

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

GRUMABIX 250 mg  
GRUMABIX 500 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

GRUMABIX 250 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg abiraterón-acetátu.

GRUMABIX 500 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg abiraterón-acetátu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá 250 mg filmom obalená tableta obsahuje 176,6 mg monohydrátu laktózy čo zodpovedá 168 mg laktózy a 5,88 mg sodíka.

Každá 500 mg filmom obalená tableta obsahuje 353,2 mg monohydrátu laktózy čo zodpovedá 336 mg laktózy a 11,76 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

250 mg: Biele až takmer biele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety (16 mm dlhé), s vyrazeným 250 na jednej strane.

500 mg: Biele až takmer biele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety (21 mm dlhé), s vyrazeným 500 na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

GRUMABIX je indikovaný spolu s prednizónom alebo prednizolónom na:

- liečbu novodiagnostikovaného vysoko rizikového metastázujúceho, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) u dospelých mužov v kombinácii s androgénovou depriváčnou liečbou (ADT, androgen deprivation therapy) (pozri časť 5.1).
- liečbu metastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer) u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgén depriváčnej liečby a u ktorých dosiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia (pozri časť 5.1).
- liečbu mCRPC u dospelých mužov, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po chemoterapii s obsahom docetaxelu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek predpisuje lekár so špecializáciou v príslušnom odbore.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1000 mg (štyri 250 mg **alebo dve 500 mg tablety**) ako jednorazová dávka za deň, ktorá sa nesmie užívať spolu s jedlom (pozri „Spôsob podávania“ nižšie). Užívanie tabliet s jedlom zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### *Dávkovanie prednizónu alebo prednizolónu*

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

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

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

#### *Odporúčané sledovanie*

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

U pacientov s existujúcou hypokaliémiou alebo u pacientov, u ktorých sa vyvinie hypokaliémia počas liečby liekom GRUMABIX, zväžte udržanie hladiny draslíka u pacienta  $\geq 4,0$  mmol/l. U pacientov, u ktorých sa vyvinie toxicita  $\geq 3$ . stupňa, vrátane hypertenzie, hypokaliémie, opuchu a iné, nemineralokortikoidné toxicity, sa má liečba pozastaviť a má sa začať vhodná liečba. Liečba liekom GRUMABIX sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu 1. stupeň závažnosti alebo východiskovú hodnotu.

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

#### *Hepatotoxicita*

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

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

Preukázalo sa, že stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu približne 4-násobne po podaní jednorazových perorálnych dávok 1000 mg abiraterón-acetátu (pozri časť 5.2). Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abiraterón-acetátu, keď sa podával pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C). Nemožno predpovedať žiadnu úpravu dávky. Použite lieku GRUMABIX sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos zjavne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). GRUMABIX sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

#### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

GRUMABIX je určený na perorálne použitie.

Tablety sa musia užívať v jednej dávke jedenkrát denne nalačno. GRUMABIX sa musí užívať minimálne dve hodiny po jedle a jedlo sa nesmie jesť minimálne jednu hodinu po užití GRUMABIXU. GRUMABIX tablety sa musia prehltnúť celé a zapiť vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Hypertenzia, hypokaliémia, retencia tekutín a zlyhávajúce srdce v dôsledku nadbytku mineralokortikoidov

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

GRUMABIX sa má používať opatrne u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze. Zo štúdií fázy III s liekom GRUMABIX boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, klinicky významným ochorením srdca s dokumentovaným infarktom myokardu, alebo arteriálnymi trombotickými príhodami za posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou alebo zlyhávaním srdca triedy III alebo IV (štúdia 301) alebo zlyhávaním srdca triedy II až IV (štúdie 3011 a 302) podľa New York Heart Association (NYHA) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. V štúdiách 3011 a 302 boli vylúčení pacienti s atriálnou fibriláciou alebo inou srdcovou arytmiou, ktorá si vyžadovala liečbu. Bezpečnosť u pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) < 50 % alebo zlyhávaním srdca triedy III alebo IV podľa NYHA (v štúdiu 301) alebo zlyhávaním srdca triedy II až IV podľa NYHA (v štúdiách 3011 a 302) nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1).

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

#### Hepatotoxicita a porucha funkcie pečene

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

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

Pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatitídou boli vylúčení z klinických štúdií: neexistujú žiadne údaje, ktoré by podporovali použitie lieku abiraterón-acetátu v tejto populácii.

Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viaczasobných dávok abiraterón-acetátu, keď sa podával pacientom so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C). Použitie lieku GRUMABIX sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene, u ktorých by mal prínos zjavne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). GRUMABIX sa nemá používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Počas postmarketingového sledovania boli zriedkavo hlásené prípady akútneho zlyhania pečene a fulminantnej hepatitídy, niektoré so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8).

#### Ukončenie liečby kortikosteroidmi a zvládanie stresových situácií

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

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

#### Kostná denzita

U mužov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty sa môže vyskytnúť zníženie kostnej denzity. Použitie lieku GRUMABIX v kombinácii s glukokortikoidmi môže tento účinok zosilniť.

#### Predošlé užívanie ketokonazolu

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

#### Hyperglykémia

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

#### Hypoglykémia

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

#### Použitie s chemoterapiou

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

#### Potenciálne riziká

U mužov s metastázujúcim karcinómom prostaty, vrátane tých, ktorí sa liečia liekom GRUMABIX, sa môže objaviť anémia a sexuálna dysfunkcia.

### Účinky na kostrové svalstvo

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

### Interakcie s inými liekmi

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

### Kombinácia abiraterónu a prednizónu/prednizolónu s Ra-223

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

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

### Intolerancia pomocných látok

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

Každá 250 mg filmom obalená tableta obsahuje 5,88 mg sodíka v tablete, čo zodpovedá 0,3% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Každá 500 mg filmom obalená tableta obsahuje 11,76 mg sodíka v tablete, čo zodpovedá 0,6% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Vplyv jedla na abiraterón-acetát

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

### Interakcie s inými liekmi

#### *Potenciál iných liekov ovplyvniť expozície abiraterónu*

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

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

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

#### *Potenciál ovplyvniť expozície iným liekom*

Abiraterón je inhibítor hepatálnych lieky metabolizujúcich enzýmy CYP2D6 a CYP2C8.

V klinickej štúdii na stanovenie účinkov abiraterón-acetátu (spolu s prednizónom) na jednorazovú dávku dextrometorfánu, substrátu CYP2D6, sa systémová expozícia (AUC) dextrometorfánu zvýšila približne 2,9-násobne. AUC<sub>24</sub> dextrometorfánu, aktívneho metabolitu dextrometorfánu, sa zvýšila približne o 33 %.

