Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/101/zateron-250-mg-120-film-kapli-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L02BX03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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
ZATERON 250 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde(ler):
Her bir film kaplı tablet 250 mg abirateron asetat içerir.

Yardımcı madde(ler):
Her bir film kaplı tablet 198,65 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı), 42,9 mg kroskarmelloz sodyum ve 28,6 mg sodyum lauril sülfat içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet.
Beyaz–beyaza yakın renkli, oval şekilli film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
ZATERON, prednizolon ile birlikte aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

- Hormonal tedaviye duyarlı ancak kemoterapi için uygun olmayan* metastatik prostat kanserli hastalarda progresyona kadar;
- 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;
- Kastrasyona dirençli progresyonun PSA ve/veya görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği ve testosteron düzeyi kastrasyon seviyesinde olan (<50 ng/dl), kemoterapi için uygun olmayan* metastatik prostat kanserli hastalarda progresyona kadar endikedir.

* Kemoterapi için uygun olmayan hastalar:
- ECOG performans durumu >1 olan hastalar,
  - Kreatinin klerensi <45 ml/dk olan hastalar,
  - Nötrofil sayısı <1500/mm^3 ve/veya trombosit düzeyi <100.000/mm^3 olan hastalar,
  - Karaciğer rezervi düşük olan hastalar.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Bu tıbbi ürün uygun bir sağlık mesleği mensubu tarafından reçete edilmelidir.

ZATERON, günde tek seferde 1.000 mg (dört adet 250 mg tablet) olarak yutulmalı ve yiyeceklerle birlikte alınmamalıdır (uygulama şekli bölümüne bakınız). ZATERON'in yiyeceklerle birlikte alınması ilaca sistemik maruziyeti arttırır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Prednizolon dozu

ZATERON, metastatik hormona duyarlı prostat kanserli hastalarda günde 5 mg prednizolon ile birlikte kullanılır.

ZATERON, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda günde 10 mg prednizolon ile birlikte kullanılır.

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

Önerilen izlem

ZATERON 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 hipokalemisi olan ya da ZATERON tedavisi sırasında hipokalemi gelişen hastalarda, hastanın potasyum düzeyinin 4.0 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. Toksisite semptomları Derece 1 ya da başlangıç düzeyine dönünceye kadar ZATERON tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

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

Uygulama şekli:

ZATERON ağızdan alınır.

ZATERON, yemeklerden en az 1 saat önce ya da yemekten en az iki saat sonra alınmalıdır. Tabletler bütün olarak suyla yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hepatotoksisite:

ZATERON 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 tekrarlarsa, 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 ZATERON 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 1000 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 güvenlilik ve etkililiğini gösteren bir veri bulunmamaktadır. Bu tür hastalarda doz ayarlaması öngörülemez. ZATERON kullanımı faydanın olası riskten açıkça ağır bastığı, orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2. ve 5.2.). ZATERON 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 ZATERON'in çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Abirateron asetata 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. ve 5.2.)] kontrendikedir.
- ZATERON ile prednizolon Ra-223 ile kombine kullanımda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

ZATERON, CYP17 inhibisyonu sonucunda (bkz. Bölüm 5.1) artan mineralokortikoid düzeylerinin bir sonucu olarak hipertansiyon, hipokalemi ve sıvı retansiyonuna (bkz. Bölüm 4.8) yol açabilir. ZATERON 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 glikozidleri kullanan hastalar) veya sıvı retansiyonu (örneğin kalp yetmezliği olan hastalar, ağır veya unstabil anjina pektoris, yakın zamanda miyokard enfarktüsü veya ventriküler aritmi ve ağır böbrek yetmezliği) nedeniyle altta yatan tıbbi durumu risk altına girebilecek hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

ZATERON 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 unstabil anjinası olan, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Sınıf III ve IV kalp yetmezliği olan (çalışma 301) ya da Sınıf II'den IV'e kalp yetmezliği (çalışma 3011 ve 302) olan ya da kardiyak ejeksiyon fraksiyonu % 50'nin altında olan hastalar Faz 3 çalışmalara dahil edilmemiştir. Medikal terapi gerektiren atriyal fibrilasyonu veya diğer kardiyak aritmisi olan hastalar çalışma 3011 ve 302'den çıkarılmıştır. 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) ya da NYHA Sınıf II'den IV'e kalp yetmezliği (çalışma 3011 ve 302) olan 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 düşünülmelidir (örneğin, ekokardiyogram). ZATERON 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. ZATERON ile ilişkili hipokalemi görülen hastalarda QT uzaması gözlenmiştir. Kalp fonksiyonunda klinik olarak anlamlı bir azalma olması durumunda, kalp fonksiyonu klinik endikasyona göre değerlendirilmeli, uygun tedavi başlatılmalı ve ZATERON 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). ZATERON ile tedaviye başlamadan önce serum transaminaz düzeyleri ölçülmelidir; tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ayda bir bu testler tekrarlanmalıdır. Hepatotoksisitenin klinik belirti veya bulguları görülür görülmez, hemen serum transaminaz düzeyleri ölçülmelidir. Tedavinin herhangi bir yerinde ALT ya da AST düzeyleri normal kabul edilen üst sınırın (NÜS) 5 katından fazla yükselen

hastalarda ZATERON tedavisine hemen ara verilmeli ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

ZATERON 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) ZATERON tedavisi kesilmeli ve bir daha başlatılmamalıdır.

Klinik çalışmalara aktif veya semptomatik viral hepatiti olan hastalar dahil edilmemiştir; bu nedenle ZATERON'un bu popülasyonda 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 güvenlilik ve etkililiğini gösteren bir veri bulunmamaktadır. ZATERON kullanımı faydanın olası riskten açıkça ağır bastığı, orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). ZATERON 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 ölümle sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8)

Kortikosteroidin geri çekilmesi ve stresli durumların karşılanması

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

Prednizolon kullanan hastalarda olağan dışı stres ortaya çıktığında, bu stresli durum öncesinde, sırasında ve sonrasında kortikosteroid dozunun arttırılması gerekebilir.

Kemik dansitesi

İleri evre metastatik prostat kanseri olan erkeklerde kemik dansitesinde azalma görülebilir. ZATERON'un bir glukokortikoid ile birlikte kullanımı bu etkiyi arttırabilir.

