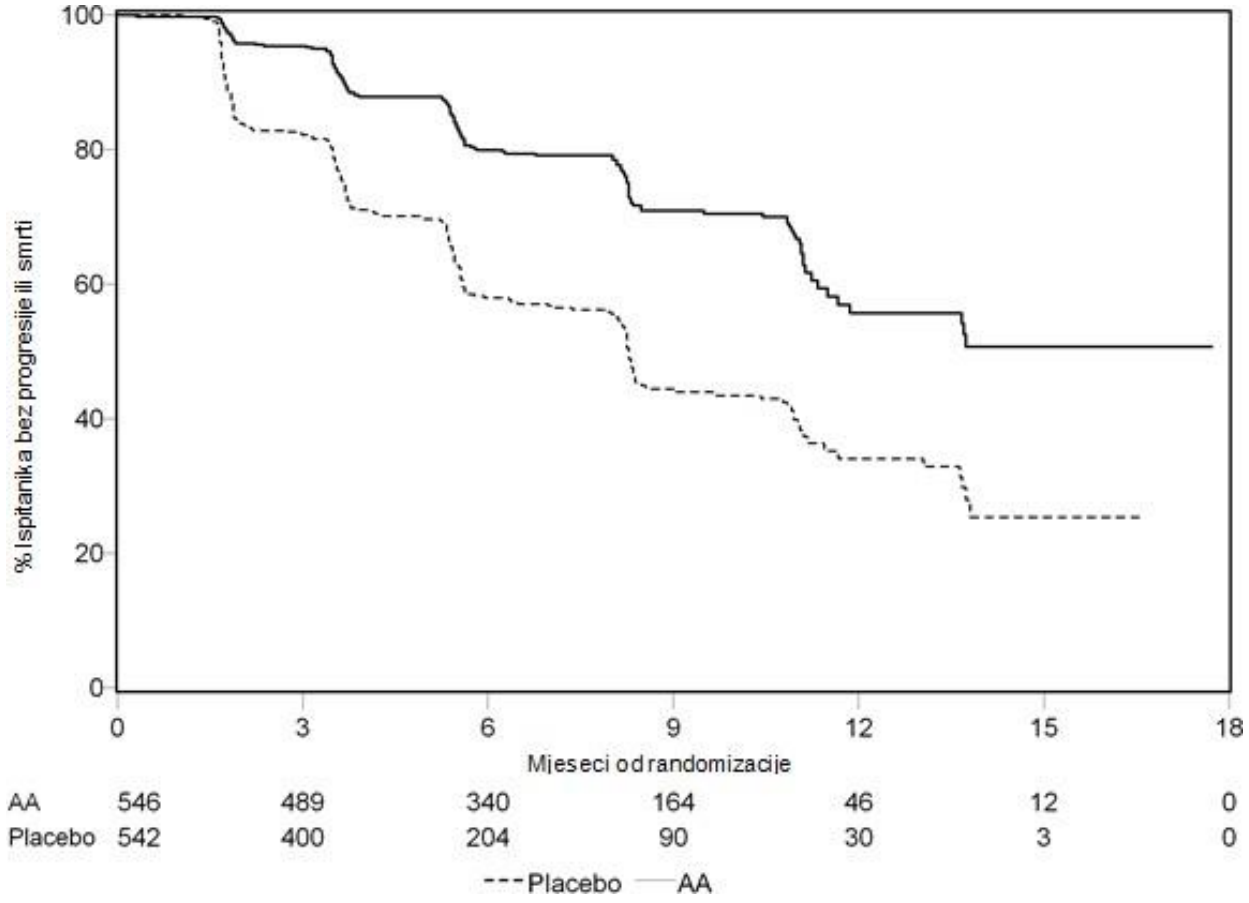
Tablica 4: Ispitivanje 302: Preživljenje bez radiografske progresije bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju

	Abirateronacetat (N=546)	**Placebo (N=542)**
Preživljenje bez radiografske progresije (rPFS)		
progresija ili smrt	150 (28%)	251 (46%)
medijan rPFS u mjesecima (95% CI)	nije dostignuto (11,66; NP)	8,3 (8,12; 8,54)
p-vrijednost*	< 0,0001	
omjer hazarda** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NP=Nije procijenjeno
* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)
** Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka abirateronacetat

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije u bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju



AA=abirateronacetat

Međutim, podaci iz ispitivanja nastavili su se prikupljati do druge interim analize ukupnog preživljenja (engl. overall survival). Radiografski pregled ispitivača rPFS proveden kao nastavna analiza osjetljivosti, prikazan je u Tablici 5 i na Slici 4.

