

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABYGA 250 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Abirateron asetat.....250 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı).....198,65 mg

Kroskarmelloz sodyum.....42,9 mg

Sodyum lauril sülfat.....28,6 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz veya beyazımsı, oval biçimli bikonveks tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ABYGA, hormonal tedaviye ve sonrasında dosetaksel temelli kemoterapiyle progresyonun PSA ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği, ECOG performans skorunun(0-1) olduğu ve testosteron düzeyinin kastrasyon seviyesinde olduğu gösterilmiş metastatik prostat kanserli hastalarda prednizolon ile kombine kullanımında endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

ABYGA günde tek seferde 1000 mg (dört adet 250 mg tablet) olarak yutulmalı ve yiyeceklerle birlikte alınmamalıdır (uygulama şekli bölümüne bakınız). ABYGA'nın yiyeceklerle birlikte alınması ilaca sistemik maruziyeti artırır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

ABYGA düşük doz prednizon veya prednizolonla birlikte kullanılır. Önerilen prednizon veya prednizolon dozu günde 10 mg'dır.

Cerrahi kastrasyon uygulanmamış hastalarda tedavi sırasında luteinizan hormon serbestleyici hormon (LHRH) analogu ile tıbbi kastrasyona devam edilmelidir.

ABYGA ile tedaviye başlamadan önce serum transaminaz düzeyleri ölçülmelidir; tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ayda bir bu testler tekrarlanmalıdır. Hastalar kan

basıncı, serum potasyumu ve sıvı retansiyonu açısından aylık olarak izlenmelidir. Bununla birlikte, konjestif kalp yetmezliği açısından anlamlı bir risk taşıyan hastalar tedavinin ilk 3 ayı boyunca iki haftada bir, daha sonra ise ayda bir kere izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Daha önceden hipokalemi olan ya da ABYGA tedavisi sırasında hipokalemi gelişen hastalarda, hastanın potasyum düzeyinin 4 mM ve üzerinde tutulması değerlendirilmelidir.

Hipertansiyon, hipokalemi, ödem ve diğer mineralokortikoid dışı toksisiteler dahil olmak üzere, Derece 3 ve üzerinde toksisite gelişen hastalarda, tedavi durdurulmalı ve uygun tıbbi tedaviye başlanmalıdır. Toksikite semptomları Derece 1 ya da başlangıç düzeyine dönünceye kadar ABYGA tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

ABYGA, prednizon veya prednizolonun günlük dozunun alınmasının unutulması durumunda, tedaviye ertesi gün olağan günlük dozla devam edilmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

ABYGA, yemekten en az iki saat sonra alınmalı ve ilacın alınmasından sonra en az bir saat boyunca hiçbir şey yenilmemelidir. Tabletler bütün olarak suyla yutulmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Hepatotoksisite**

ABYGA tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişen hastalarda (alanin aminotransferaz [ALT] veya aspartat aminotransferaz [AST] düzeylerinin normal kabul edilen üst sınırın 5 katından fazla yükselmesi) tedavi hemen durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlamadan önceki başlangıç değerlerine döndükten sonra tedaviye azaltılmış dozla günde 500 mg (iki tablet) olarak başlanabilir. Tedaviye yeniden başlanan bu hastalarda serum transaminaz düzeyleri, tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ise ayda bir ölçülmelidir. Azaltılmış 500 mg'lık günlük dozla da hepatotoksisite tekrarlırsa, tedavi tümüyle kesilmelidir.

Tedavinin herhangi bir döneminde ağır hepatotoksisite gelişmesi durumunda (ALT ya da AST düzeylerinin normal kabul edilen üst sınırın 20 katı kadar yükselmesi) tedaviye hemen son verilmeli ve ABYGA ile yeniden tedavi uygulanmamalıdır.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Önceden hafif şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf A) doz ayarlamasına gerek yoktur.

Orta şiddette karaciğer yetmezliğinin (Child Pugh sınıf B), abirateron asetatın oral yoldan tek doz halinde 1.000 mg alınması sonrası abiraterona sistemik maruziyeti yaklaşık dört kat arttırdığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Orta şiddette veya ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf B veya C) olan hastalarda abirateron asetatın birden fazla dozunun klinik güvenilirlik ve etkililiğini gösteren bir veri bulunmamaktadır. Bu tür hastalarda doz ayarlaması öngörülemez. ABYGA kullanımını faydanın olası riskten açıkça ağır bastığı, orta şiddette

karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). ABYGA şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Ancak prostat kanserli ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu tür hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda prostat kanseri görülmediğinden ABYGA'nın çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı bulunmamaktadır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Abirateron asetat veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık varsa,
- Gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.6),
- Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda [Child-Pugh sınıf C (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 and 5.2)] kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Mineralokortikoid fazlalığına bağlı hipertansiyon, hipokalemi, sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği

Abirateron asetat, CYP17 inhibisyonu sonucunda (bkz. Bölüm 5.1) artan mineralokortikoid düzeylerinin bir sonucu olarak hipertansiyon, hipokalemi ve sıvı retansiyonuna (bkz. Bölüm 4.8) yol açabilir. Abirateron asetat ile birlikte kortikosteroid uygulanması, adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılanmasını baskılayarak bu advers etkilerin görülme sıklığı ve şiddetinde bir azalma sağlar. Kan basıncının yükselmesi, hipokalemi (örneğin kardiyak glikozidler kullanan hastalar) veya sıvı retansiyonu (örneğin kalp yetmezliği olan hastalar), ağır veya instabil anjina pectoris, yakın zamanda miyokard enfarktüsü veya ventriküler aritmi ve ağır böbrek yetmezliği nedeniyle altta yatan tıbbi durumu risk altına girebilecek hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