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. Diyabetik hastalarda abirateron ile birlikte kullanılacak kortikosteroidler kan şekeri regülasyonunu bozabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Kemoterapi ile kullanım
ZATERON'un sitotoksik kemoterapi ile eşzamanlı olarak kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Potansiyel riskler
ZATERON ile tedavi görenler de dahil, prostat kanseri olan erkeklerde anemi ve cinsel işlev bozukluğu görülebilir.

İskelet kası etkileri
ZATERON ile tedavi gören hastalarda miyopati ve rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. Bu olayların çoğu tedavinin ilk 6 ayında ortaya çıkmış ve ZATERON'un kesilmesinden sonra düzelmiştir. Miyopati/rabdomiyoliz ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim
Azalmış ZATERON maruziyeti riski nedeniyle, başka bir tedavi seçeneği olmadığı sürece tedavi sırasında güçlü CYP3A4 indükleyicilerinden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Abirateron ve prednizolonun Ra-223 ile kombinasyonu
Ra-223 ile kombinasyon halinde abirateron ve prednizolon ile tedavi, asemptomatik veya hafif semptomatik prostat kanseri hastalarda yürütülen klinik çalışmalarda gözlendiği üzere artmış kırık riski ve artmış mortalite eğilimi nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

ZATERON'un prednizolon ile kombine kullanıldığı son dozunu takiben en az 5 gün süreyle ardışık tedavide Ra-223 başlanması önerilmemektedir.

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

Bu tıbbi ürünün dört tabletlik her bir dozu 1 mmol'den (veya 27,2 mg'dan) fazla sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yiyeceklerin abirateron asetat üzerindeki etkisi

ZATERON'un yiyeceklerle birlikte alınması abirateron asetatın emilimini anlamlı derecede arttırır. ZATERON'un yiyeceklerle birlikte alınması halindeki etkililik ve güvenliliği gösterilmemiştir, bu yüzden ZATERON 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 1.000 mg'lık abirateron asetat dozu verilen sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir klinik farmakokinetik etkileşim çalışmasında, ortalama abirateron plazma EAA∞ 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 prednizolon) 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 dekstrorfanın EAA24'ü ise yaklaşık % 33 artmıştır.

ZATERON, 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 1.000 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, ZATERON 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 ZATERON kullanılması durumunda hastalar toksisite semptomları açısından izlenmelidir.

İn vitro ortamda, abirateronun majör metabolitleri olan abirateron sülfat ve N-oksit abirateron sulfatın karaciğer alım transporteri 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 ZATERON verirken veya sınıf IA (örn. kinidin, disopiramid) ya da sınıf III (örn. amiadoron,

sotalol, dofetilid, ibutilid) gibi Torsade de pointes indükleyebilecek antiaritmatik ürünler, metadon, moksifloksasin, antipsikotikler gibi ürünler ile verilirken dikkatli olunması önerilir.

Spironolakton ile kullanım

Spironolakton androjen reseptörüne bağlanır ve prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerini artırabilir. ZATERON 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

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar:

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

Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Abirateron asetat'ın 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:

ZATERON kadınlarda kullanımı olan bir ilaç değildir ve gebelik döneminde ya da gebelik potansiyeline sahip kadınlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. ve 5.3.).

Laktasyon dönemi:

ZATERON kadınlarda kullanımı olan bir ilaç değildir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Abirateron asetat erkek ve dişi sıçanlarda fertiliteyi etkilemiş olmakla birlikte bu etkiler tamamen geri dönüşümlü olmuştur (bkz. bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZATERON'un araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir

düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Birleştirilmiş Faz 3 çalışmalarının istenmeyen yan etkiler üzerindeki bir analizinde, abirateron asetat ile hastaların % 10'unda veya fazlasında gözlemlenen istenmeyen etkiler; periferik ödem, hipokalemi, hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve alanin aminotransferaz düzeylerinde yükselme ve/veya aspartat aminotransferaz düzeylerinde yükselmedir.

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. Faz 3 çalışmalarında, 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 % 18 iken plasebo alanlarda % 8, hipertansiyon abirateron asetat alanlarda % 22 iken plasebo alanlarda % 16 ve sıvı retansiyonu (periferik ödem) abirateron asetat alanlarda % 23 iken plasebo alanlarda % 17 olarak bildirilmiştir. Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda, Grad 3 ve 4 hipokalemi (CTCAE, versiyon 4.0 sınıflamasına göre) % 6 iken plasebo alanlarda % 1; abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda Grad 3 ve 4 hipertansiyon (CTCAE, versiyon 4.0 sınıflamasına göre) % 7 iken plasebo alanlarda % 5; abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda Grad 3 ve 4 sıvı retansiyonu (periferal ödem) % 1 iken plasebo alanlarda % 1 olarak gözlemlenmiştir. 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 hastalardaki çalışmalarda, abirateron asetat, düşük doz prednizolon (endikasyona bağlı olarak günlük 5 veya 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet 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 yetmezliği*, anjina pektoris, atrial fibrilasyon, taşikardi

Yaygın olmayan: Diğer aritmiler

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

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz düzeylerinde yükselme ve/veya aspartat aminotransferaz düzeylerinde yükselme

Seyrek: Fulminant hepatit, akut karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ 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, osteoporozu ve patolojik kırık dışındaki tüm kırıkları içerir.

[a] Pazarlama sonrası deneyimden spontan bildirimler

[b] Alanin aminotransferaz düzeyinde yükselme ve/veya aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselme, ALT düzeyinde yükselmeyi, AST düzeyinde yükselmeyi ve anormal karaciğer fonksiyonunu içerir.

Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki Grad 3 advers ilaç reaksiyonları (CTCAE, versiyon 4.0 sınıflamasına göre) görülmüştür: % 5 hipokalemi; % 2 idrar yolu enfeksiyonu; % 4 alanin aminotransferaz düzeyinde yükselme ve/veya aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselme, % 6 hipertansiyon, % 2 kırık; % 1 periferik ödem, kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon. CTCAE (versiyon 4.0) Grad 3 hipertrigliseridemi ve anjina pektoris hastaların % 1'inden azında meydana gelmiştir. Hastaların % 1'inden azında Grad 4 idrar yolu enfeksiyonu, alanin aminotransferaz düzeyinde yükselme ve/veya aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselme, hipokalemi, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve kırıklar görülmüştür.