Odporúča sa opatrnosť v prípade, že podávanie spolu s liekmi aktivovanými alebo metabolizovanými prostredníctvom CYP2D6, najmä s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický index. Je potrebné zvážiť

zníženie dávky liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2D6 zahŕňajú metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidón, propafenón, flekainid, kodeín, oxykodón a tramadol (posledné tri lieky potrebujú CYP2D6 na vytvorenie svojich aktívnych analgetických metabolitov).

V štúdií liekových interakcií s CYP2C8 u zdravých osôb sa AUC pioglitazónu zvýšila o 46 % a AUC M-III a M-IV, aktívnych metabolitov pioglitazónu, sa znížili o 10 %, keď sa pioglitazón podával spolu s jednorazovou dávkou 1000 mg abiraterón-acetátu. U pacientov sa majú sledovať prejavy toxicity súvisiace so substrátom CYP2C8 s úzkym terapeutickým indexom, ak sa užívajú súbežne. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 zahŕňajú pioglitazón a repaglinid (pozri časť 4.4).

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

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

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

#### *Užívanie so spironolaktómom*

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

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

### Antikoncepcia u mužov a žien

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

### Gravidita

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

### Dojčenie

GRUMABIX nie je určený na užívanie u žien.

### Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

**Súhrn bezpečnostného profilu**

V analýze nežiaducich reakcií zlučených štúdií fázy III s GRUMABIXOM, nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u  $\geq 10$  % pacientov, boli periférny edém, hypokaliémia, hypertenzia, infekcia močových ciest a zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy. Iné dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú poruchy srdca, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickú alveolitídu.

GRUMABIX môže vyvolávať hypertenziu, hypokaliémiu a retenciu tekutín ako farmakodynamický dôsledok svojho mechanizmu účinku. V štúdiách fázy III sa predpokladané mineralokortikoidné nežiaduce reakcie častejšie pozorovali u pacientov liečených abiraterón-acetátom než u pacientov, ktorí dostávali placebo: hypokaliémia 18 % oproti 8 %, hypertenzia 22 % oproti 16 % a retencia tekutín (periférny edém) 23 % oproti 17 % (v poradí liek – placebo). U pacientov liečených abiraterón-acetátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, sa pozoroval: 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypokaliémie u 6 % v porovnaní s 1 %; 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypertenzie u 7 % v porovnaní s 5 % a retencia tekutín (periférny edém) 3. a 4. stupňa u 1 % v porovnaní s 1 % pacientov. Vo všeobecnosti sa mineralokortikoidné reakcie dali úspešne medicínsky zvládnuť.

Súbežné podávanie kortikosteroidu znižuje incidenciu a zmiernuje závažnosť uvedených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

**Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

V klinických štúdiách u pacientov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty, ktorí užívali LHRH alebo ktorí boli v minulosti liečení orchiektómiou, sa liek GRUMABIX podával v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu (5 mg alebo 10 mg denne v závislosti na indikácii).

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

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

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie zistené v klinických štúdiách a postmarketingovom používaní**

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                      | <b>Nežiaduca reakcia a frekvencia</b>                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                               | veľmi časté: infekcia močových ciest                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>                      | neznáme: anafylaktické reakcie                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b>                    | menej časté: adrenálna insuficiencia                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>                    | veľmi časté: hypokaliémia<br>časté: hypertriglyceridémia                                                                                                                              |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               | časté: srdcové zlyhanie*, angína pectoris, atriálna fibrilácia, tachykardia<br>menej časté: iné arytmie<br>neznáme: infarkt myokardu, predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5) |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    | veľmi časté: hypertenzia                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> | zriedkavé: alergická alveolitída <sup>a</sup>                                                                                                                                         |

|                                                                   |                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        | veľmi časté: diarea<br>časté: dyspepsia                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                            | veľmi časté: zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy <sup>b</sup><br>zriedkavé: fulminantná hepatitída, akútne zlyhanie pečene |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          | časté: vyrážka                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | menej časté: myopatia, rabdomyolýza                                                                                                                                            |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          | časté: hematúria                                                                                                                                                               |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 | veľmi časté: periférny edém                                                                                                                                                    |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>             | časté: zlomeniny**                                                                                                                                                             |

\* Pod srdcové zlyhanie sa zaraďuje aj kongestívne srdcové zlyhanie, dysfunkcia ľavej komory a zníženie ejekčnej frakcie.

\*\* Zlomeniny zahŕňajú osteoporózu a všetky zlomeniny okrem patologických zlomenín.

a Spontánne hlásenia z postmarketingových skúseností.

b Zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy zahŕňajú zvýšenie ALT, zvýšenie AST a abnormálnu funkciu pečene.

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

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

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

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Kardiovaskulárne reakcie*

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

##### *Hepatotoxicita*

U pacientov liečených abiraterón-acetátom bola hlásená hepatotoxicita so zvýšenými hodnotami ALT, AST a celkového bilirubínu. V rámci klinických štúdií fázy III bola hepatotoxicita 3. a 4. stupňa (napr. zvýšenie ALT alebo AST na > 5-násobok hornej hranice normy (HHN) alebo zvýšenie bilirubínu na > 1,5-násobok HHN) hlásená približne u 6 % pacientov, ktorí dostávali abiraterón-acetát, zvyčajne počas prvých 3 mesiacov od začiatku liečby. V štúdii 3011 bola hepatotoxicita 3. alebo 4. stupňa pozorovaná u 8,4 % pacientov liečených GRUMABIXOM. Desať pacientov dostávajúcich GRUMABIXOM ukončilo liečbu z dôvodu hepatotoxicity; dvaja mali hepatotoxicitu 2. stupňa, šiesti mali hepatotoxicitu 3. stupňa a dvaja mali hepatotoxicitu 4. stupňa. V štúdii 3011 nezomrel z dôvodu hepatotoxicity ani jeden pacient. V klinických štúdiách fázy III u pacientov, ktorí mali východiskové hodnoty ALT alebo AST zvýšené, bola väčšia pravdepodobnosť, že u nich dôjde k zvýšeným hodnotám hepatálnych testov v porovnaní s pacientmi, ktorí začínali s normálnymi hodnotami. Keď sa pozorovalo zvýšenie buď ALT alebo AST na > 5-násobok HHN, alebo zvýšenie bilirubínu na > 3-násobok HHN, podávanie abiraterón-acetátu sa prerušilo alebo sa ukončilo. Vo dvoch prípadoch došlo k výraznému zvýšeniu hodnôt hepatálnych testov (pozri časť 4.4). Títo dvaja pacienti s normálnou východiskovou funkciou pečene mali zvýšené ALT alebo AST na 15- až 40-násobok HHN a bilirubín na 2- až 6-násobok HHN.