ABYGA kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Hipertansiyonu kontrol altına alınamayan, miyokard enfarktüsüyle ortaya çıkmış klinik açıdan anlamlı kalp hastalığı olan, son 6 ayda arteriyel trombotik olay geçirmiş olan, ağır ya da instabil anjinası olan, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Sınıf III ve IV kalp yetmezliği olan (Çalışma 301) ya da kardiyak ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalar Faz 3 çalışmalara dahil edilmemiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %50'nin altında olan hastalar ya da New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Sınıf III ve IV kalp yetmezliği olan (Çalışma 301'de) hastalarda güvenlilik değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Konjestif kalp yetmezliği açısından anlamlı risk taşıyan hastaların tedavi edilmesinden önce (örneğin, kalp yetmezliği, kontrol altına alınamayan hipertansiyon ya da iskemik kalp hastalığı gibi kalp olayları), kalp fonksiyonunun bir değerlendirmesinin yapılması düşünölmelidir (örneğin, ekokardiyogram). ABYGA ile tedaviden önce, kalp yetmezliği tedavi edilmeli ve kalp fonksiyonu optimuma çıkarılmalıdır. Hipertansiyon, hipokalemi ve sıvı retansiyonu düzeltilmeli ve kontrol altına alınmalıdır. Tedavi sırasında, 3 ay süreyle 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir kere olmak üzere kan basıncı, serum potasyum, sıvı retansiyonu (kilo artışı, periferik ödem) ve diğer konjestif kalp yetmezliği bulgu ve belirtileri izlenmeli ve anormallikler düzeltilmelidir. Abirateron asetat ile ilişkili hipokalemi görölen hastalarda QT uzaması gözlenmiştir. Kalp fonksiyonunda klinik olarak anlamlı bir azalma olması durumunda, kalp fonksiyonu klinik endikasyona göre değerlendirilmeli, uygun tedavi başlatılmalı ve ABYGA tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Hepatotoksisite ve Karaciğer yetmezliği

Kontrollü klinik çalışmalarda karaciğer enzimlerinde ilacın kesilmesine ya da doz değişikliğine neden olan belirgin artışlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). ABYGA ile tedaviye başlamadan önce serum transaminaz düzeyleri ölçölmelidir; tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ayda bir bu testler tekrarlanmalıdır. Hepatotoksisitenin klinik belirti veya bulguları görölür görölmez, hemen serum transaminaz düzeyleri ölçölmelidir. Tedavinin herhangi bir yerinde ALT ya da AST düzeyleri normal kabul edilen üst sınırın 5 katından fazla yükselen hastalarda ABYGA tedavisine hemen ara verilmeli ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

ABYGA ile yeniden tedaviye ancak karaciğer fonksiyon testleri başlangıç değerlerine döndüğünde ve azaltılmış dozlarla başlanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Tedavinin herhangi bir döneminde ağır hepatotoksisite gelişmesi durumunda (ALT ya da AST düzeylerinin normal kabul edilen üst sınırın 20 katı kadar yükselmesi) ABYGA tedavisi kesilmeli ve bir daha başlatılmamalıdır.

Klinik çalışmalara aktif veya semptomatik viral hepatiti olan hastalar dahil edilmemiştir; bu nedenle abirateron asetat'ın bu popölasyonda kullanımını destekleyen bir veri bulunmamaktadır.

Orta şiddette veya ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf B veya C) olan hastalarda abirateron asetatın birden fazla dozunun klinik güvenliğik ve etkililiğini gösteren bir veri bulunmamaktadır. abirateron asetat kullanımı faydanın olası riskten açıkça ağır bastığı, orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). ABYGA şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Akut karaciğer yetmezliği ve fulminant hepatit tanımlayan az sayıda pazarlama sonrası rapor mevcuttur. Bunların bazıları ölümlle sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8)

Kortikosteroidin geri çekilmesi ve stresli durumların karşılanması

Prednizon veya prednizolon tedavisinin kesilmesi durumunda dikkatli olunması ve adrenokortikal yetmezlik gelişmemesi için hastaların izlenmesi önerilir. Kortikosteroidler kesildikten sonra ABYGA tedavisine devam edilecekse, hastalar mineralokortikoid fazlalığına bağlı semptomlar açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Mineralokortikoid fazlalığına bağlı hipertansiyon, hipopotasemi ve sıvı retansiyonu başlığı).

Prednizon veya prednizolon kullanan hastalarda olağan dışı stres ortaya çıktığında, bu stresli durum öncesinde, sırasında ve sonrasında kortikosteroid dozunun artırılması gerekebilir.

Kemik dansitesi

İleri evre metastatik prostat kanseri (kastrasyona dirençli prostat kanseri) olan erkeklerde kemik dansitesinde azalma görülebilir. ABYGA'nın bir glukokortikoid ile birlikte kullanımı bu etkiyi artırabilir.

Daha önceden ketokonazol kullanımı

Daha önceden prostat kanseri için ketokonazol kullanmış olan hastalarda daha düşük yanıt oranları beklenebilir.

Hiperglisemi

Glukokortikoid kullanımı hiperglisemiyi artırabileceğinden, diyabetli hastalarda kan şekeri sıklıkla ölçülmelidir.

Kemoterapi ile kullanım

ABYGA'nın sitotoksik kemoterapi ile eşzamanlı olarak kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Potansiyel riskler

ABYGA ile tedavi görenler de dahil, kastrasyona dirençli prostat kanseri olan erkeklerde anemi ve cinsel işlev bozukluğu görülebilir.

İskelet kası etkileri

Abirateron asetat ile tedavi gören hastalarda miyopati vakaları bildirilmiştir. Bazı hastalarda böbrek yetmezliği ile birlikte rabdomiyoliz görülmüştür. Bu olayların çoğu tedavinin ilk ayında ortaya çıkmış ve abirateron asetat'ın kesilmesinden sonra düzelmiştir. Miyopati/rabdomiyoliz ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim

Azalmış ABYGA maruziyeti riski nedeniyle, başka bir tedavi seçeneği olmadığı sürece tedavi sırasında güçlü CYP3A4 indükleyicilerinden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddelere karşı intolerans

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 6,37 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Yiyeceklerin abirateron asetat üzerindeki etkisi

ABYGA'nın yiyeceklerle birlikte alınması abirateron asetatın emilimini anlamlı derecede arttırır. ABYGA'nın yiyeceklerle birlikte alınması halindeki etkililik ve güvenliliği gösterilmemiştir. ABYGA yiyeceklerle birlikte alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler

Diğer ilaçların abirateron maruziyetlerini etkileme potansiyeli

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin ile önce 6 gün boyunca günde bir kere 600 mg dozunda tedavi edilen ve takiben tek bir 1000 mg'lık abirateron asetat dozu verilen sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir klinik farmakokinetik etkileşim çalışmasında, ortalama abirateron plazma EAA<sub>∞</sub> değeri %55 azalmıştır.