Hormona duyarlı popülasyonda (çalışma 3011) hipertansiyon daha yüksek bir insidansta gözlemlenmiştir. Hormona duyarlı popülasyonda (çalışma 3011) hastaların % 36,7'sinde hipertansiyon rapor edilmişken, çalışma 301 ve 302'de sırasıyla % 11,8 ve % 20,2'idi. Hormona duyarlı popülasyonda hastaların % 20,4'ünde hipokalemi gözlemlenmişken (çalışma 3011), çalışma 301 ve 302'de sırasıyla % 19,2 ve % 14,9'idi.

ECOG2 performans durum skoru temel olan alt grup hastalarda ve ayrıca yaşlı hastalarda (≥75 yaş), yan etkilerin görülme insidansı ve düzeyi daha yüksekti.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Kardiyovasküler etkiler

Abirateron asetat ile yürütülen üç 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 (NYHA) Sınıf III ve IV kalp yetmezliği (çalışma 301) ya da Sınıf II ila IV kalp yetmezliği (çalışma 3011 ve 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 abirateron asetat alanlarda ve plasebo alanlarda aşağıdaki gibi bulunmuştur: atriyal fibrilasyon % 2,6 ve % 2; taşikardi, % 1,9 ve % 1; anjina pektoris % 1,7 ve % 0,8; kalp yetmezliği % 0,7 ve % 0,2 ve aritmi, % 0,7 ve % 0,5.

Hepatotoksisite

Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda ALT, AST ve total bilirubin düzeylerinde

yükselmeyle seyreden hepatotoksisite bildirilmiştir. Faz 3 klinik çalışmalarında, abirateron asetat alan hastaların yaklaşık % 6'sında tipik olarak tedaviye başladıktan sonraki ilk 3 ayda Grad 3 ve 4 karaciğer toksisitesi (örneğin, 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. Çalışma 3011'de, abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların % 8,4'ünde Grad 3 ve 4 hepatotoksisite gözlemlenmiştir. Abirateron asetat alan hastalardan onunda hepatotoksisite sebebiyle tedavi sonlandırılmıştır; bunlardan ikisi Grad 2 hepatotoksisite, altı tanesi Grad 3 hepatotoksisite ve 2 tanesi Grad 4 hepatotoksisitedir. Çalışma 3011'de hepatotoksisite sebebiyle ölen hasta olmamıştır. Faz 3 klinik çalışmalarında, 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 yükselmeolduğunda 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. Çalışma 302'deki abirateron asetat ile tedavi edilen 35 (% 6,5) hastada, Grad 3 veya 4 ALT ya da AST yükselmeleri gözlemlenmiştir.

Aminotransferaz yükselmeleri 3 hasta (son abirateron asetat dozundan yaklaşık 3 hafta sonra yeni çoklu karaciğer metastazı olan 2 ve AST yükselmesi olan 1 hasta) hariç tüm hastalarda normale dönmüştür. Faz 3 klinik çalışmalarında, ALT ve AST artışları veya karaciğer fonksiyonlarında anormallik nedeniyle tedaviyi kesme oranları abirateron asetat alan hastalar için % 1,1, plasebo alan hastalar için ise % 0,6 olarak bildirilmiştir; hepatotoksisite olaylarına bağlı hiçbir ölüm vakası bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda başlangıçta hepatiti ya da karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı anormallikleri olan hastalar hariç tutulmak suretiyle hepatotoksisite riski azaltılmıştır. Çalışma 3011'de, başlangıç ALT ve AST değerleri NÜS'ün 2,5 katından fazla olan hastalar, bilirubin değerleri normal kabul edilen üst sınırın 1,5 katından fazla olan hastalar ve aktif veya semptomatik viral hepatit veya kronik karaciğer hastaları; karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı assit veya kanama bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma 301'de, başlangıç ALT ve AST düzeyleri karaciğer metastazının olmadığı durumlarda normal kabul edilen üst sınırın ≥2,5 katı, metastaz olanlarda ise normal kabul edilen üst sınırın >5 katı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma 302'de, karaciğer metastazı olanlar ve başlangıç ALT ve AST düzeyleri ≥ 2,5 x NÜS olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. 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 ZATERON 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 *in vivo* olarak bir androjen biyosentez inhibitörü olan abiraterona dönüşür. Spesifik olarak abirateron 17α-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 α-hidroksilasyon ve C17,20 bağının kırılmasıyla pregnenolon ve progesteronun testesteron 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 testesteron düzeyleri (ticari testlerle ölçüldüğünde) saptanabilir düzeylerin altına düşer.

Farmakodinamik etkiler
Abirateron asetat, serum testesteron 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 güvenlilik

Abirateron asetatın etkililiği metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHDPK) ve metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) olan hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü çok merkezli randomize üç Faz 3 çalışmayla (çalışma 3011, 302 ve 301) gösterilmiştir. Çalışma 3011'e, yüksek riskli prognostik faktörlere sahip yeni tanı almış (randomizasyondan önceki 3 ay içerisinde) mHDPK'li hastalar dahil edilmiştir. Yüksek riskli prognoz aşağıdaki 3 risk faktöründen en az 2'sine sahip olmak olarak tanımlanmıştır: (1) Gleason skorunun ≥8 olması; (2) kemik taramasında 3 veya daha fazla lezyon olması; (3) ölçülebilir visseral (lenf nodu hastalığı hariç) metastaz olması. Aktif tedavi kolunda, standart tedavi olan ADT'ye (LHRH agonisti veya orşiektomi) ilave olarak, abirateron asetat günde 1.000 mg dozunda, günde tek doz 5 mg düşük doz prednizon ile kombine olarak uygulandı. Kontrol kolundaki hastalara abirateron asetat ve prednizon yerine ADT ve plasebo verildi. Çalışma 301'e daha önceden dosetaksel kullanmış hastalar, çalışma 302'ye ise daha önce dosetaksel kullanmamış hastalar dahil edilmiştir. Hastalar bir LHRH agonisti kullanıyorlardı ya da daha önce orşiektomi olmuşlardı. Aktif tedavi uygulanan kolda, abirateron asetat, günde iki defa 5 mg düşük doz prednizon ya da prednizolonla kombine olarak günde 1.000 mg dozunda kullanıldı. Kontrol grubundaysa plaseboya ek olarak günde iki defa 5 mg düşük doz prednizon ya da prednizolon uygulandı.