Šeststosedam (607) ispitanika imalo je radiografsku progresiju ili je umrlo: 271 (50%) u skupini koja je primala abirateronacetat i 336 (62%) u skupini koja je primala placebo. Liječenje abirateronacetatom smanjilo je rizik za radiografsku progresiju ili smrt za 47% u usporedbi s placebom (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], p < 0,0001). Medijan rPFS bio je 16,5 mjeseci u skupini koja je primala abirateronacetat i 8,3 mjeseci u skupini koja je primala placebo.

Tablica 5: Ispitivanje 302: Preživljenje bez radiografske progresije bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz LHRH analoge ili prethodnu orhidektomiju (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)

	Abirateronacetat (N=546)	**Placebo (N=542)**
Preživljenje bez radiografske progresije (rPFS)		
progresija ili smrt	271 (50%)	336 (62%)
medijan rPFS u mjesecima (95% CI)	16,5 (13,80; NP)	8,3 (8,12; 8,54)

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

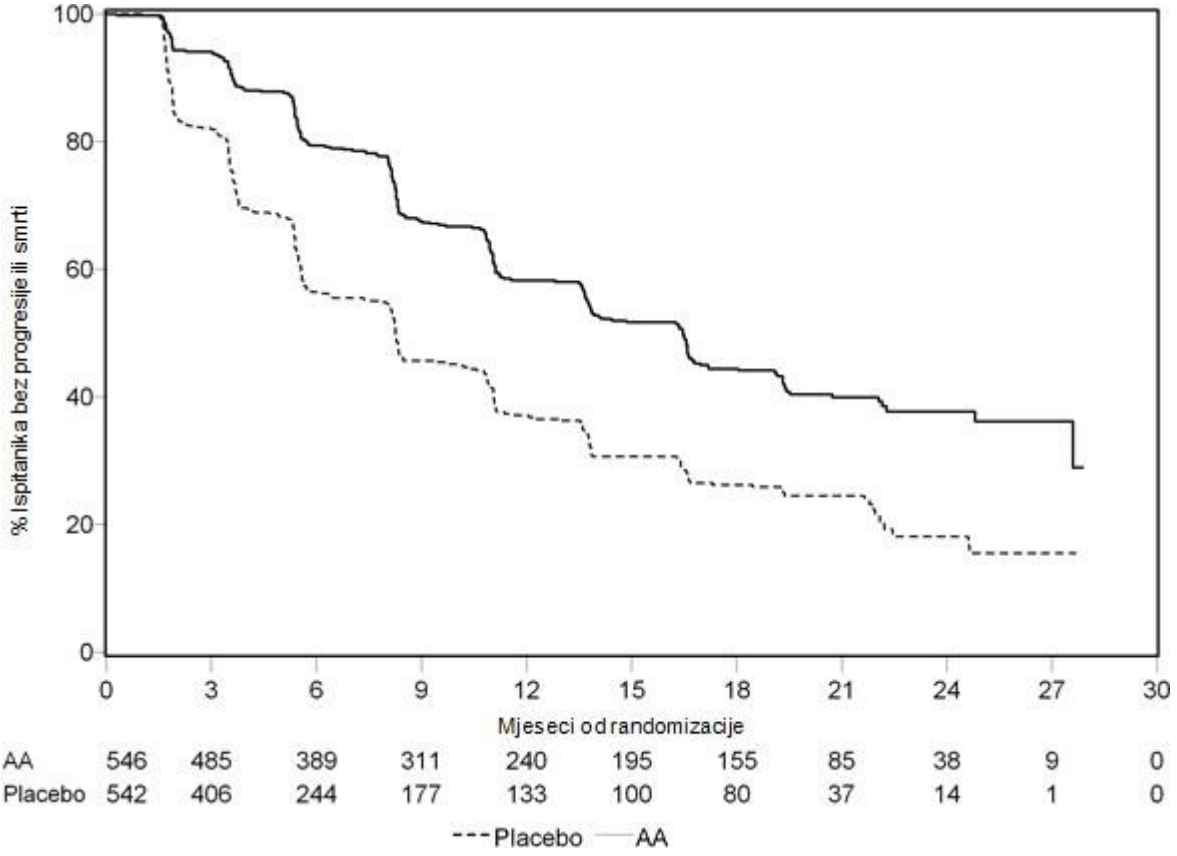
p-vrijednost*	< 0,0001
omjer hazarda** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)