Başka bir tedavi seçeneği olmadığı sürece tedavi sırasında güçlü CYP3A4 indükleyicilerinden kaçınılmalıdır (örneğin; fenitoin, karbamazepin, rifampisin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, St. John's wort (sarı kantaron - *Hypericum perforatum*)).

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen ayrı bir klinik farmakokinetik etkileşim çalışmasında, güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün eşzamanlı uygulaması abirateron üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki yaratmamıştır.

Abirateronun diğer ilaçların maruziyetini etkileme potansiyeli

Abirateron, hepatik ilaç metabolize eden CYP2D6 ve CYP2C8 enzimlerinin bir inhibitörüdür. Abirateron asetatın (artı prednizon) tek dozda alınan CYP2D6 substratı dekstrometorfan üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan bir çalışmada, dekstrometorfanın sistemik maruziyetinin (EAA) yaklaşık 2,9 kat arttığı bildirilmiştir. Dekstrometorfanın aktif metaboliti dekstorfanın EAA<sub>24</sub>'ü ise yaklaşık %33 artmıştır.

ABYGA, özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlar olmak üzere, CYP2D6 tarafından aktive veya metabolize edilen ilaçlarla birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır. CYP2D6 tarafından metabolize edilen dar terapötik indekse sahip ilaçların dozunun azaltılması değerlendirilmelidir. CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlara örnek olarak metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekanid, kodein, oksikodon ve tramadol gösterilebilir (kodein, oksikodon ve tramadolun aktif analjezik metabolitlerinin oluşabilmesi için CYP2D6 gereklidir).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir CYP2C8 ilaç etkileşim çalışmasında, pioglitazon 1000 mg'lık tek doz abirateron asetat ile birlikte verildiğinde, pioglitazonun EAA değeri %46 artmış ve pioglitazonun aktif metabolitleri olan M-III ve M-IV için EAA değerleri %10 azalmıştır. Bu sonuçlar, ABYGA ağırlıklı olarak CYP2C8 ile elimine edilen ilaçlarla kombine edildiğinde maruziyette klinik olarak anlamlı artışların beklenmediğini gösteriyor olsa da, CYP2C8 substratı olan dar terapötik aralıklı ilaçlar ile birlikte ABYGA kullanılması durumunda hastalar toksisite semptomları açısından izlenmelidir.

*In vitro* ortamda, abirateronun majör metabolitleri olan abirateron sülfat ve N-oksit abirateron sulfatın karaciğer alım transporterleri OATP1B1'i inhibe ettiği ve sonuçta da OATP1B1 tarafından elimine edilen ilaçların konsantrasyonlarını artırabileceği gösterilmiştir. Transporter temelli etkileşimi teyit edecek klinik veri yoktur.

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile kullanımı

Androjen azaltma tedavisi QT aralığını uzattığından, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile ABYGA verirken veya sınıf IA (örn. Kinidin, disopiramid) ya da sınıf III (örn. Amiadoron, sotalol, dofetilid, ibutilid) gibi Torsade de pointes indükleyebilecek antiaritmik ürünler, metadon, moksifloksasin, antipsikotikler gibi ürünler ile verilirken dikkatli olunması önerilir.

Spirolakton ile kullanım

Spirolakton androjen reseptörüne bağlanır ve prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerini artırabilir. ABYGA ile kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.1).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: X

ABYGA kadınlarda kullanımı olan bir ilaç değildir. ABYGA gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar**

Gebelikte ABYGA kullanımına ilişkin klinik bir veri mevcut değildir ve ABYGA çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanım için bir ilaç değildir.

### **Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

ABYGA ya da metabolitlerinin semen ile salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Hastanın gebe bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda kondom kullanması gerekir. Hastanın çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda

etkili bir doğum kontrol yöntemine ek olarak kondom kullanması gerekir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

### **Gebelik dönemi**

ABYGA gebelik döneminde ya da gebelik potansiyeline sahip kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

### **Laktasyon dönemi**

ABYGA kadınlarda kullanımı olan bir ilaç değildir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Abirateron erkek ve dişi sıçanlarda fertilitiyi etkilemiş olmakla birlikte bu etkiler tamamen geri dönüşümlü olmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ABYGA'nın araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

#### **Güvenlilik profilinin özeti**

Abirateron asetat kullanımı ile en yaygın olarak görülen advers etkiler periferik ödem, hipokalemi, hipertansiyon ve idrar yolu enfeksiyonudur.

Diğer önemli advers etkiler arasında kalp hastalıkları, hepatotoksisite, kırıklar ve alerjik alveolit bulunur.

Abirateron asetat, etki mekanizmasının farmakodinamik sonucu olarak hipertansiyon, hipokalemi ve sıvı retansiyonuna neden olabilir. Klinik çalışmalarda, abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilen hastalara oranla beklenen mineralokortikoid advers etkiler daha yaygın olarak görülmüştür. Çalışmada hipokalemi abirateron asetat alanlarda % 21 iken plasebo alanlarda % 11, hipertansiyon abirateron asetat alanlarda % 16 iken plasebo alanlarda % 11 ve sıvı retansiyonu (periferik ödem) abirateron asetat alanlarda %26 iken plasebo alanlarda % 20 olarak bildirilmiştir. Abirateron asetat alanların % 4'ünde Grad 3 ve 4 hipokalemi (CTCAE, versiyon 3.0 sınıflamasına göre), % 2'sinde ise Grad 3 ve 4 hipertansiyon (CTCAE, versiyon 3.0 sınıflamasına göre) bildirilmiştir. Mineralokortikoid reaksiyonlar tıbbi tedaviyle genellikle başarıyla yönetilebilmiştir. Kortikosteroidlerin birlikte kullanılması bu advers ilaç reaksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltır (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Advers reaksiyonların özeti**

Luteinizan hormon salgılayıcı hormon (LHRH) agonistinin kullanılmakta olduğu ya da daha önceden orşiektomi tedavisi uygulanmış ileri evre metastatik prostat kanserli hastalarda Abirateron asetat, düşük doz prednizon veya prednizolon (günlük 10 mg) ile kombine olarak günde 1.000 mg dozunda kullanılmıştır.



Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir. Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasına göre sunulmuştur.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Yaygın: Sepsis

### **Endokrin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Adrenal yetmezlik

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Hipokalemi

Yaygın: Hipertrigliseridemi

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Kalp yetmezliğı\*, anjina pektoris, aritmi, atrial fibrilasyon, taşikardi

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüs, QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Hipertansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Alerjik alveolita

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Diyare

Yaygın: Dispepsi

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Alanin aminotransferaz düzeylerinde yükselme, aspartat aminotransferaz düzeylerinde yükselme

Seyrek: Fulminant hepatit, akut karaciğer yetmezliğı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağı doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Miyopati, rabdomiyoliz

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Hematüri

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Periferik ödem

### Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Kırıklar\*\*

\* Kalp yetmezliği aynı zamanda konjestif kalp yetmezliği, sol ventriküler disfonksiyon ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmayı da içermektedir.

\*\*Kırıklar patolojik kırık dışındaki tüm kırıkları içerir.

a Pazarlama sonrası deneyimden spontan bildirimler

Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki Grad 3 advers ilaç reaksiyonları (CTCAE, versiyon 3.0 sınıflamasına göre) görülmüştür: % 3 hipokalemi; % 2 idrar yolu enfeksiyonu, alanin aminotransferaz düzeyinde yükselme, hipertansiyon, aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselme, kırık; %1 periferik ödem, kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon. CTCAE (versiyon 3.0) Grad 3 hipertrigliseridemi ve anjina pektoris hastaların % 1'inden azında meydana gelmiştir. Hastaların % 1'inden azında Grad 4 periferik ödem, hipokalemi, idrar yolu enfeksiyonu, kalp yetmezliği ve kırıklar görülmüştür.

### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

#### Kardiyovasküler etkiler

Abirateron asetat ile yürütülen her iki faz 3 çalışmasında da, hipertansiyonu kontrol altına alınamayan, miyokard enfarktüsüyle ortaya çıkmış klinik açıdan anlamlı kalp hastalığı olan, son 6 ayda arteriyel trombotik olay geçirmiş olan, ağır ya da unstabil anjinası olan, New York Kalp Cemiyeti Sınıf III ve IV kalp yetmezliği (Çalışma 301) ya da Sınıf II ila IV kalp yetmezliği (Çalışma 302) olan ya da kardiyak ejeksiyon fraksiyon ölçümü % 50'den düşük olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan diyabet, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve ani kardiyak ölüm riski olan tüm hastalara (hem aktif ilaç, hem de plasebo alanlar) aynı zamanda öncelikle LHRH agonistleri kullanılarak androjen azaltma tedavisi uygulanmıştır. Faz 3 çalışmasında kardiyovasküler advers reaksiyonların sıklığı ABYGA alanlarda ve plasebo alanlarda aşağıdaki gibi bulunmuştur: hipertansiyon % 14,5 ve % 10,5; atriyal fibrilasyon % 3,4 ve % 3,4; taşikardi, % 2,8 ve % 1,7; anjina pektoris % 1,9 ve % 0,9; kalp yetmezliği % 1,9 ve % 0,6 ve aritmi, % 1,1 ve % 0,4.

### Hepatotoksisite

Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda ALT, aspartat transaminaz (AST) ve total bilirubin düzeylerinde yükselmeye seyreden hepatotoksisite bildirilmiştir. Tüm klinik çalışmalarda, abirateron asetat alan hastaların yaklaşık % 4'ünde tipik olarak tedaviye başladıktan sonraki ilk 3 ayda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler (ALT ve AST düzeylerinde normal kabul edilen üst sınırın 5 katından fazla yükselme veya bilirubin düzeylerinde normal kabul edilen üst sınırın 1,5 katından fazla yükselme) bildirilmiştir. 301 klinik çalışmasında, başlangıç ALT veya AST düzeyleri yüksek olan hastalarda, başlangıç değerleri normal olanlara göre karaciğer fonksiyon testlerinde artış olasılığı daha yüksek olmuştur.

ALT veya AST düzeylerinde normal kabul edilen üst sınırın 5 katından fazla yükselme olduğunda ya da bilirubin düzeylerinde normal kabul edilen üst sınırın 3 katından fazla yükselme olduğunda abirateron asetat tedavisine ara verilmiş ya da kesilmiştir. İki vakada karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin yükselmeler görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4). Başlangıç değerleri normal olan bu iki hastada ALT veya AST düzeyleri normal üst sınır değerlerin 15 ila 40 katı ve bilirubin düzeyleri ise normal üst sınır değerlerin 2 ila 6 katı yükselmiştir. Abirateron asetat tedavisinin kesilmesinden sonra, her iki hastada da karaciğer fonksiyon testleri normale dönmüş ve hastalardan birinde bu defa yükselme olmaksızın abirateron asetat ile yeniden tedavi uygulanabilmiştir.