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

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

Çalışma 3011 (yeni tanı almış yüksek riskli mHDPK hastaları)

Çalışma 3011'e (n=1.199) dahil edilen hastaların medyan yaşı 67 idi. Abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların 832'si (% 69,4) beyaz ırka mensup, 246'sı (% 20,5) Asyalı, 25'i (% 2,1) Siyahi veya Afro Amerikan, 80'i (% 6,7) diğer, 13'ü (% 1,1) bilinmeyen/raporlanmamış ve 3'ü (% 0,3) Amerikan yerlisi veya Alaska yerlisi idi. Hastaların % 97'si için ECOG performans statüsü 0 veya 1 idi. Bilinen beyin metastazı, kontrol altına alınamayan hipertansiyonu, önemli kalp hastalığı olan veya NYHA Sınıf II-IV kalp yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Metastatik hastalıktan kaynaklanan semptomların tedavisi için 3 aya kadar ADT veya 1 kür palyatif radyasyon veya operasyon tedavisi alan hastalar haricinde daha önce farmakoterapi, radyasyon terapisi veya metastatik prostat kanseri operasyonu geçirerek tedavi edilen hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ortak primer etkililik sonlanım noktaları genel sağkalım (OS) ve radyografik progresyonsuz sağkalım (rPFS) idi. Kısa Ağrı Envanteri Kısa Form (BPI-SF) ile ölçülen medyan başlangıç ağrı skoru hem tedavi kolunda, hem de plasebo gruplarında 2.0 idi. Ortak primer sonlanım noktaları ölçümlerine ilave olarak; iskeletle ilişkili olaya (SRE) kadar geçen süre, prostat tedavisi için sonraki tedaviye kadar geçen süre, kemoterapi başlangıcına kadar geçen süre, ağrı progresyonuna kadar geçen süre ve PSA progresyonuna kadar geçen süre kullanılarak tedavi faydası da değerlendirildi. Tedavi hastalık progresyonuna, onamın geri

çekilmesine, kabul edilemez toksisite veya ölüme kadar devam etti.

Radyografik progresyonsuz sağkalım, randomizasyondan radyografik progresyon görülmesine veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Radyografik progresyon, kemik taramasıyla progresyonu (modifiye PCWG2'ye göre) veya BT veya MRG ile yumuşak doku lezyonlarındaki progresyonu (RECIST 1.1'e göre) kapsıyordu.

Tedavi grupları arasında rPFS bakımından anlamlı bir farklılık gözlendi (bkz. Tablo 1 ve Şekil 1).

Tablo 1: Radyografik Progresyonsuz Sağkalım - Katmanlı Analiz; Intent-to-treat Popülasyonu (çalışma PCR3011)

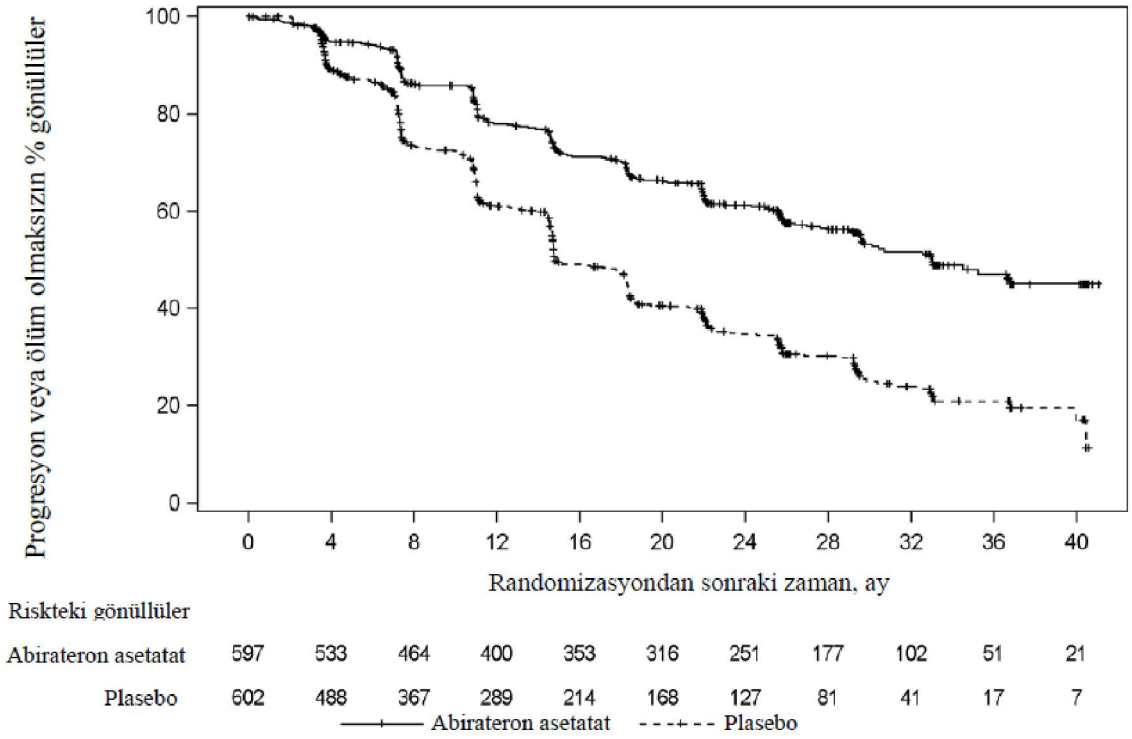
	AA-P	**Plasebo**
Randomize hastalar	597	602
Olay	239 (%40)	354 (%58,8)
Sansürlendi	358 (%60)	248 (%41,2)
Olaya Kadar Geçen Süre (ay)		
Medyan (%95 GA)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Aralık	(0+, 41+)	(0+, 40,6+)
p değeri[a]	< 0,0001	
Risk oranı (%95 GA)[b]	0,466 (0,394, 0,550)	

Not: += sansürlenmiş gözlem, NE=hesaplanamaz. rPFS olayını tanımlamada radyografik progresyon ve ölüm dikkate alınmıştır. AA-P= abirateron asetat ve prednizolon alan hastalar.

[a] p değeri, ECOG PS skoruna (0/1 veya 2) ve visseral varlığına (yok veya var) göre tabakalandırılmış bir log-rank testinden hesaplanmıştır.

[b] Risk oranı tabakalandırılmış orantısal riskler modelinden hesaplanmıştır. Risk oranı < 1 AA-P lehine

Şekil 1: Radyografik Progresyonsuz Sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier Grafiği; Intent-to-treat Popülasyonu (çalışma PCR3011)



OS bakımından Plasebo artı ADT (HR=0,621; %95 GA: 0,509, 0,756; p<0,0001) ile karşılaştırıldığında, ölüm riskinde %38'lik bir azalma ile AA-P artı ADT lehine istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiş ve OS için 1. Ara Analizde 0,010 olan önceden belirlenmiş sınır aşılmıştır (bkz. Tablo 2 ve Şekil 2).