NP=Nije procijenjeno

* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

** Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka abirateronacetat

Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije u bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)



AA=abirateronacetat

Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) provedena je nakon zabilježene 333 smrti. Ispitivanje je bilo otkriveno (engl. unblinded) radi značaja uočene kliničke koristi, te je bolesnicima u placebo skupini bilo ponuđeno liječenje lijekom abirateronacetat. Ukupno preživljenje bilo je dulje uz lijek abirateronacetat nego uz placebo sa smanjenjem rizika od smrti od 25% (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), ali podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli i rezultati interim analize nisu dostigli unaprijed definiranu granicu prekida za statističku značajnost (vidjeti Tablicu 6). Nastavlja se praćenje preživljenja nakon ove privremene analize.

Planirana završna analiza za ukupno preživljenje provedena je nakon što je zabilježena 741 smrt (medijan praćenja od 49 mjeseci). Umrlo je šezdeset i pet posto (354 od 546) bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat, u usporedbi sa 71% (387 od 542) bolesnika koji su primali placebo. Pokazana je statistički značajna korist ukupnog preživljenja u korist skupine liječene lijekom abirateronacetat sa smanjenjem rizika od smrti od 19,4% (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) i poboljšanjem medijana ukupnog preživljenja od 4,4 mjeseca (abirateronacetat 34,7

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

mjeseci, placebo 30,3 mjeseca) (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je pokazano unatoč tome što je 44% bolesnika u placebo skupni primilo lijek abirateronacetat kao nastavno liječenje.

Tablica 6: Ispitivanje 302: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju

	Abirateronacetat (N=546)	**Placebo (N=542)**
Interim analiza preživljenja		
smrt (%)	147 (27%)	186 (34%)
medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	nije dostignuto (NP; NP)	27,2 (25,95; NP)
p-vrijednost*	0,0097	
omjer hazarda** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Završna analiza preživljenja		
smrt	354 (65%)	387 (71%)
medijan ukupnog preživljenja izražen u mjesecima (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

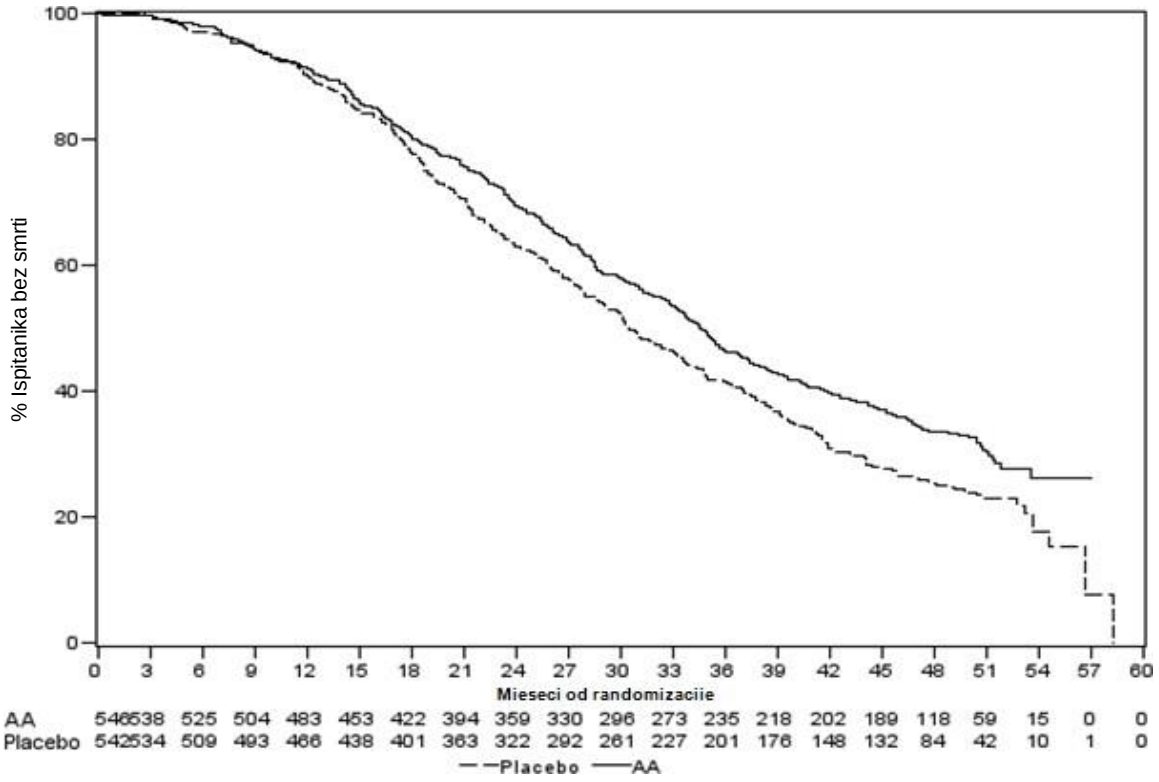
p-vrijednost*	0,0033
omjer hazarda** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)