Klinik çalışmalarda başlangıçta hepatiti ya da karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı anormallikleri olan hastalar hariç tutulmak suretiyle hepatotoksisite riski azaltılmıştır. Çalışma 301'de, başlangıç ALT ve AST düzeyleri karaciğer metastazının olmadığı durumlarda normal kabul edilen üst sınırın  $\geq 2,5$  katı, metastaz olanlarda ise normal kabul edilen üst sınırın  $>5$  katı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Klinik çalışmaya alınan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde anormalleşme olduğunda ise, bu hastaların tedavileri kesilmiş ve ancak karaciğer fonksiyon testleri tedavinin başlangıcındaki düzeylerine döndükten sonra yeniden tedavi almalarına izin verilmiştir (bkz. Bölüm 4.2). ALT ve AST düzeyleri normal kabul edilen üst sınırın 20 katından fazla yükselen hastalarda yeniden tedavi uygulanmamıştır. Bu tür hastalarda tedaviye yeniden başlamanın güvenliliği bilinmemektedir. abirateron asetat tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisitenin mekanizması bilinmemektedir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Abirateron asetat ile doz aşımına dair insan deneyimi sınırlıdır.

Spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda ABYGA uygulaması durdurularak aritmilerin, hipokalemi ve sıvı retansiyonunun bulgu ve belirtilerinin izlenmesi de dahil olmak üzere genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyonları da değerlendirilmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Endokrin tedavisi, diğer hormon antagonistleri ve ilişkili ajanlar  
ATC kodu: L02BX03

Etki mekanizması

Abirateron asetat (ABYGA) *in vivo* olarak bir androjen biyosentez inhibitörü olan abiraterona dönüşür. Spesifik olarak abirateron 17 $\alpha$ -hidroksilaz/C17,20-liyaz (CYP17) enzimini seçici olarak inhibe eder. Bu enzim testiküler, adrenal ve prostatik tümör dokularında eksprese olur

ve androjenin biyosentezi için gereklidir. CYP17 enzimi, sırasıyla 17 $\alpha$ -hidroksilasyon ve C17,20 bağının kırılmasıyla pregnenolon ve progesteronun testosteron prekürsörleri olan DHEA ve androstenediona dönüşümünü katalize eder. CYP17 inhibisyonu aynı zamanda adrenaller tarafından mineralokortikoid üretiminde artışa da yol açar (bkz. Bölüm 4.4).

Androjene duyarlı prostat karsinomu, androjen düzeylerini azaltan tedaviye yanıt verir. LHRH agonistleri ya da orşiektomi gibi androjen azaltıcı tedaviler, testislerdeki androjen üretimini azaltmalarına rağmen, adrenaller ya da tümör dokusundaki androjen üretimini etkilemezler. LHRH agonistleri (ya da orşiektomi) ile birlikte abirateron asetat tedavisi uygulandığında serum testosteron düzeyleri (ticari testlerle ölçüldüğünde) saptanabilir düzeylerin altına düşer.

#### Farmakodinamik etkiler

Abirateron asetat, serum testosteron ve diğer androjen seviyelerini, tek başına LHRH agonistleri ya da orşiektomi ile elde edilen seviyelerin altına düşürür. Bu, androjen biyosentezi için gerekli olan CYP17 enziminin selektif olarak inhibe edilmesinin bir sonucudur. Prostat spesifik antijen (PSA) prostat kanserli hastalarda bir biyogösterge olarak kullanılır. Daha önce taksanlarla yapılan kemoterapiden fayda görmeyen hastalarda gerçekleştirilen bir faz 3 klinik çalışmada, abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların %38'inde başlangıç PSA değerlerine göre en az %50 azalma sağlanabilmişken, bu azalma oranı plasebo ile tedavi edilenlerin ancak %10'unda sağlanabilmiştir.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

Abirateron asetat'ın etkililiği daha önce taksan içeren kemoterapi almış ilerlemiş metastatik prostat kanserli (kastrasyona dirençli prostat kanseri) hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü çok merkezli randomize bir faz 3 çalışmayla gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar daha önceden dosetaksel kullanmıştı. Hastalar LHRH agonisti kullanıyorlardı ya da daha önce orşiektomi uygulanmıştı (N=1,195). Aktif tedavi uygulanan kolda, abirateron asetat, günde iki defa 5 mg düşük doz prednizon veya prednizolonla kombine olarak günde 1.000 mg dozunda kullanıldı (N=797). Kontrol grubundaysa plaseboya ek olarak günde iki defa 5 mg düşük doz prednizon ya da prednizolon uygulandı (N=398).

Serum PSA konsantrasyonlarındaki değişiklikler bağımsız olarak her zaman klinik faydayı göstermeyebilir. Bu nedenle, çalışmada hastaların aşağıda verilen tedavi kesilme kriterlerini karşılamalarına kadar tedaviye devam etmeleri önerilir.

Spironolakton androjen reseptörüne bağlandığından ve PSA seviyelerini artırabileceğinden, çalışmada spironolakton kullanımına izin verilmedi.

#### Çalışma 301 (daha önce kemoterapi almış olan hastalar)

Çalışma 301'e daha önceden dosetaksel kullanmış olan hastalar dahil edilmiştir. Bu kemoterapiden kaynaklanan toksisite tedavinin kesilmesine neden olmuş olabileceği için, hastaların dosetaksel tedavisi sırasında hastalık ilerlemesi göstermiş olması gerekmektedir. Hastalar protokole tanımlanan radyografik ilerleme ve semptomatik ya da klinik ilerleme ile

birlikte PSA ilerlemesi oluncaya kadar (hastanın başlangıç/en düşük düzeyine göre doğrulanmış %25 artış) hastalar çalışma tedavilerine devam etmiştir. Daha önceden prostat kanseri için ketokonazol tedavisi gören hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. Primer etkililik sonlanım noktası genel sağkalım olmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 69 idi (yaş aralığı 39 - 95 yaş). ABYGA ile tedavi edilen hastaların ırklarına göre dağılımı şöyleydi: 737'si (% 93,2) beyaz ırktan, 28'i (% 3,5) siyah ırktan, 11'i (% 1,4) sarı ırktan ve geri kalan 14'ü (%1,8) ise diğer ırklardandı. Çalışmaya alınan hastaların % 11'inin ECOG performans skoru 2 idi; % 70'i için PSA ilerlemesi olsun ya da olmasın, hastalık ilerlemesine dair radyografik kanıtlar mevcuttu; %70'i daha önce bir sitotoksik kemoterapi, % 30'u ise iki sitotoksik kemoterapi almıştı. Abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların % 11'inde karaciğer metastazı vardı.