Tablo 2: Genel Sağkalım - Katmanlı Analiz; Intent-to-treat Popülasyonu (çalışma PCR3011)

	AA-P	**Plasebo**
Randomize hastalar	597	602
Olay	169 (%28,3)	237 (%39,4)
Sansürlendi	428 (%71,7)	365 (%60,6)
Genel sağkalım (ay)		
Medyan (%95 GA)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Aralık	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p değeri[a]	< 0,0001	
Risk oranı (%95 GA)[b]	0,621 (0,509, 0,756)	

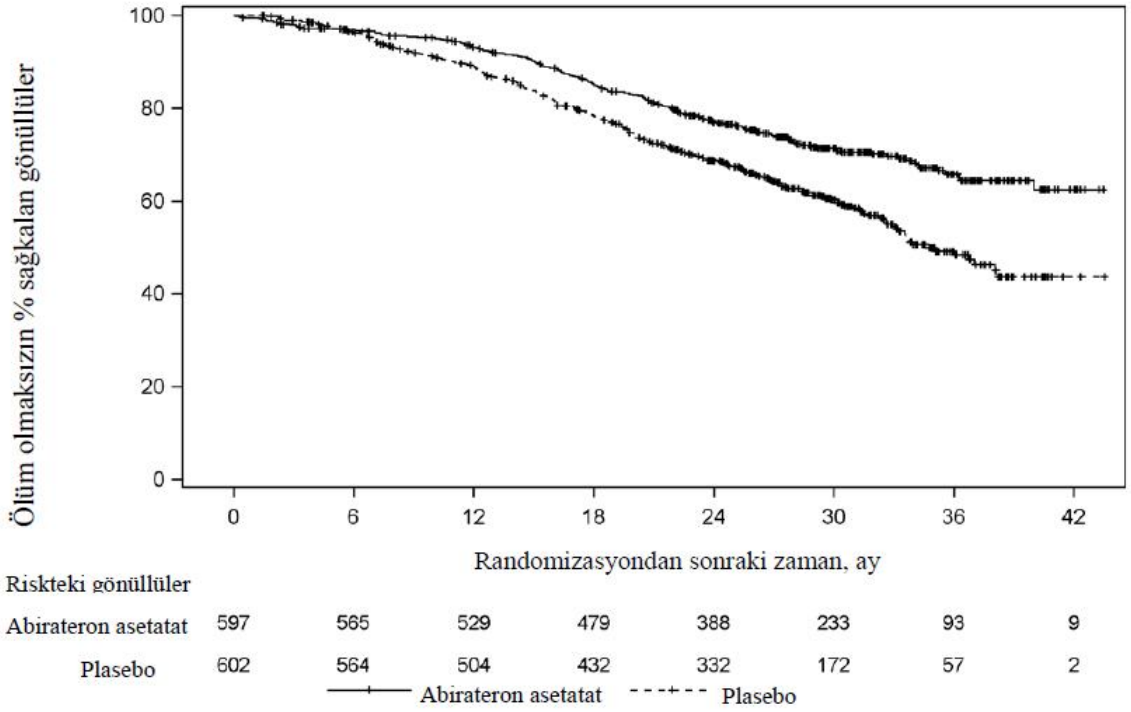
+= sansürlenmiş gözlem, NE=hesaplanamaz. AA-P= abirateron asetat ve prednizolon alan

hastalar.

[a] p değeri, ECOG PS skoruna (0/1 veya 2) ve visseral varlığına (yok veya var) göre tabakalandırılmış bir log-rank testinden hesaplanmıştır.

[b] Risk oranı tabakalandırılmış orantısal riskler modelinden hesaplanmıştır. Risk oranı < 1 AA- P lehine

Şekil 2: Genel Sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier Grafiği; Intent-to-treat Popülasyonu (çalışma PCR3011)



Önceden belirlenmiş alt gruplarda AA-P'nin rPFS ve OS üzerindeki tedavi etkisi genel çalışma popülasyonunda daha üstün ve tutarlı olurken, ECOG skoru 2 olan alt grupta lehde bir yarar gözlenememiştir, ancak örneklem büyüklüğünün küçük olması (n=40) anlamlı bir sonuç çıkarılmasını kısıtlamıştır.

Genel sağkalım ve rPFS'de gözlenen artışlara ilave olarak, prospektif olarak tanımlanan tüm sekonder sonlanım noktaları için plasebo karşısında abirateron asetat lehine aşağıdaki faydalar gösterilmiştir:

İskeletle ilgili olaya kadar geçen süre (SRE): İskeletle ilgili olay riskinde %30 azalma olmuştur (HR = 0,703; %95 GA: [0,539, 0,916], p = 0,0086). SRE'ye kadar geçen medyan süreye abirateron asetat veya plasebo çalışma kolu için ulaşılmamıştır.

PCWG2 kriterlerine göre PSA progresyonuna kadar geçen süre: PSA progresyonuna kadar geçen medyan süre abirateron asetat alan hastalar için 33,2 ay, plasebo alan hastalar için ise 7,4 ay olmuştur (HR = 0,299; %95 GA: [0,255, 0,352], p <0,0001).

Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre: Ara analiz sırasında, bir sonraki tedaviye kadar geçen medyan süreye abirateron asetat alan hastalar için ulaşılmamıştır; plasebo alan hastalar için 21,6 aydır; (HR = 0,415; %95 GA: [0,346, 0,497], p <0,0001).

Kemoterapi başlangıcına kadar geçen süre: Kemoterapi başlangıcına kadar geçen medyan süreye abirateron asetat alan hastalar için ulaşılmamıştır; plasebo alan hastalar için 38,9 aydır (HR = 0,443; %95 GA: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Ağrı progresyonuna kadar geçen süre: Ağrı progresyonuna kadar geçen medyan süreye abirateron asetat alan hastalar için ulaşılmamıştır; plasebo alan hastalar için 16,6 aydır (HR = 0,695; %95 GA: [0,583, 0,829], p <0,0001).

Araştırma ile ilgili sonlanım noktalarının çoğu abirateron asetat ve prednizonu (AA-P) plaseboya tercih etmiştir.