Po ukončení liečby sa u oboch pacientov hodnoty hepatálnych testov normalizovali a u jedného pacienta sa liečba obnovila bez toho, že by sa uvedené zvýšené hodnoty zopakovali. V štúdii 302 bolo pozorované zvýšenie hodnôt ALT alebo AST 3. alebo 4. stupňa u 35 (6,5 %) pacientov liečených 10 abiraterón-acetátom. Zvýšené hodnoty aminotransferázy ustúpili u všetkých pacientov okrem 3 (2 s novými mnohonásobnými metastázami v pečeni a 1 so zvýšenou hodnotou AST približne 3 týždne po poslednej dávke abiraterón-acetátu). V klinických štúdiách fázy III bolo prerušenie liečby z dôvodu zvýšených hodnôt ALT a AST alebo abnormálnej funkcie pečene hlásené u 1,1 % pacientov liečených abiraterón-acetátom a u 0,6 % pacientov liečených placebom; žiadne úmrtie nebolo hlásené z dôvodu hepatotoxicity.

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s predávkovaním abiraterón-acetátom u ľudí sú obmedzené.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bola stanovená v troch randomizovaných placebom kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách III. fázy (štúdie 3011, 302 a 301) s pacientmi s mHSPC a mCRPC. Štúdia 3011 zahŕňala pacientov, u ktorých bol novodiagnostikovaný (do 3 mesiacov od randomizácie) mHSPC a ktorí mali vysoko rizikové prognostické faktory. Prognóza s vysokým rizikom bola definovaná ako výskyt najmenej 2 z nasledujúcich 3 rizikových faktorov: (1) Gleasonovo skóre  $\geq 8$ ; (2) prítomnosť 3 alebo viacerých lézií na skene kosti; (3) prítomnosť merateľnej viscerálnej (s výnimkou ochorenia lymfatických uzlín) metastázy. V skupine s aktívnou liečbou sa abiraterón-acetát podával v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu 5 mg jedenkrát denne a okrem toho ADT (agonista LHRH alebo orchiektómia), čo predstavovalo štandardnú liečbu. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali ADT a placebo liekov abiraterón-acetátu a prednizónu. Do štúdie 302 boli zaradení pacienti, ktorí predtým nedostávali docetaxel; zatiaľ čo do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí dostávali predtým docetaxel. Pacienti užívali analóg LHRH alebo boli predtým liečení orchiektómiou. V skupine s aktívnou liečbou sa abiraterón-acetát podával v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali placebo a nízkú dávku prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne.

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

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

#### ***Štúdia 3011 (pacienti s novodiagnostikovaným vysoko rizikovým mHSPC)***

V štúdii 3011 (n = 1199) bol medián veku zaradených pacientov 67 rokov. Počet pacientov liečených abiraterón-acetátom podľa rasy bol belosi 832 (69,4 %), aziati 246 (20,5 %), černosi alebo afroameričania 25 (2,1 %), iní 80 (6,7 %), neznáma/nehlásená rasa 13 (1,1 %) a americkí indiáni alebo

obyvatelia Aljašky 3 (0,3 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bola 0 alebo 1 u 97 % pacientov.

Pacienti so známou mozgovou metastázou, nekontrolovanou hypertenziou, významným ochorením srdca alebo zlyhávaním srdca triedy II - IV podľa NYHA boli vylúčení. Pacienti, u ktorých bol metastázujúci karcinóm prostaty predtým liečený farmakoterapiou, rádioterapiou alebo chirurgicky, boli vylúčení, s výnimkou ADT do 3 mesiacov alebo 1 procedúry paliatívnej rádioterapie alebo chirurgického zákroku na liečbu príznakov následkom metastatického ochorenia. Spoločné primárne koncové ukazovatele účinnosti boli celkové prežívanie (OS, overall survival) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS, radiographic progression-free survival). Medián východiskového skóre bolesti podľa Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) bol 2,0 v skupine s liekom aj v skupine s placebom. Okrem primárnych koncových ukazovateľov bol prínos tiež hodnotený podľa času do udalosti súvisiacej so skeletom (SRE, skeletal-related event), času do ďalšej liečby karcinómu prostaty, času do začatia chemoterapie, času do progresie bolesti a času do progresie PSA. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, odvolania súhlasu s liečbou, výskytu neprijateľnej toxicity alebo úmrtia.

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

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

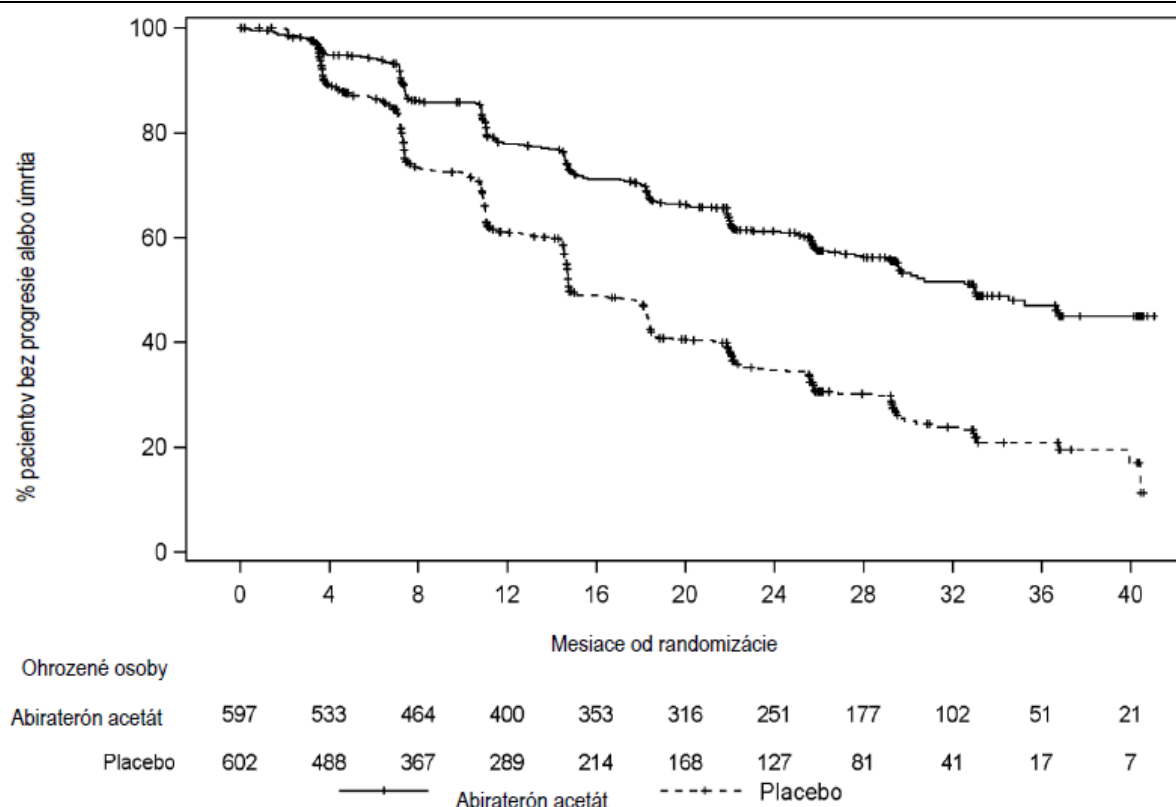
**Tabuľka 2: Prežívanie bez rádiografickej progresie – stratifikovaná analýza; populácia všetkých zaradených pacientov (Štúdia PCR3011)**