NP=Nije procijenjeno

* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

** Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka abirateronacetat

Slika 5: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju, završna analiza



AA=abirateronacetat

Osim opaženog poboljšanja ukupnog preživljenja i rPFS, uz lijek abirateronacetat u odnosu na liječenje placebom, zabilježena je korist za sve sekundarne parametre ishoda, prema slijedećem:

Vrijeme do progresije PSA temeljeno na kriterijima PCWG2: Medijan vremena do progresije PSA bio je 11,1 mjeseci u bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat, a 5,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], p < 0,0001). Vrijeme do progresije PSA bilo je približno udvostručeno uz liječenje lijekom abirateronacetat (HR=0,488). Udio ispitanika s potvrđenim PSA odgovorom bio je veći u skupini s lijekom abirateronacetat nego u placebo skupini (62% napram 24%; p < 0,0001). U bolesnika s mjerljivim bolestima mekih tkiva, uz lijek abirateronacetat značajno je povećan broj potpunih i parcijalnih tumorskih odgovora na liječenje.

Vrijeme do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla: Medijan vremena do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla u vrijeme završne analize bio je 33,4 mjeseca za bolesnike koji uzimaju lijek abirateronacetat, a za bolesnike koji uzimaju placebo iznosio je 23,4 mjeseca (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], p < 0,0001).

Vrijeme do početka citotoksične kemoterapije: Medijan vremena do početka citotoksične

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

kemoterapije iznosio je 25,2 mjeseca za bolesnike koji uzimaju lijek abirateronacetat, a za bolesnike koji uzimaju placebo iznosio je 16,8 mjeseci (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], p < 0,0001).

Vrijeme do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke ≥ 1: Medijan vremena do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke ≥ 1 iznosio je 12,3 mjeseci za bolesnike koji uzimaju lijek abirateronacetat, a 10,9 mjeseci za bolesnike koji uzimaju placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], p=0,0053).

Slijedeći ishodi ispitivanja pokazali su statistički značajnu prednost u korist liječenja lijekom abirateronacetat:
Objektivni odgovor: Objektivni odgovor definiran je kao udio ispitanika s mjerljivom bolesti, koji postižu potpuni ili parcijalni odgovor prema kriteriju RECIST (da bi se limfni čvor promatrao kao ciljna lezija, njegova veličina na početku trebala je biti ≥ 2 cm). Udio ispitanika s mjerljivom bolesti na početku, koji su imali objektivni odgovor bio je 36% u skupini s lijekom abirateronacetat i 16% u placebo skupini (p < 0,0001).

Bol: Liječenje lijekom abirateronacetat značajno je smanjilo rizik za pojavu progresije intenziteta prosječne boli za18% u usporedbi s placebom (p=0,0490). Medijan vremena do progresije bio je 26,7 mjeseci u skupini s lijekom abirateronacetat i 18,4 mjeseci u placebo skupini.

Vrijeme do smanjenja FACT-P (od engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) (ukupni rezultat): Liječenje lijekom abirateronacetat je smanjilo rizik za degradaciju FACT-P (ukupni rezultat) za 22% u usporedbi s placebom (p=0,0028). Medijan vremena do degradacije u FACT-P (ukupni rezultat) bio je 12,7 mjeseci u skupini s lijekom abirateronacetat i 8,3 mjeseci u placebo skupini.

Ispitivanje 301 (bolesnici koji su prethodno primili kemoterapiju)
Ispitivanje 301 uključilo je bolesnike koji su prethodno primili docetaksel. Kod bolesnika se nije moralo doći do progresije bolesti dok su na docetakselu, jer je zbog toksičnosti ove kemoterapije moglo doći do prestanka primjene lijeka. Bolesnike se održavalo na lijekovima u ispitivanju do progresije PSA (potvrđen 25%-tni porast u odnosu na bolesnikove početne vrijednosti/nadir) uz protokol definirane radiografske progresije i simptomatske ili kliničke progresije. Bolesnici koji su karcinom prostate prethodno liječili ketokonazolom nisu uključivani u ovo ispitivanje. Primarna mjera ishoda djelotvornosti ispitivanja bilo je ukupno preživljenje.