Çalışma 302 (daha önce kemoterapi almamış hastalar)

Bu çalışmaya asemptomatik veya hafif düzeyde semptomatik olan ve henüz kemoterapi endikasyonu bulunmayan kemoterapi almamış hastalar dahil edilmiştir. Kısa Ağrı Envanteri - Kısa Formunun (BPI-SF) "son 24 saat içindeki en kötü ağrı" maddesinin puanının 0-1 olması asemptomatik, puanın 2-3 olması ise hafif semptomatik olarak değerlendirildi.

Çalışma 302'de (n = 1.088) yer alan hastaların medyan yaşı abirateron asetat ile birlikte prednizolon veya prednizolon alan hastalar için 71, plasebo ile birlikte prednizolon alan hastalar için 70 idi. Abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların ırklarına göre dağılımı şöyleydi: 520 (%95,4) beyaz ırk, 15 (%2,8) siyah ırk, 4 (%0,7) sarı ırk ve 6 (%1,1) diğer ırklar. Doğu Ortak Onkoloji Grubu (ECOG) performans statüsü, her iki koldaki hastaların %76'sı için 0 ve %24'ü için 1 idi. Hastaların %50'si yalnızca kemik metastazlarına, %31'i kemik ve yumuşak doku veya lenf nodu metastazlarına ve %19'u yalnızca yumuşak doku veya lenf

nodu metastazlarına sahipti. Visseral metastazı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ortak birincil etkinlik sonlanım noktaları genel sağkalım ve radyografik progresyonsuz sağkalım (rPFS) idi. Ortak primer sonlanım noktaları ölçümlerine ilave olarak; kanser ağrısı için opiat kullanımına kadar geçen süre, sitotoksik kemoterapi başlangıcına kadar geçen süre, ECOG performans statüsünde ≥ 1 puanlık kötüleşmeye kadar geçen süre ve Prostat Kanseri Çalışma Grubu 2 (PCWG2) kriterlerine göre PSA progresyonuna kadar geçen süre kullanılarak tedavi faydası da değerlendirildi. Bariz klinik progresyon durumunda çalışma tedavilerine son verildi. Araştırmacı kararıyla, doğrulanmış radyografik progresyon ile de tedavi kesilebilecekti.

Radyografik progresyonsuz sağkalım (rPFS) PCWG2 kriterlerinde (kemik lezyonları için) tanımlanan seri görüntüleme çalışmalarına ve Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) göre (yumuşak doku lezyonları için) değerlendirildi. rPFS analizinde, radyografik progresyon değerlendirmesi merkezi inceleme ile yapılmıştır.

Planlı rPFS analizi 401 olayı kapsamış, abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların 150'si (%28) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların 251'i (%46) ya radyografik progresyon göstermiş ya da ölmüştür. Tedavi grupları arasında rPFS bakımından anlamlı bir farklılık gözlendi (bkz. Tablo 3 ve Şekil 3).

Tablo 3: Çalışma 302: Abirateron asetat veya plasebo ile birlikte prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olan hastalardaki radyolografik progresyonsuz sağkalım

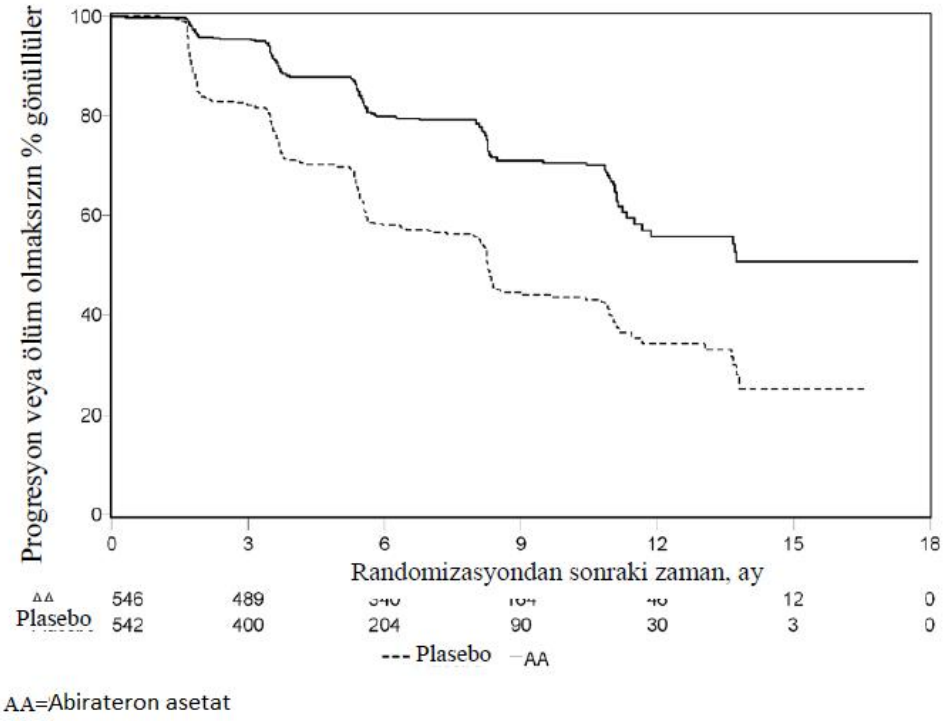
	Abirateron asetat (N = 546)	**Plasebo (N = 542)**
Radyografik Progresyonsuz Sağkalım (rPFS)		
Progresyon veya ölüm	150 (%28)	251 (%46)
Medyan rPFS (ay) (%95 GA)	Ulaşılmadı (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-değeri*	< 0,0001	
Risk oranı** (%95 GA)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Hesaplanmadı

* p-değeri, başlangıçtaki ECOG skoruna (0 veya 1) göre tabakalandırılmış bir log-rank testinden hesaplanmıştır.

** Risk oranı < 1 abirateron asetat lehine

Şekil 3: Kaplan Meier grafiğinde abirateron veya plasebo ile birlikte prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olan hastalardaki radyografik progresyonsuz sağkalım



AA=Abirateron asetat

Ancak, Genel Sağkalıma (OS) ilişkin ikinci ara analiz tarihine kadar hasta verisi toplanmaya devam edilmiştir. Araştırmacının rPFS üzerinde bir takip duyarlılık analizi olarak yaptığı radyografik inceleme Tablo 4 ve Şekil 4'te sunulmuştur.