|                                     | AA-P                 | Placebo              |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Randomizovaní pacienti              | 597                  | 602                  |
| Udalosť                             | 239 (40,0 %)         | 354 (58,8 %)         |
| Cenzurovaní                         | 358 (60,0 %)         | 248 (41,2 %)         |
| Čas do udalosti (mesiace)           |                      |                      |
| Medián (95 % IS)                    | 33,02 (29,57; NO)    | 14,78 (14,69; 18,27) |
| Rozsah                              | (0,0+; 41,0+)        | (0,0+; 40,6+)        |
| hodnota p <sup>a</sup>              | < 0,0001             |                      |
| Hazard ratio (95 % IS) <sup>b</sup> | 0,466 (0,394; 0,550) |                      |

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

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

<sup>b</sup> Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio < 1 v prospech AA-P.

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

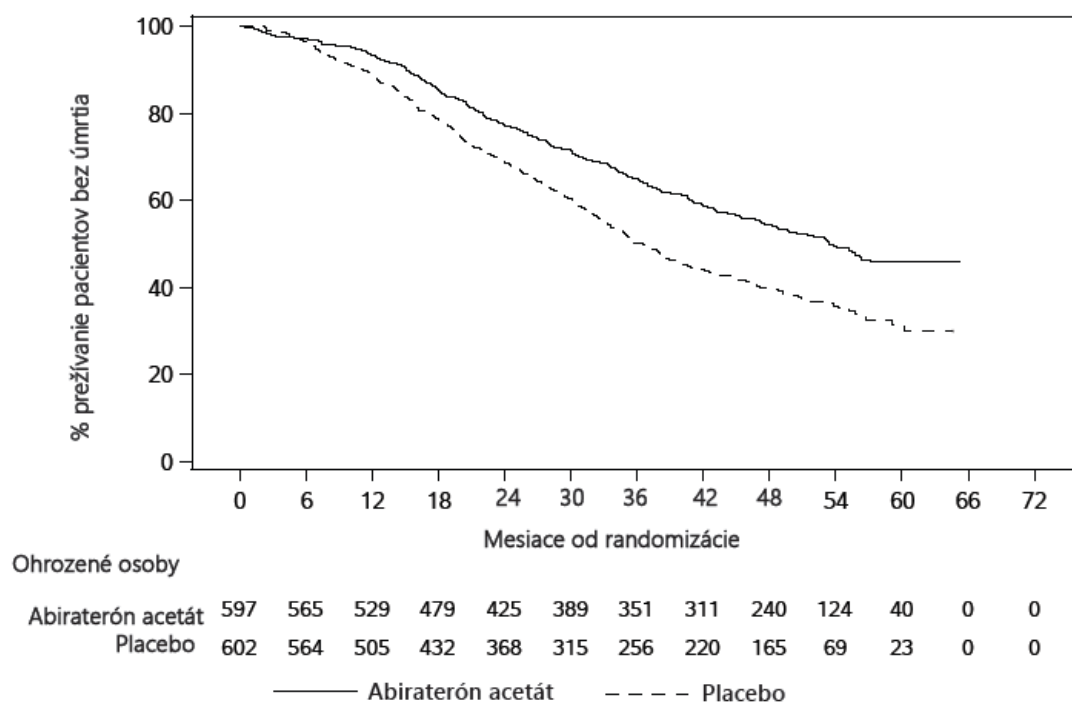
Štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v prospech AA-P plus ADT bolo pozorované s 34 % znížením rizika úmrtia v porovnaní s placebom plus ADT (HR = 0,66; 95 % IS: 0,56; 0,78;  $p < 0,0001$ ) (pozri Tabuľku 3 a Obrázok 2).

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

| Celkové prežívanie                       | Abiraterón<br>s<br>prednizónom<br>(n = 597) | Placebo<br>(n = 602) |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|
| Úmrtia (%)                               | 275 (46 %)                                  | 343 (57 %)           |
| Medián prežívania (mesiace)<br>(95 % IS) | 53,3<br>(48,2; NO)                          | 36,5<br>(33,5; 40,0) |
| Hazard ratio (95 % IS) <sup>1</sup>      | 0,66 (0,56; 0,78)                           |                      |

NO = nemožno odhadnúť

<sup>1</sup> Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio < 1 v prospech abiraterónu s prednizónom.

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

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

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

#### *Štúdia 302 (pacienti, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu)*

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

V štúdiu 302 (n=1088) bol medián veku zaradených pacientov 71 rokov u pacientov liečených abiraterón-acetátom plus prednizón alebo prednizolón a 70 rokov u pacientov liečených placebom plus prednizón alebo prednizolón. Počet pacientov liečených abiraterón-acetátom podľa rasy bol kaukazská rasa 520 (95,4 %), čierna rasa 15 (2,8 %), ázijská rasa 4 (0,7 %) a iné 6 (1,1 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 u 76 % pacientov a 1 u 24 % pacientov v oboch ramenách. Päťdesiat percent pacientov malo len metastázy kostí, ďalších 31 % pacientov malo metastázy kostí a mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín a 19 % pacientov malo len metastázy mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín. Pacienti s viscerálnymi metastázami boli vylúčení. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežitie a prežitie bez rádiografickej progresie (rPFS). Okrem primárnych koncových ukazovateľov účinnosti bol prínos tiež hodnotený podľa času do použitia opiátov na rakovinovú bolesť, času do začatia cytotoxickej chemoterapie, času do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o  $\geq 1$  stupeň a času do progresie PSA na základe kritérií PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Liečba v štúdiu bola prerušená v čase jednoznačnej klinickej progresie. Liečba mohla byť tiež prerušená v čase potvrdenia rádiografickej progresie podľa uváženia skúšajúceho.