Medijan dobi uključenih bolesnika bio je 69 godina (raspon 39-95). Raspodjela bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 737 bijelaca (93,2%), 28 crnaca (3,5%), 11 azijata (1,4%) i 14 ostalih (1,8%). Opće stanje 11% uključenih bolesnika ocijenjeno je ocjenom 2 na ECOG ljestvici; 70% bolesnika imalo je radiografski dokaz progresije bolesti s ili bez progresije PSA; 70% bolesnika prethodno je primilo jednu, a 30% dvije citotoksične kemoterapije. Metastaze u jetri bile su prisutne u 11% bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat.

U planiranoj analizi provedenoj nakon 552 zabilježena smrtna ishoda, ustanovljeno je da je umrlo 42% (333 od 797) bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat u odnosu na 55% (219 od 398) bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat uočeno je statistički značajno poboljšanje medijana ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju

	Abirateronacetat (N=797)	**Placebo (N=398)**
Primarna analiza preživljenja		
smrt (%)	333 (42%)	219 (55 %)
medijan preživljenja (mjeseci)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

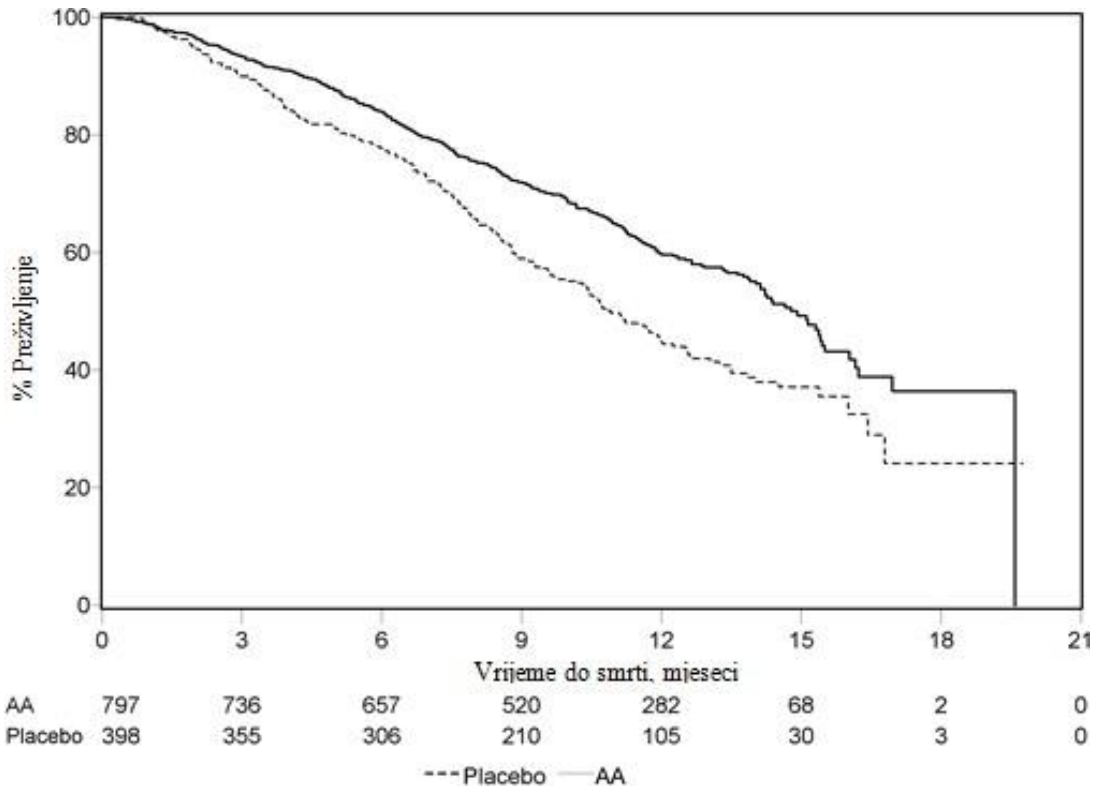
(95% CI)		
p-vrijednost[a]		< 0,0001
omjer hazarda (95% CI)[b]		0,646 (0,543; 0,768)
Dopunjena analiza preživljenja		
smrt (%)	501 (63%)	274 (69%)
medijan preživljenja (mjeseci)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
(95% CI)		
omjer hazarda (95% CI)[b]		0,740 (0,638; 0,859)

[a] p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema funkcionalnom stanju bolesnika po ECOG ljestvici (0-1 ili 2), boli (odsutna ili prisutna), broju prethodnih režima kemoterapije (1 ili 2) i vrsti progresije bolesti (samo PSA ili i radiološka)

[b] omjer hazarda dobiven je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka abirateronacetat.