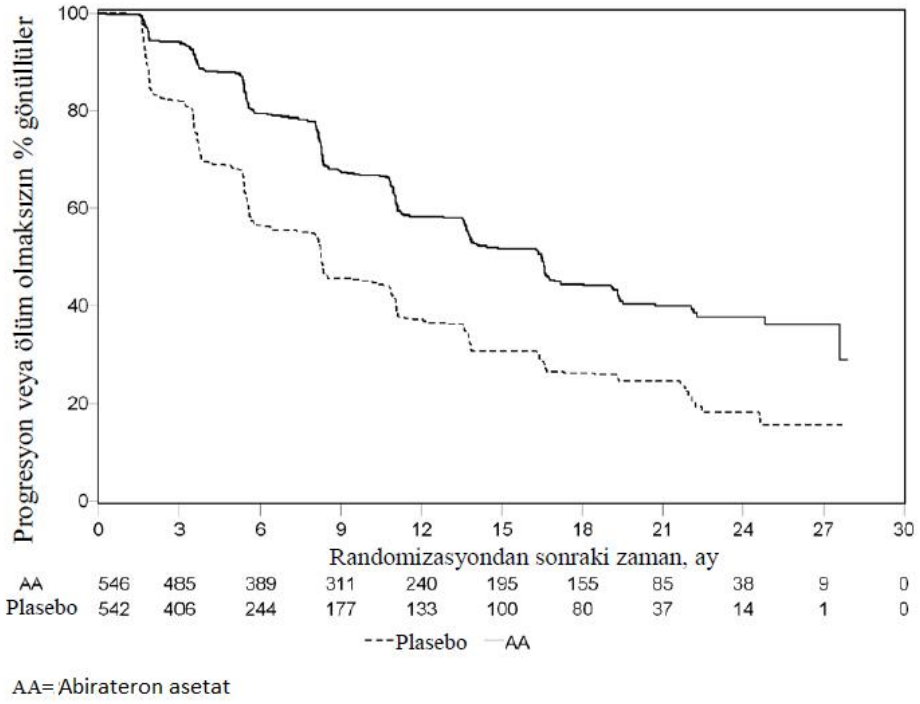
271'i (%50) abirateron asetat grubundan, 336'sı (%62) plasebo grubundan olmak üzere toplam 607 hasta radyografik progresyon göstermiş veya ölmüştür. Abirateron asetat ile tedavi, plaseboya kıyasla radyografik progresyon riskini %47'ye kadar azaltmıştır (HR =0,530; %95 GA: [0,451; 0,623], p < 0,0001). Medyan rPFS, abirateron asetat grubunda 16,5 ay, plasebo grubunda ise 8,3 ay olmuştur.

Tablo 4:	**Çalışma 302: Abirateron asetat veya plasebo ile birlikte prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki radyografik progresyonsuz sağkalım (İkinci ara analizdeki GS – Araştırıcı İncelemesi)**	
	Abirateron asetat (N = 546)	**Plasebo (N = 542)**
Radyografik Progresyonsuz Sağkalım (rPFS)		
Progresyon veya ölüm	271 (%50)	336 (%62)
Medyan rPFS (ay) (%95 GA)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-değeri*	< 0,0001	
Risk oranı** (%95 GA)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-değeri, başlangıçtaki ECOG skoruna (0 veya 1) göre tabakalandırılmış bir log-rank testinden hesaplanmıştır.

** Risk oranı < 1 abirateron asetat lehine

Şekil 4: Kaplan Meier grafiğinde abirateron veya plasebo ile birlikte prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki radyografik progresyonsuz sağkalım (İkinci ara analizdeki GS - Araştırıcı İncelemesi)



AA= Abirateron asetat

333 ölüm gözlendikten sonra, OS için planlı bir ara analiz (IA) yapıldı. Gözlenen klinik faydanın büyüklüğü dikkate alınarak çalışmanın körlüğü kaldırıldı ve plasebo grubundaki hastalara abirateron asetat ile tedavi olmaları teklif edildi. Abirateron asetat ölüm riskini %25 azaltarak plaseboya kıyasla daha uzun bir genel sağkalım sağladı (HR = 0,752; %95 GA: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ancak OS olgunlaşmamıştı ve ara analiz sonuçları istatistiksel anlamlılık için önceden belirlenmiş durdurma sınırını karşılamıyordu (bkz. Tablo 3). Bu ara analiz sonrasında, sağkalım takibine devam edildi.

OS için planlanan nihai analiz 741 ölüm gözlendikten sonra yapıldı (medyan takip süresi 49 ay). Abirateron asetat ile tedavi edilen hastaların %65'inin (354/546), plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %71'inin (387/542) öldüğü saptandı. Ölüm riskinde %19,4'lük bir azalma ile, OS bakımından abirateron asetat ile tedavi edilen grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fayda (HR = 0,806; %95 GA: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ve 4.4 aylık medyan OS artışı sağlanmıştır (abirateron asetat 34,7 ay, plasebo 30,3 ay) (bkz. Tablo 5 ve Şekil 5). Bu iyileşme, plasebo kolundaki hastaların %44'ü müteakip tedavi olarak abirateron asetat almış olmalarına rağmen gösterilmiştir.

Tablo 5: Çalışma 302: Abirateron asetat veya plasebo ile birlikte prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki genel sağkalım