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

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

**Tabuľka 4: Štúdia 302: Prežívanie bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom lebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou**

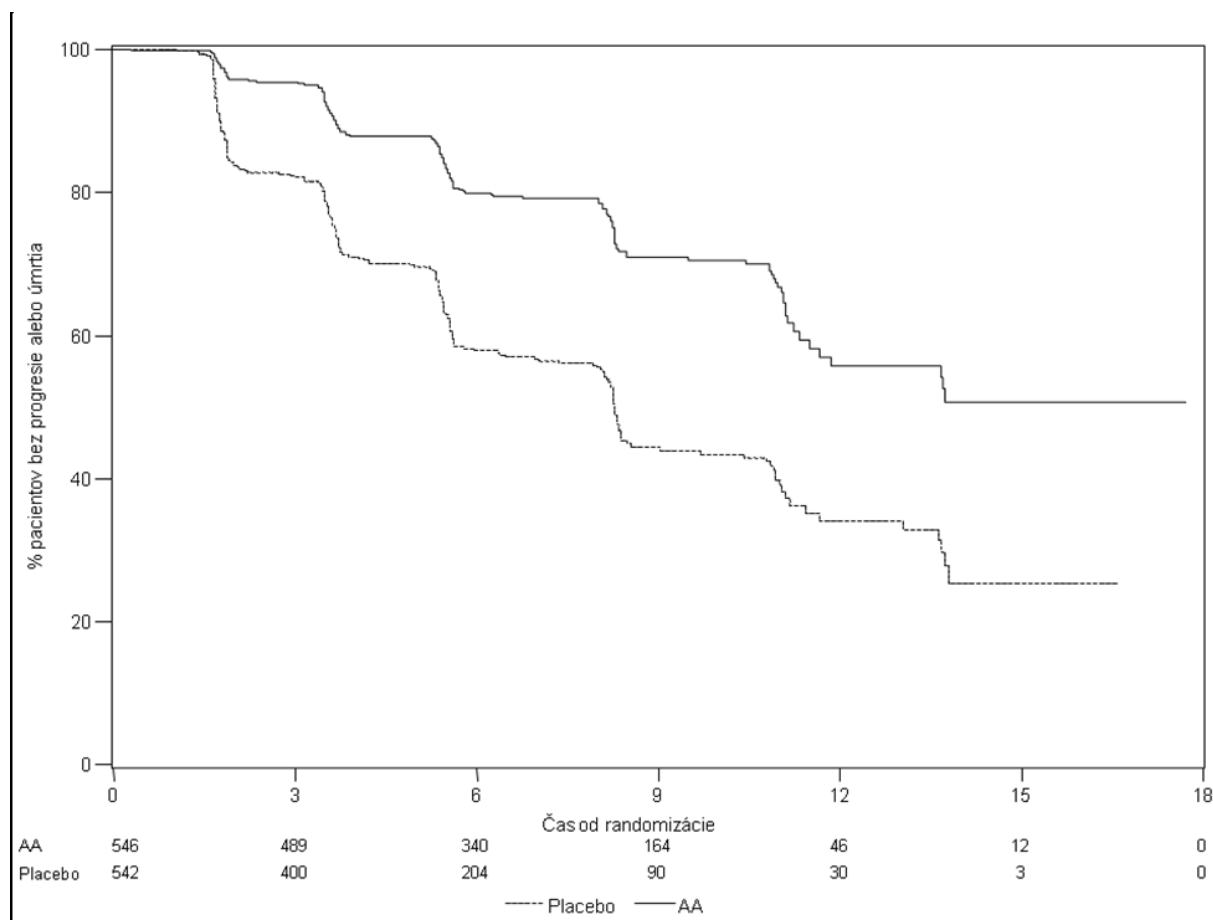
|                                                               | <b>Abiraterón-acetát<br/>(N=546)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 542)</b> |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| <b>Prežívanie bez<br/>rádiografickej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

NO = nemožno odhadnúť

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

\*\* Hazard ratio < 1 v prospech abiraterón-acetátu

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



AA = abiraterón-acetát

Údaje o pacientoch boli naďalej zbierané až do termínu druhej predbežnej analýzy celkového prežívania (OS, z angl. overall survival). Rádiografické posúdenie rPFS vykonané skúšajúcim následne po analýze citlivosti sa uvádza v Tabuľke 5 a na Obrázku 4.

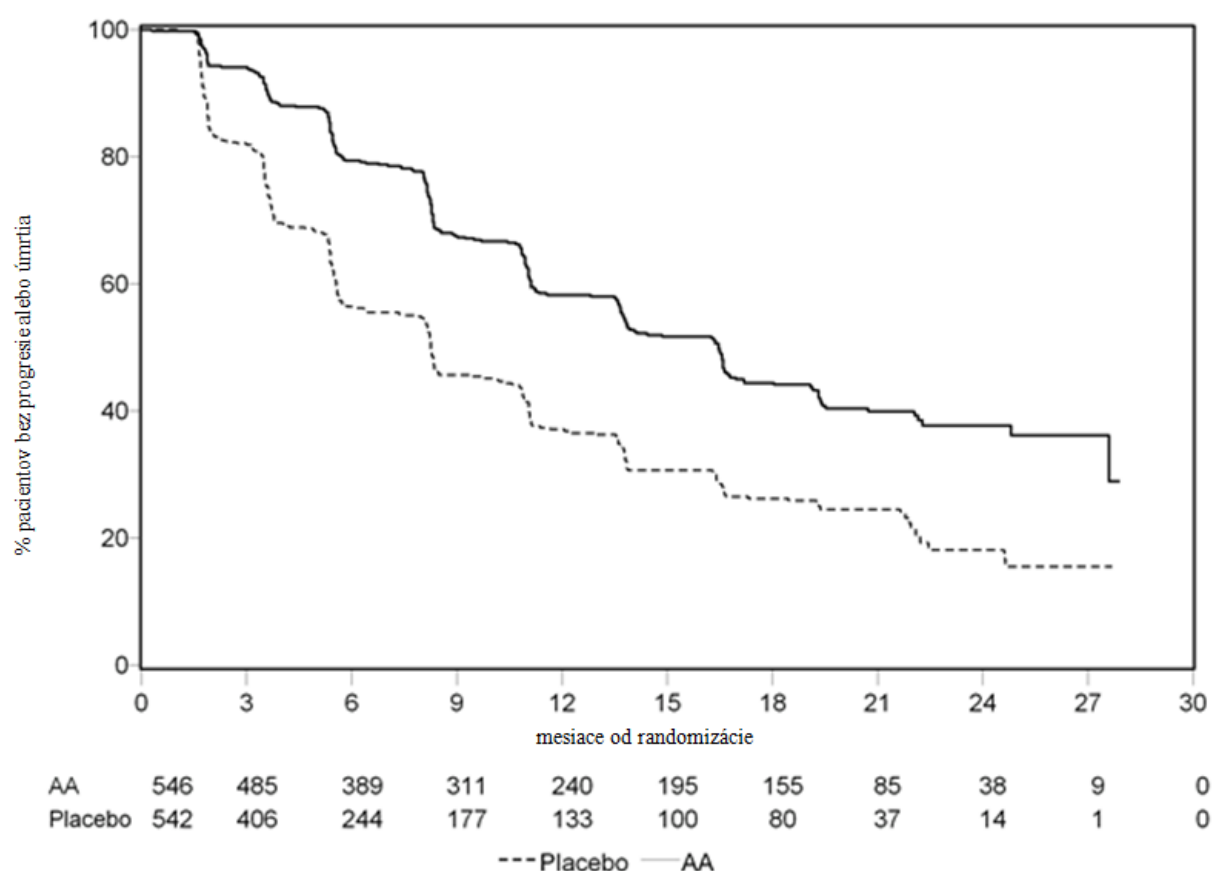
Šesťstosedem (607) pacientov malo rádiografickú progresiu alebo zomrelo: 271 (50 %) v skupine s abiraterón-acetátom a 336 (62 %) v skupine s placebom. Liečba abiraterón-acetátom znížila riziko rádiografickej progresie alebo úmrtia o 47 % v porovnaní s placebom (HR = 0,530; 95 % IS: [0,451; 0,623],  $p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