552 ölüm gözlemlenirken sonra yapılan planlı bir analizde, abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların % 42'sinin (797 hastanın 333'ü), plasebo ile tedavi edilen hastaların ise % 55'inin (398 hastanın 219'u) öldüğü saptandı. Abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların medyan genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü (bkz. Tablo 1).

**Tablo 1: Prednizon veya prednizolon + LHRH agonistleri ya da daha önceden yapılan orşiektomiyle birlikte abirateron asetat veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalım**

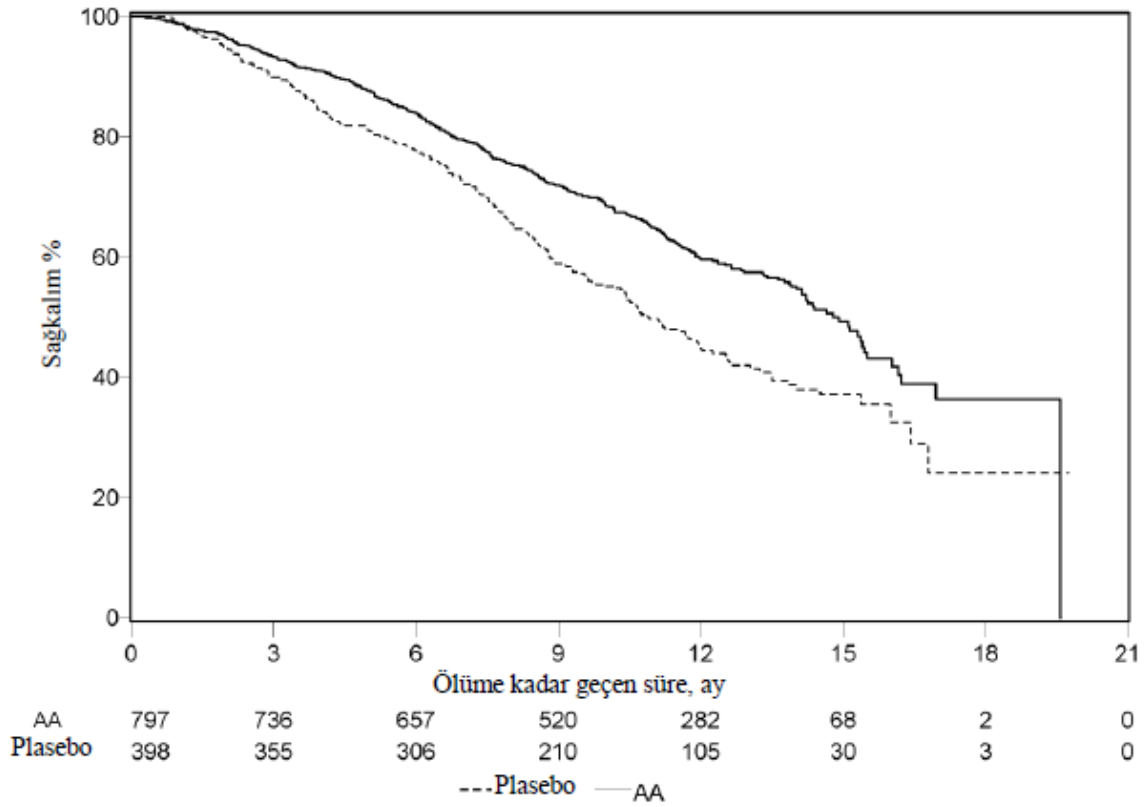
	<b>Abirateron asetat (N=797)</b>	<b>Plasebo (N=398)</b>
<b>Primer Sağkalım Analizi</b>		
Ölümler (%)	333(% 42)	219(% 55)
Medyan genel sağkalım (ay) (%95 GA)	14,8(14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12)
p-değeri <sup>a</sup>	<0,0001	
Risk oranı (%95 GA) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Güncel Sağkalım Analizi</b>		
Ölümler (%)	501 (% 63)	274 (% 69)
Medyan genel sağkalım (ay) (%95 GA)	15,8(14,8; 17)	11,2 (10,4; 13,1)
p-değeri <sup>a</sup>		
Risk oranı (%95 GA) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> p-değeri ECOG performans durumu skoruna (0-1 veya 2), ağrı skoruna (yok veya var), daha önceden alınmış kemoterapi rejimlerinin sayısına (1 veya 2) ve hastalık ilerlemesinin tipine (yalnızca PSA veya radyografik) göre tabakalaştırılmış bir logaritmik-sıralama testinden elde edilmiştir.

<sup>b</sup> Risk oranı tabakalandırılmış orantısız bir risk modeline göre hesaplanmıştır. Risk oranı < 1 abirateron asetat lehine

Tedavinin başlangıçtaki ilk birkaç ayından sonra her değerlendirme noktasında, plasebo ile tedavi edilip hayatta kalan hastaların oranıyla karşılaştırıldığında, abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların daha yüksek sağkalım oranına sahip olduğu belirlenmiştir (bkz. Şekil 1).

**Şekil 1: Prednizon veya prednizolon + LHRH agonistleri ya da daha önceden yapılan orşiektomiyle birlikte abirateron asetat veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda Kaplan Meier sağkalım eğrileri**



AA=Abirateron asetat

Altgrup sağkalım analizleri abirateron asetat tedavisi için tutarlı bir sağkalım faydası gösterdi (bkz. Şekil 2).