U svim vremenskim točkama u kojima su ocjenjivani rezultati nakon prvih mjeseci liječenja, preživio je veći udio bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat u odnosu na udio bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Sliku 6).

Slika 6: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju

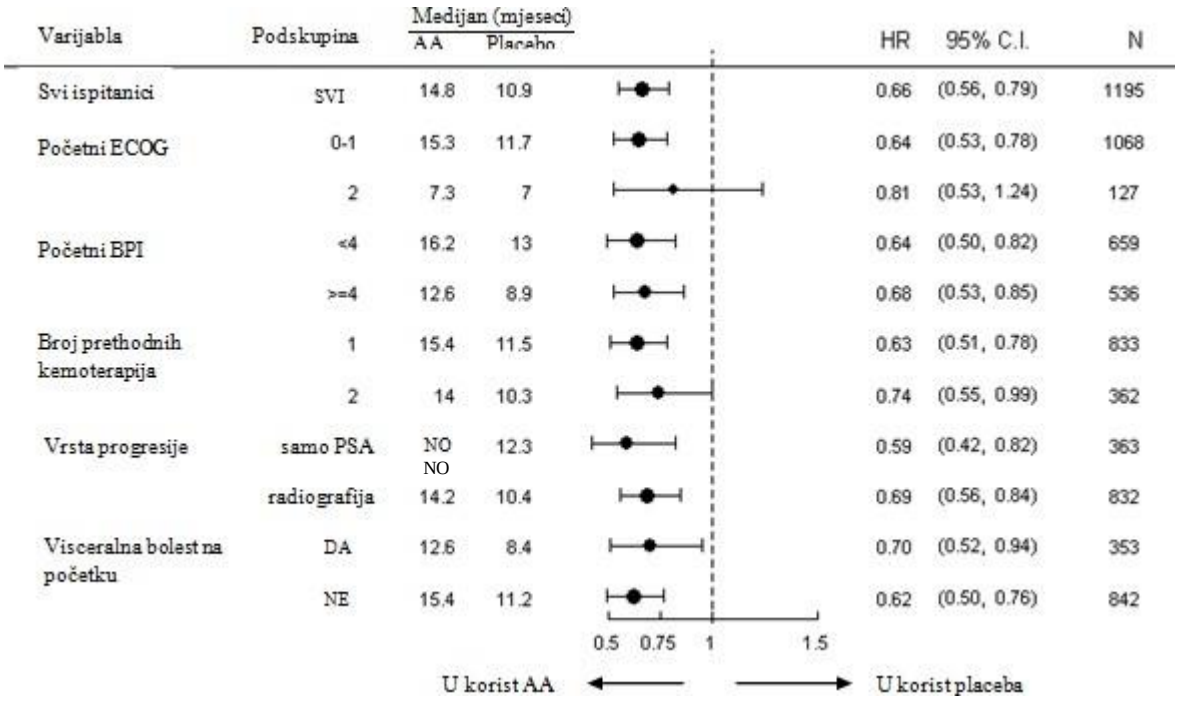


AA=abirateronacetat

Analiza preživljenja po podskupinama pokazala je dosljednu korist liječenja lijekom abirateronacetat za preživljenje (vidjeti Sliku 7).

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Slika 7: Ukupno preživljenje po podskupinama: omjer hazarda i 95%-tni interval pouzdanosti



AA=abirateronacetat; BPI=Kratki upitnik o boli; C.I.=interval pouzdanosti; ECOG=opće stanje bolesnika prema ljestvici Eastern Cooperative Oncology Group; HR=omjer hazarda; NO=nije se moglo ocijeniti

Osim opaženog poboljšanja ukupnog preživljenja, sve sekundarne mjere ishoda išle su u korist lijeka abirateronacetat i bile su statistički značajne nakon prilagodbe za višestruke testove, kako slijedi:

Bolesnici koji su primali lijek abirateronacetat imali su značajno veći odgovor na liječenje mjeren vrijednošću PSA (definiran kao smanjenje ≥ 50% u odnosu na početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 38% naspram 10%, p < 0,0001.