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

|                                                      | Abiraterón-acetát<br>(N=546) | Placebo<br>(N=542) |
|------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Prežívanie bez<br>rádiografickej progresie<br>(rPFS) |                              |                    |

|                         |                                                                                                     |              |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Progresia alebo úmrtie  | 271 (50 %)                                                                                          | 336 (62 %)   |
| Medián rPFS v mesiacoch | 16,5                                                                                                | 8,3          |
| (95 % IS)               | (13,80; 16,79)                                                                                      | (8,05; 9,43) |
| hodnota p*              | < 0,0001                                                                                            |              |
| Hazard ratio**          | 0,530 (0,451; 0,623)                                                                                |              |
| (95 % IS)               |                                                                                                     |              |
| <hr/>                   |                                                                                                     |              |
| *                       | Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1) |              |
| **                      | Hazard ratio < 1 v prospech abiraterón-acetátu                                                      |              |

**Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógom LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (Druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)**



AA = Abiraterón-acetát

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

Po zaznamenaní 741 úmrtí bola vykonaná plánovaná záverečná analýza OS (medián follow up 49 mesiacov). Zomrelo 65 % (354 z 546) pacientov liečených abiraterón-acetátom, v porovnaní so 71 % (387 z 542) pacientov dostávajúcich placebo. Štatisticky významný prínos OS v prospech skupiny liečenej abiraterón-acetátom sa preukázal 19,4 % znížením rizika úmrtia (HR=0,806; 95 % IS: [0,697; 0,931], p=0,0033) a zlepšením mediánu OS o 4,4 mesiaca (abiraterón-acetát 34,7 mesiacov, placebo

30,3 mesiacov) (pozri Tabuľku 6 a Obrázok 5). Toto zlepšenie sa preukázalo, aj keď 44 % pacientov v skupine s placebom dostávalo abiraterón-acetát ako následnú liečbu.

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

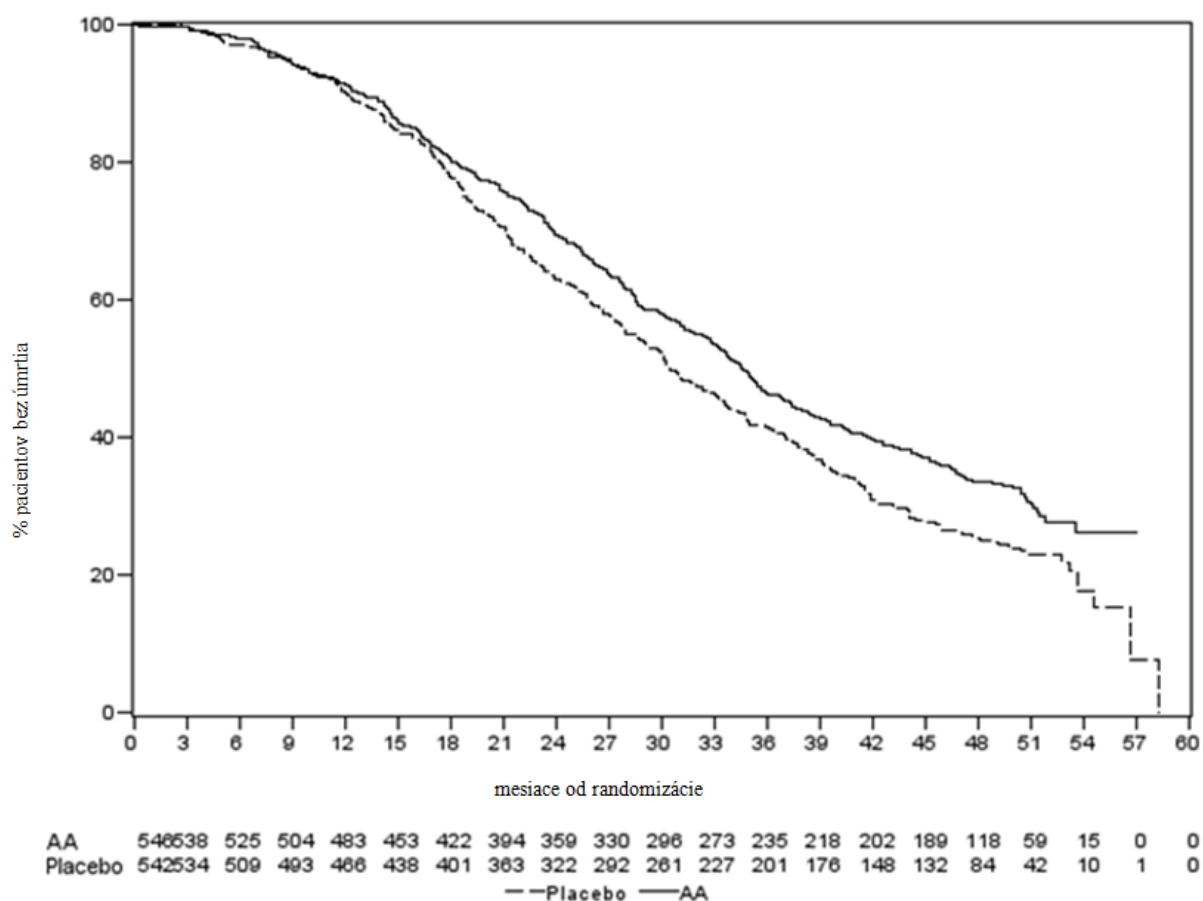
|                                                      | Abiraterón-acetát<br>(N=546)  | Placebo<br>(N=542)  |
|------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| <b>Priebežná analýza prežívania</b>                  |                               |                     |
| Úmrtia (%)                                           | 147 (27 %)                    | 186 (34 %)          |
| Medián prežívania (mesiace)<br>(95 % IS)             | nebolo dosiahnuté<br>(NO; NO) | 27,2<br>(25,95; NO) |
| Hodnota p*                                           | 0,0097                        |                     |
| Hazard ratio** (95 % IS)                             | 0,752 (0,606; 0,934)          |                     |
| <b>Záverečná analýza prežívania</b>                  |                               |                     |
| Úmrtia                                               | 354 (65 %)                    | 387 (71 %)          |
| Medián celkového prežívania<br>v mesiacoch (95 % IS) | 34,7 (32,7; 36,8)             | 30,3 (28,7; 33,3)   |
| Hodnota p*                                           | 0,0033                        |                     |
| Hazard ratio** (95 % IS)                             | 0,806 (0,697; 0,931)          |                     |