**Şekil 2: Alt gruplara göre genel sağkalım: risk oranı ve %95'lik güven aralığı**

Değişken	Alt Grup	Ortalama (ay)		HR	95% C.I.
		AA	Plasebo		
Tüm katılımcılar	TÜMÜ	14.8	10.9	0.66	(0.56, 0.79)
BAŞLANGIÇ ECOG	0-1	15.3	11.7	0.64	(0.51, 0.78)
	2	7.3	7	0.81	(0.51, 1.24)
Başlangıç BPI	<4	16.2	13	0.64	(0.50, 0.82)
	>4	12.6	8.9	0.68	(0.51, 0.85)
Daha önceki kemo rejimlerinin sayısı	1	15.4	11.5	0.63	(0.51, 0.78)
	2	14	10.3	0.74	(0.55, 0.99)
İlerleme türü	Sadece PSA	NE	12.3	0.59	(0.42, 0.82)
	Radyografi	14.2	10.4	0.69	(0.56, 0.84)
Yaş	<65	14.4	11.2	0.66	(0.46, 0.91)
	>=65	14.8	10.7	0.67	(0.55, 0.82)
	>=75	14.9	9.3	0.52	(0.36, 0.71)
Girişte viskeral hastalık	EVET	12.6	8.4	0.70	(0.52, 0.94)
	YOK	15.4	11.2	0.62	(0.50, 0.76)

AA lehine

Plasebo lehine

AA= Abirateron asetat; BPI=Kısa ağrı envanteri; GA=Güven aralığı; ECOG=Doğu kooperatif onkoloji grubu (eastern cooperative oncology group) performans skoru; HR=Tehlike oranı; NE=Değerlendirilebilir değil

Genel sağkalımda gözlenen artışa ek olarak, tüm ikincil sonlanım noktaları abirateron asetat lehine idi ve aşağıda gösterildiği şekilde bu farklılıklar birden fazla test için ayarlandığında istatistiksel olarak anlamlı idi:

Abirateron asetat alan hastalarda, plasebo alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde daha yüksek PSA yanıt oranı (başlangıç değerinden  $\geq$  % 50 olarak tanımlanmış) elde edildi, abirateron asetat ile % 38 iken, plaseboyla % 10,  $p < 0,0001$ .

Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda, PSA ilerlemesine kadar olan medyan süre 10,2 ay iken, bu süre plasebo ile tedavi edilen hastalarda 6,6 ay idi (HR=0,58; %95 GA: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda medyan radyografik progresyonsuz sağkalım 5,6 ay iken, bu süre plasebo ile tedavi edilen hastalarda 3,6 ay idi (HR=0,673; 95% GA: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

#### Ağrı

Ağrısında hafifleme olan hastaların oranı abirateron asetat grubunda, plasebo grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (%44'e karşı %27,  $p=0,0002$ ). Bir hastada dört hafta arayla yapılan iki ardışık değerlendirmede 24 saatlik bir sürede analjezik kullanım skorunda herhangi bir artış olmaksızın BPI-SF en kötü ağrı yoğunluğu skorunda başlangıca göre en az %30 azalma sağlanması ağrının hafiflemesi yanıtı olarak tanımlandı. Ağrı

palyasyonu için yalnızca başlangıç ağrı puanı  $\geq 4$  olan hastalar değerlendirildi ve en az bir başlangıç-sonrası ağrı skoru analiz edildi (N=512).

Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilenlere oranla daha düşük oranda ağrı ilerlemesi görüldü: 6. ayda abirateron asetat tedavisi alanların %22'sine karşılık plasebo alanların %28'i, 12. ayda abirateron asetat tedavisi alanların %30'una karşılık plasebo alanların %38'i ve 18. ayda abirateron asetat tedavisi alanların %35'ine karşılık plasebo alanların %46'sında ağrıda ilerleme vardı. Ağrının hafiflemesi yanıtı, iki ardışık değerlendirmede son 24 saatlik bir sürede analjezik kullanım skorunda herhangi bir azalma olmaksızın BPI-SF en kötü ağrı yoğunluğu skorunda başlangıca göre en az %30 veya daha fazla bir artış yada iki ardışık değerlendirmede analjezik kullanım skorunda %30 veya daha fazla bir artış olarak tanımlandı. 25. persentilde ağrı ilerlemesine kadar geçen süre abirateron asetat grubunda 7,4 ay iken, plasebo grubunda 4,7 ay idi.

İskelet sistemiyle ilişkili olaylar

6. ayda, 12'inci ayda ve 18'inci ayda abirateron asetat grubunda iskelet sistemiyle ilişkili olay görülen hasta oranı plasebo ile karşılaştırıldığında daha düşüktü (sırasıyla 6. ayda %18'e karşı %28, 12. ayda %30'a karşı %40 ve 18. ayda %35'e karşı %40). 25. persentilde iskelet sistemiyle ilişkili ilk olayın görülme süresi abirateron asetat grubunda 9,9 ay ile, 4,9 ay olan kontrol grubundan iki kat daha uzundu. Patolojik kırık, spinal kord basısı, kemiğe palyatif radyoterapi veya kemiğe yönelik cerrahi girişim iskelet sistemiyle ilişkili olay olarak tanımlandı.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda prostat kanseri görülmediğinden abirateron asetat'ın pediyatrik hastalarda kullanımı bulunmamaktadır. Abirateron asetat'a ait pediyatrik popülasyonda klinik etkililik ve güvenlilik verisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

Abirateron asetat uygulamasından sonra, abirateron ve abirateron asetatın farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde, ilerlemiş metastatik prostat kanserli hastalarda ve kanser hastası olmayan karaciğer veya böbrek yetmezliği olan gönüllülerde çalışılmıştır. Abirateron asetat *in vivo* olarak hızla bir androjen biyosentez inhibitörü olan abiraterona dönüşür (bkz. Bölüm 5.1).

### Emilim:

Abirateron asetat açlık durumunda oral yoldan uygulandıktan sonra, yaklaşık 2 saatte maksimum plazma abirateron konsantrasyonlarına ulaşılır.

Abirateron asetatın yemekle birlikte alınması, yemeğin yağ içeriğine bağlı olarak, aç karına alınmasına oranla 10 kata kadar (EAA açısından) ve 17 kata kadar ( $C_{maks}$  açısından) daha fazla ortalama sistemik abirateron maruziyetine yol açar.