Medijan vremena do progresije PSA bio je 10,2 mjeseca u bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat, a 6,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], p <0,0001).

Medijan preživljenja bez radiološki dokazane progresije bolesti iznosio je 5,6 mjeseci u bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat te 3,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], p <0,0001).

<u>Bol</u>
Udio bolesnika s ublaženim simptoma boli bio je statistički značajno veći u skupini liječenoj lijekom abirateronacetat nego u skupini koja je primala placebo (44% naspram 27%, p=0,0002). Bolesnik koji je odgovorio na ublažavanje boli definiran je kao onaj bolesnik koji je tijekom prethodna 24 sata osjetio najmanje 30%-tno smanjenje najjače boli u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o boli bez povećanja doze analgetika u dvije uzastopne posjete u razmaku od četiri tjedna. Ublažavanje boli analizirano je samo u bolesnika s početnim intenzitetom boli ≥ 4 i najmanje jednim rezultatom procjene boli nakon početka liječenja (N=512).

Progresiju boli imao je manji udio bolesnika liječenih lijekom abirateronacetat u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo nakon 6 (22% naspram 28%), 12 (30% naspram 38%) i 18 mjeseci (35% naspram 46%). Progresija boli definirana je kao ≥ 30%-tni porast najjačeg inteziteta boli tijekom prethodna 24 sata u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o boli bez smanjenja

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

doze analgetika zabilježen u dvije uzastopne posjete, ili ≥ 30%-tno povećanje doze analgetika zabilježeno u dvije uzastopne posjete. Vrijeme do progresije boli na 25. percentili bilo je 7,4 mjeseca u skupini liječenoj lijekom abirateronacetat u odnosu na 4,7 mjeseci u skupini koja je primala placebo.

Koštani događaji
Manji udio bolesnika u u skupini liječenoj lijekom abirateronacetat nego u skupini koja je primala placebo imao je koštane događaje nakon 6 mjeseci (18% naspram 28%), 12 mjeseci (30% naspram 40%) i 18 mjeseci (35% naspram 40%).
Vrijeme do nastupa prvog koštanog događaja na 25. percentili u skupini liječenoj lijekom abirateronacetat bilo je dva puta dulje nego u kontrolnoj skupini - 9,9 mjeseci naspram 4,9 mjeseci. Koštani događaj definiran je kao patološka fraktura, kompresija leđne moždine, palijativno zračenje kosti ili kirurški zahvat na kosti.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka abirateronacetat u svim podskupinama pedijatrijske populacije u uznapredovalom karcinomu prostate. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon primjene abirateronacetata, farmakokinetika abiraterona ispitana je u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate te u osoba s oštećenjem jetre ili bubrega koje ne boluju od karcinoma. Abirateronacetat *in vivo* brzo prelazi u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (vidjeti dio 5.1).

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene abirateronacetata natašte vrijeme do postizanja vršne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primjena abirateronacetata s hranom, u usporedbi s primjenom natašte, rezultira do 10 puta (AUC), odnosno do 17 puta (C_{max}**)** većom srednjom sustavnom izloženošću abirateronu, ovisno o sadržaju masnoće u obroku. S obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje lijeka abirateronacetat s hranom može rezultirati vrlo različitim razinama izloženosti lijeku. Stoga se Abirateron Devatis ne smije uzimati s hranom. Tablete se moraju uzeti u jednoj dozi jedanput na dan na prazan želudac. Abirateron Devatis se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela, a hrana se ne smije jesti barem jedan sat nakon uzimanja lijeka Abirateron Devatis. Tablete se moraju progutati cijele s vodom (vidjeti dio 4.2).

Distribucija
Vezanje ^{14}C-abiraterona na proteine plazme u ljudi iznosi 99,8%. Prividni volumen distribucije je približno 5,630 l, što ukazuje da se abirateron u velikoj mjeri raspodjeljuje u periferna tkiva.

Biotransformacija
Nakon peroralne primjene ^{14}C-abirateronacetata u obliku kapsula, abirateronacetat se hidrolizira u abirateron, koji se zatim primarno metabolizira u jetri sulfacijom, hidroksilacijom i oksidacijom. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (oko 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 metabolita koji se mogu pronaći, svaki od 2 glavna metabolita, abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat, predstavlja približno 43% ukupne radioaktivnosti.