NO = nemožno odhadnúť

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

\*\* Hazard ratio < 1 v prospech abiraterón-acetátu

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



AA = abiraterón-acetát

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

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

Čas do použitia opiátov na rakovinovú bolesť: Medián času do použitia opiátov na bolesť súvisiacu s karcinómom prostaty bol v čase záverečnej analýzy 33,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich abiraterón-acetát a 23,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,721; 95 % IS: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

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

Čas do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o  $\geq 1$  stupeň: Medián času do zhoršenia výkonnostného stavu ECOG o  $\geq 1$  bol 12,3 mesiacov u pacientov dostávajúcich abiraterón-acetát a 10,9 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,821; 95 % IS: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ). Nasledujúce koncové ukazovatele štúdie preukázali štatisticky významnú výhodu v prospech liečby abiraterón-acetátom:

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

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

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

#### *Štúdia 301 (pacienti, ktorí predtým dostávali chemoterapiu)*

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

Priemerný vek zaradených pacientov bol 69 rokov (rozsah 39-95). Počet pacientov liečených abiraterón-acetátom podľa rasy bol kaukazská rasa 737 (93,2 %), čierna rasa 28 (3,5 %), ázijská rasa 11 (1,4 %) a iné 14 (1,8 %). Jedenásť percent zaradených pacientov malo hodnotu skóre výkonnostného stavu ECOG 2; 70 % malo rádiografický dôkaz progresie ochorenia s progresiou PSA

alebo bez nej; 70 % v minulosti absolvovalo jednu cytotoxickú chemoterapiu a 30 % absolvovalo dve takéto chemoterapie. Metastázy v pečeni boli prítomné u 11 % pacientov liečených abiraterón-acetátom.

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

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

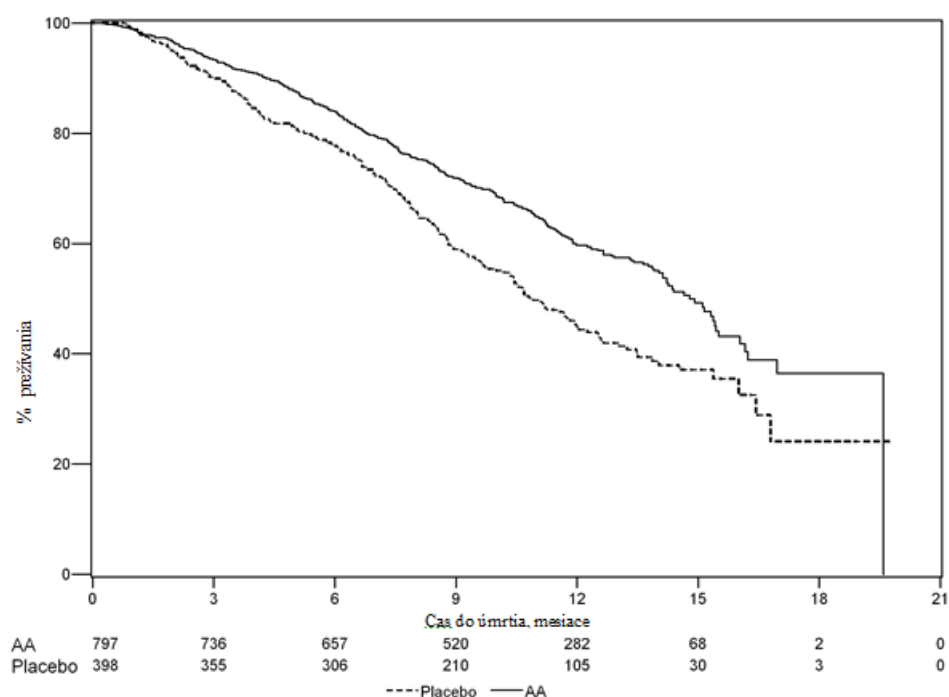
|                                          | <b>Abiraterón-acetát<br/>(N=797)</b> | <b>Placebo<br/>(N=398)</b> |
|------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| <b>Primárna analýza prežívania</b>       |                                      |                            |
| Úmrtia (%)                               | 333 (42 %)                           | 219 (55 %)                 |
| Medián prežívania (mesiace)<br>(95 % IS) | 14,8 (14,1; 15,4)                    | 10,9 (10,2; 12,0)          |
| hodnota p <sup>a</sup>                   | < 0,0001                             |                            |
| Hazard ratio (95 % IS) <sup>b</sup>      | 0,646 (0,543; 0,768)                 |                            |
| <b>Aktualizovaný analýza prežívania</b>  |                                      |                            |
| Úmrtia (%)                               | 501 (63 %)                           | 274 (69 %)                 |
| Medián prežívania (mesiace)<br>(95 % IS) | 15,8<br>(14,8; 17,0)                 | 11,2<br>(10,4; 13,1)       |
| Hazard ratio (95 % IS) <sup>b</sup>      | 0,740 (0,638; 0,859)                 |                            |

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

<sup>b</sup> Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio < 1 v prospech abiraterón-acetátu