Yemeklerin içerik ve bileşimindeki normal farklılıklar göz önüne alındığında, abirateron asetat'ın yemeklerle birlikte alınması oldukça değişken maruziyetine yol açabilir. Bu nedenle, ABYGA yemekle birlikte alınmamalıdır. ABYGA, yemek yedikten en az iki saat sonra alınmalı ve ABYGA aldıktan sonra en az bir saat boyunca hiçbir şey yenmemelidir. Tabletler bütün olarak suyla yutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

#### Dağılım:

İnsan plazmasında 14C-abirateronun proteine bağlanma oranı %99,8'dir. Görünür dağılım hacmi yaklaşık 5,630 litre olup, abirateronun periferik dokulara yoğun bir şekilde dağıldığını gösterir.

#### Biyotransformasyon:

14C-abirateron asetat kapsül formunda oral yoldan alındıktan sonra, abirateron asetat abiraterona hidrolize olur ve daha sonra primer olarak karaciğerde olmak üzere sülfasyon, hidroksilasyon ve oksidasyona uğrar. Dolaşımdaki radyoaktivitenin büyük çoğunluğu (yaklaşık %92) abirateronun metabolitleri halinde bulunur. Belirlenebilen 15 metabolitten iki temel metabolit, her biri toplam radyoaktivitenin yaklaşık %43'ünü temsil eden abirateron sülfat ve N-oksit abirateron sülfattır.

#### Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerden elde edilen verilere göre, plazmadaki abirateronun yarılanma süresi yaklaşık 15 saattir. 1.000 mg 14C-abirateron asetatın oral yoldan alınmasından sonra radyoaktif dozun yaklaşık %88'i feçeste ve yaklaşık % 5'i idrarda görülür. Feçeste bulunan majör bileşikler değişmemiş abirateron asetat ve abiraterondur (sırasıyla uygulanan dozun yaklaşık % 55 ve % 22'si).

#### *Karaciğer yetmezliği olan hastalar*

Abirateron asetatın farmakokinetiği hafif ya da orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar (sırasıyla Child-Pugh Sınıf A ve B) ile sağlıklı kontrollerde çalışılmıştır. 1.000 mg'lık tek bir oral doz sonrası abiraterona sistemik maruziyet hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla % 11 ve % 260 oranında artmaktadır. Abirateronun ortalama yarılanma süresi hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 18 saate ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda ortalama 19 saate uzamaktadır.

Bir başka çalışmada, abirateronun farmakokinetiği daha önceden ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan (n=8) ve normal hepatik fonksiyona sahip 8 sağlıklı birey üzerinde incelenmiştir. Abirateronun sistemik etkisi (EAA) yaklaşık %600 oranında yükselmiş ve serbest ilacın etkisi şiddetli hepatik bozukluğu olanlarda normal hepatik fonksiyonu olanlara göre %80 artmıştır.

Daha önceden hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. ABYGA kullanımı faydanın olası riskten açıkça ağır bastığı, orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). ABYGA ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

ABYGA tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişen hastalarda, tedavinin durdurulması ve doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

#### *Böbrek yetmezliği olan hastalar*

Stabil bir hemodiyaliz programında olan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ile böbrek fonksiyonları normal olan eşlenmiş kontrol hastalarında ABYGA asetatin farmakokinetiği karşılaştırılmıştır. Diyaliz programında olan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda 1.000 mg'lık tek bir oral doz sonrası abiraterona sistemik maruziyet artmamıştır. Ağır böbrek yetmezliği dahil, böbrek yetmezliği olan hastalarda ABYGA uygulanması sırasında dozu azaltmaya gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2). Ancak prostat kanseri ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu tür hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tüm hayvan toksisite çalışmalarında, dolaşımdaki testosteron düzeyleri anlamlı derecelerde azalmıştır. Buna bağlı olarak üreme organlarıyla adrenal, hipofiz ve meme bezlerinin ağırlıklarında azalma ile morfolojik ve/veya histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Tüm değişiklikler tamamen ya da kısmen geri döndürülebilir nitelikteydi. Üreme organları ve androjene duyarlı organlardaki değişiklikler abirateronun farmakolojisiyle uyumludur. Tedaviyle ilişkili tüm hormonal değişiklikler eski haline dönmüştür veya 4 haftalık bir toparlanma dönemi sonunda geri düzeldiği gösterilmiştir.

Hem erkek hem de dişi sıçanlarda yapılan fertilité çalışmalarında, abirateron asetat fertilitéyi azaltmış, fakat abirateron asetat kesildikten sonra 4 ila 16 haftada fertilité tam olarak eski haline dönmüştür.

Sıçanlarda yapılan bir gelişim toksisitesi çalışmasında, abirateron asetat azalmış fetüs ağırlığı ve sağkalım da dahil olmak üzere gebeliği etkilemiştir. Abirateron asetat teratojenik olmasa da, dış genital organlarda etkiler görülmüştür.

Sıçanlarda yürütülen bu fertilité ve gelişim toksisitesi çalışmalarında, tüm etkiler abirateronun farmakolojik aktivitesine bağlı olmuştur.

Tüm hayvan toksikoloji çalışmalarında görülen üreme organlarındaki değişiklikler dışında, klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarından elde edilen klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlikeyi göstermemiştir. Transjenik farelerde (Tg.rasH2) yapılan 6 aylık bir çalışmada abirateron asetat karsinojenik bulunmamıştır. Sıçanlarda yapılan 24 aylık bir karsinogenesis çalışmasında, abirateron asetat testislerde interstisyel hücre neoplazmalarının insidansını arttırmıştır. Bu bulgu abirateronun farmakolojik etkisine bağlı ve sıçanlara özgü olarak değerlendirilmiştir. Abirateron asetat dişi sıçanlarda karsinojenik bulunmamıştır.

Abirateron etkin maddesi, akuatik ortam (özellikle balıklar) için çevresel bir risk göstermektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Povidon

Sodyum lauril sülfat

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak PA/ALU/PVC Folyo/Alüminyum Folyo blister kullanılmıştır. Bir kutu içerisinde 120 adet tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Etki mekanizmasına dayanarak, bu tıbbi ürün gelişmekte olan fetüse zarar verebilir, bu yüzden gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlar ABYGA ile korunmasız temas etmemeli; örneğin eldiven kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir. Bu tıbbi ürün akuatik ortam için bir risk oluşturabilir (bkz. Bölüm 5.3).

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/456

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.08.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**