Eliminacija
Srednji poluvijek abiraterona u plazmi iznosi oko 15 sati, na temelju podataka prikupljenih u zdravih ispitanika. Nakon peroralne primjene ^{14}C-abirateronacetata u dozi od 1000 mg, približno 88% radioaktivne doze nađe se u stolici, a približno 5% u mokraći. Glavni spojevi prisutni u stolici su nepromijenjeni abirateronacetat i abirateron (približno 55%, odnosno 22% primijenjene doze).

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje jetre
Farmakokinetika abirateronacetata ispitana je u ispitanika s postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A, odnosno B) i u zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini. Sustavna izloženost abirateronacetatu nakon pojedinačne peroralne doze od 1000 mg povećala se za približno 11% u ispitanika s postojećim blagim te za približno 260% u ispitanika s postojećim umjerenim oštećenjem jetre. Srednje poluvrijeme raspada abiraterona produljeno je na oko 18 sati u ispitanika s blagim oštećenjem jetre, odnosno na oko 19 sati u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre.

U drugom ispitivanju, farmakokinetika abirateronacetata ispitana je u ispitanika s postojećim teškim (n=8) oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C), te u 8 zdravih ispitanika kontrolne skupine s normalnom funkcijom jetre. AUC abirateronacetata povećana je za približno 600%, te je slobodna frakcija lijeka povećana približno 80% u ispitanika s teškim oštećenjem jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s postojećim blagim oštećenjem jetre. Primjenu abirateronacetata mora se pažljivo procijeniti u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Abirateronacetat se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

U bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvije hepatotoksičnost možda će biti potrebno prekinuti liječenje i prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrega
Farmakokinetika abirateronacetata ispitana je u ispitanika u zadnjem stadiju bubrežne bolesti na redovitoj hemodijalizi i u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nije se povećala sustavna izloženost abirateronacetatu nakon primjene pojedinačne peroralne doze od 1000 mg u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi. Nije potrebno smanjivati dozu kod primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.2). Međutim, nema kliničkog iskustva u bolesnika s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. U tih se bolesnika savjetuje oprez.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U svim istraživanjima toksičnosti na životinjama koncentracija testosterona u cirkulaciji bila je znatno snižena. Kao rezultat toga opaženo je smanjenje mase organa te morfološke i/ili histopatološke promjene spolnih organa, hipofize, nadbubrežnih i mliječnih žlijezda. Sve su promjene bile potpuno ili djelomično reverzibilne. Promjene na spolnim organima i organima osjetljivima na androgene u skladu su s farmakologijom abirateronacetata. Sve su se hormonske promjene povezane s liječenjem povukle ili se vidjelo poboljšanje nakon 4-tjednog razdoblja oporavka.

U ispitivanjima plodnosti, i u mužjaka i u ženki štakora abirateronacetat je smanjio plodnost, što je u potpunosti bilo reverzibilno 4 do 16 tjedana nakon prestanka primjene abirateronacetata.

U ispitivanju razvojne toksičnosti u štakora, abirateronacetat je utjecao na trudnoću uključujući smanjenje fetalne težine i preživljenje. Uočeni su učinci na vanjske spolne organe, premda abirateronacetat nije bio teratogen.

U ovim ispitivanjima plodnosti i ispitivanjima razvojne toksičnosti koja su provedene na štakorima, svi učinci su bili povezani s farmakološkom aktivnosti abirateronacetata.

Osim promjena na spolnim organima opaženima u toksikološkim istraživanjima na životinjama, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Abirateronacetat nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju u transgeničnih (Tg.rasH2) miševa. U 24-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti u štakora, abirateronacetat je povećao incidenciju neoplazmi intersticijskih stanica u testisima. Smatra se da je ovaj nalaz, specifičan za štakore, povezan s farmakološkim djelovanjem abirateronacetata. Abirateronacetat nije bio kancerogen u ženki štakora.

Procjena rizika za okoliš (ERA)
Djelatna tvar, abirateron, predstavlja rizik za vodeni okoliš, posebno za ribu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
natrijev laurilsulfat
hipromeloza 2910 6cP
koloidni, bezvodni, silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film-ovojnica
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVdC/PE/PVC/aluminijski blister.
Veličine pakiranja: 28, 56, 60, 70, 90, 98, 112 ili 120 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Na temelju svog mehanizma djelovanja, ovaj lijek može naštetiti fetusu u razvoju; stoga trudnice ili žene koje bi mogle biti trudne ne smiju rukovati njime bez zaštite, npr. rukavica.

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Devatis GmbH
Spitalstr. 22
79539 Lörrach
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-315356088

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.10.2025.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.03.2026.

HALMED
11 - 05 - 2026
ODOBRENO