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

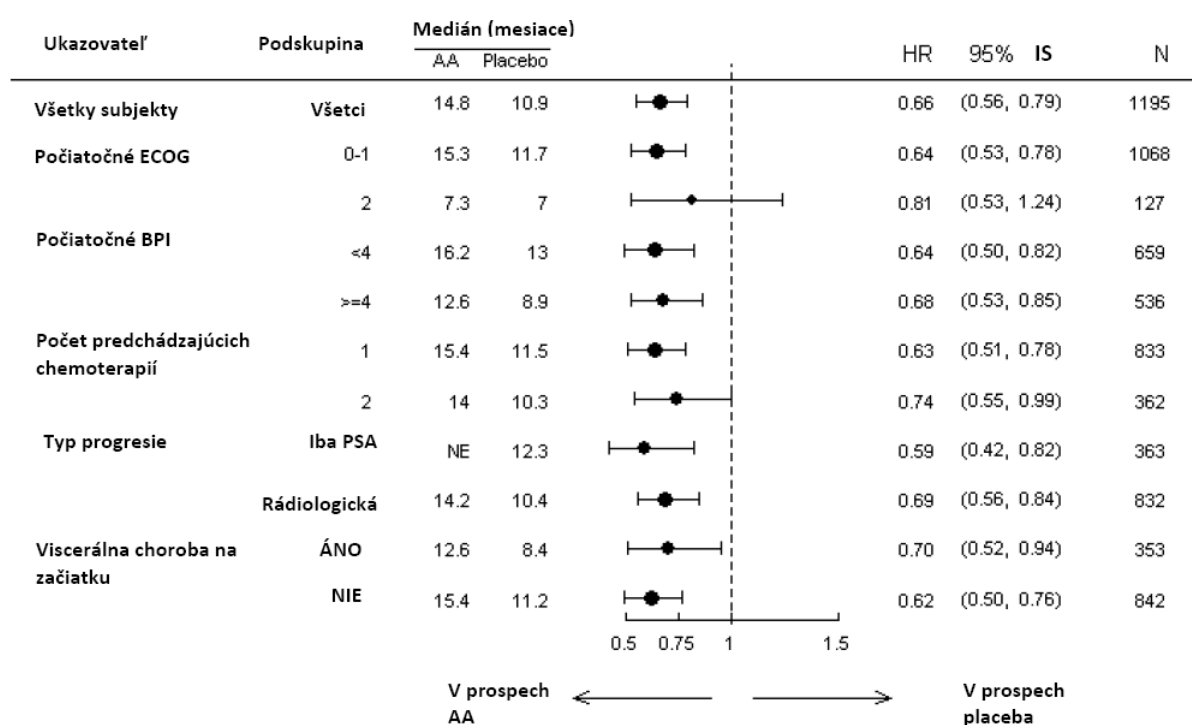
**Obrázok 6: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď abiraterón-acetátom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou**



AA = abiraterón-acetát

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

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



AA = abiraterón-acetát; BPI = dotazníková metóda hodnotenia bolesti (z angl. Brief Pain Inventory); IS = interval spoľahlivosti;

ECOG = skóre výkonnostného stavu Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = hazard ratio; NE = nehodnotiteľné (z angl. not evaluable)

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

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

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

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

### Bolesť

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

Progresia bolesti sa zaznamenala u nižšieho podielu pacientov liečených abiraterón-acetátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, a to v 6. (22 % oproti 28 %), 12. (30 % oproti 38 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 46 %). Progresia bolesti bola definovaná ako zvýšenie oproti východiskovému stavu  $\geq 30$  % v skóre najhoršej intenzity bolesti BPI-SF počas predchádzajúcich 24 hodín bez poklesu skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, alebo ako  $\geq 30$  % zvýšenie skóre použitia analgetík pozorované pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách. Čas do progresie bolesti pri 25. percentile bol 7,4 mesiaca v skupine s abiraterón-acetátom oproti 4,7 mesiaca v skupine s placebom.

### Udalosti súvisiace so skeletom

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

### Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre abiraterón-acetát s ohľadom na všetky vekové podskupiny pediatrickej populácie pri pokročilej rakovine prostaty. Pre informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpcia

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

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

#### Distribúcia

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

#### Biotransformácia

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

#### Eliminácia

Priemerný biologický polčas abiraterónu v plazme je približne 15 hodín podľa údajov získaných od zdravých jedincov. Po perorálnom podaní  $^{14}\text{C}$ -abiraterón-acetátu v dávke 1000 mg sa približne 88 % rádioaktívnej dávky zisťuje v stolici a približne 5 % v moči. Hlavné zložky prítomné v stolici sú nezmenený abiraterón-acetát a abiraterón (približne 55 % a 22 % podanej dávky, v uvedenom poradí).

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika abiraterón-acetátu sa skúšala u jedincov s už existujúcou ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B, v tomto poradí) ako aj u zdravých jedincov v kontrolnej skupine. Systémová expozícia abiraterónu po jednorazovej perorálnej dávke 23 1000 mg sa zvýšila približne o 11 % u jedincov s ľahkým o 260 % u jedincov so stredne ťažkou už existujúcou poruchou funkcie pečene. Priemerný biologický polčas abiraterónu sa predlžuje na približne 18 hodín u jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene a na približne 19 hodín u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

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

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

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

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika abiraterón-acetátu sa porovnávala u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek so stabilným rozvrhom hemodialýzy oproti zodpovedajúcej kontrolnej skupine jedincov s normálnou funkciou obličiek. Systémová expozícia abiraterónu sa po jednorazovej perorálnej dávke 1000 mg u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek liečených dialýzou nezvýšila. Podávanie pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane jej ťažkého poškodenia, si nevyžaduje zníženie

dávkovania (pozri časť 4.2). Nie sú však klinické skúsenosti u pacientov s karcinómom prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V štúdiách fertility u samcov i samíc potkanov abiraterón-acetát znižoval fertilitu, ktorá bola úplne reverzibilná 4 až 16 týždňov po ukončení podávania abiraterón-acetátu.

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

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy  
hypromelóza 2910 (15 mPas)  
laurylsíran sodný  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný oxid kremičitý, bezvodý  
stearát horečnatý

#### Obal – Opadry® II biely:

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý  
makrogol  
mastenec

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

*250 mg filmom obalené tablety:*  
3 roky

*500 mg filmom obalené tablety:*  
3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/hliník/PVC/hliník blister v kartónovej škatuľke.

*250 mg filmom obalené tablety:*  
Dostupné vo veľkosti balenia 120 filmom obalených tabliet.

*500 mg filmom obalené tablety:*  
Dostupné vo veľkosti balení 56, 60, 120 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Na základe mechanizmu účinku môže tento liek poškodiť vyvíjajúci sa plod; preto ženy, ktoré sú gravidné alebo môžu byť gravidné, s ním nesmú zaobchádzať bez ochrany, napr. bez rukavíc. Nepoužitý liek alebo odpad musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 5.3).

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów  
Poľsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

GRUMABIX 250 mg: 44/0304/21-S  
GRUMABIX 500 mg: 44/0305/21-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2023