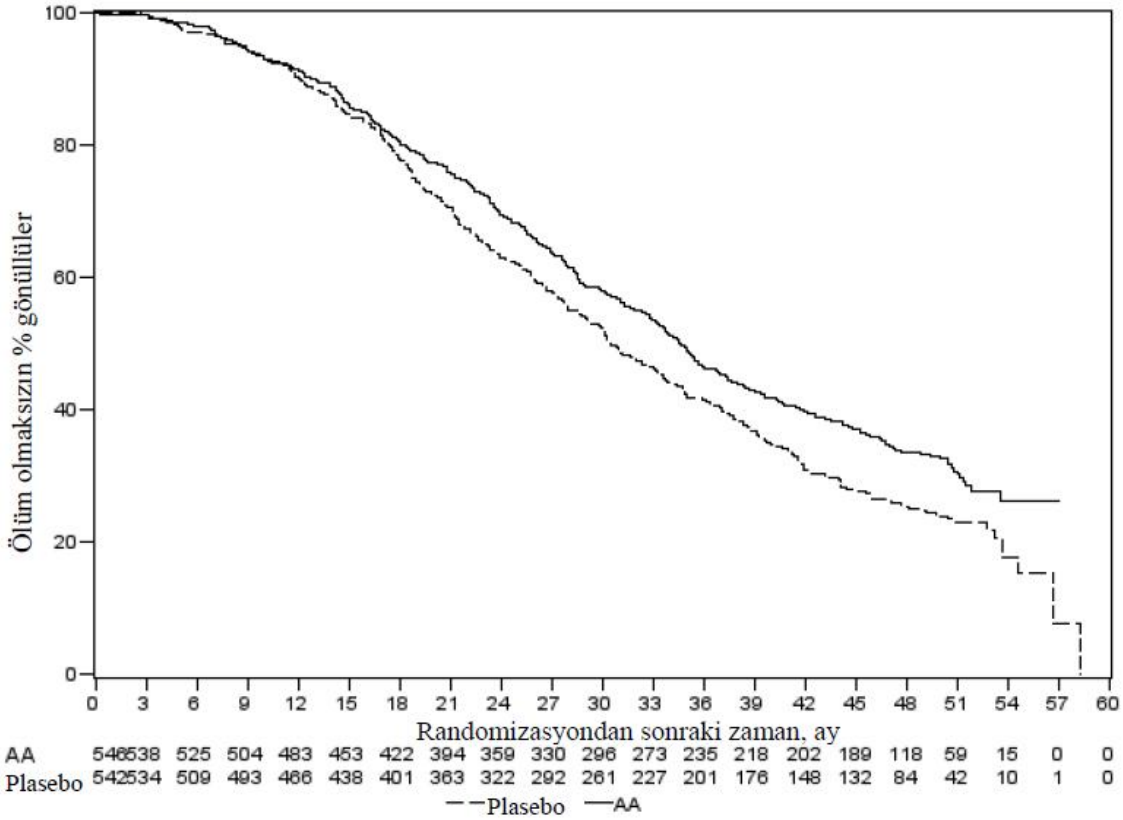
	Abirateron asetat (N = 546)	**Plasebo (N = 542)**
Ara sağkalım analizi		
Ölüm vakaları (%)	147 (%27)	186 (%34)
Ortalama sağkalım (ay) (%95 GA)	Ulaşılmadı (NE; NE)	27.2 (25,95; NE)
p-değeri*	0,0097	
Risk oranı** (%95 GA)	0,752 (0,606; 0,934)	
Nihai sağkalım analizi		
Ölüm Vakaları	354 (%65)	387 (%71)
Medyan genel sağkalım (ay, %95 GA)]	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-değeri*	0,0033	
Risk oranı** (%95 GA)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = Hesaplanmadı

* p-değeri, başlangıçtaki ECOG skoruna (0 veya 1) göre tabakalandırılmış bir log-rank testinden hesaplanmıştır.

** Risk oranı < 1 abirateron asetat lehine

Şekil 5: Kaplan Meier grafiğinde abirateron veya plasebo ile birlikte prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki genel sağkalım - nihai analiz



AA= Abirateron asetat

Genel sağkalım ve rPFS'de gözlenen artışlara ilave olarak, tüm sekonder sonlanım noktaları için plasebo karşısında abirateron asetat lehine aşağıdaki faydalar gösterilmiştir:

PCWG2 kriterlerine göre PSA progresyonuna kadar geçen süre: PSA progresyonuna kadar geçen medyan süre abirateron asetat alan hastalar için 11,1 ay, plasebo alan hastalar için ise 5,6 ay olmuştur (HR = 0,488; %95 GA: [0,420; 0,568], p < 0,0001). PSA progresyonuna kadar geçen süre abirateron asetat tedavisi ile yaklaşık iki katına çıkmıştır (HR = 0,488). PSA yanıtı belgelenmiş olan hastaların oranı abirateron asetat grubunda, plasebo grubuna oranla daha fazla olmuştur (%24 karşısında %62, p=0,0001). Yumuşak doku hastalığı ölçülebilir olan hastalarda, abirateron asetat ile anlamlı düzeyde artmış tam ve kısmı yanıt oranları görülmüştür.

Kanser ağrısı için opiat kullanımına kadar geçen süre: Nihai analiz sırasında, prostat kanseri ağrısı için opiat kullanımına kadar geçen medyan süre abirateron asetat alan hastalar için 33,4 ay, plasebo alan hastalar için 23,4 ay olmuştur; (HR = 0,721; %95 GA: [0,614; 0,846], p < 0,0001).

Sitotoksik kemoterapi başlangıcına kadar geçen süre: Sitotoksik kemoterapi başlangıcına kadar geçen medyan süre abirateron asetat alan hastalar için 25,2 ay, plasebo alan hastalar için 16,8 ay olmuştur (HR = 0,580; %95 GA: [0,487; 0,691], p < 0,0001).

ECOG performans skorunda ≥ 1 puan gerilemeye kadar geçen süre: ECOG performans skorunda ≥ 1 puan gerilemeye kadar geçen medyan süre abirateron asetat alan hastalar için 12,3 ay, plasebo alan hastalar için 10,9 ay olmuştur (HR = 0,821; %95 GA: [0,714; 0,943], p= 0,0053).

Aşağıdaki çalışma sonlanım noktaları abirateron asetat tedavisi lehine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermiştir:

Objektif yanıt: Objektif yanıt, RECIST kriterlerine göre ölçülebilir hastalığa sahip olup tam veya kısmı yanıt elde eden hastaların oranı olarak tanımlanmıştır (hedef lezyon olarak değerlendirilebilmesi için başlangıçtaki lenf nodu büyüklüğünün ≥ 2 cm olması gerekmiştir). Başlangıçta ölçülebilir hastalığı olup objektif yanıt elde eden hastaların oranı abirateron asetat grubunda %36, plasebo grubunda ise %16 olmuştur (p < 0,0001).

Ağrı: Abirateron asetat tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, ortalama ağrı şiddeti progresyonunu anlamlı şekilde %18'e kadar azaltmıştır (p = 0,0490). Progresyona kadar geçen medyan süre abirateron asetat grubunda 26,7 ay, plasebo grubunda ise 18,4 ay olmuştur.

FACT-P (Toplam Skor) anketinde kötüleşmeye kadar geçen süre: abirateron asetat tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, FACT-P (Toplam Skor) anketindeki kötüleşme riskini anlamlı şekilde %22'ye kadar azaltmıştır (p = 0,0028). FACT-P (Toplam Skor) anketinde kötüleşmeye kadar geçen süre abirateron asetat grubunda 12,7 ay, plasebo grubunda ise 8,3 ay olmuştur.

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 gerekmemiştir.

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). Abirateron asetat 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 gözlendikten 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 6).

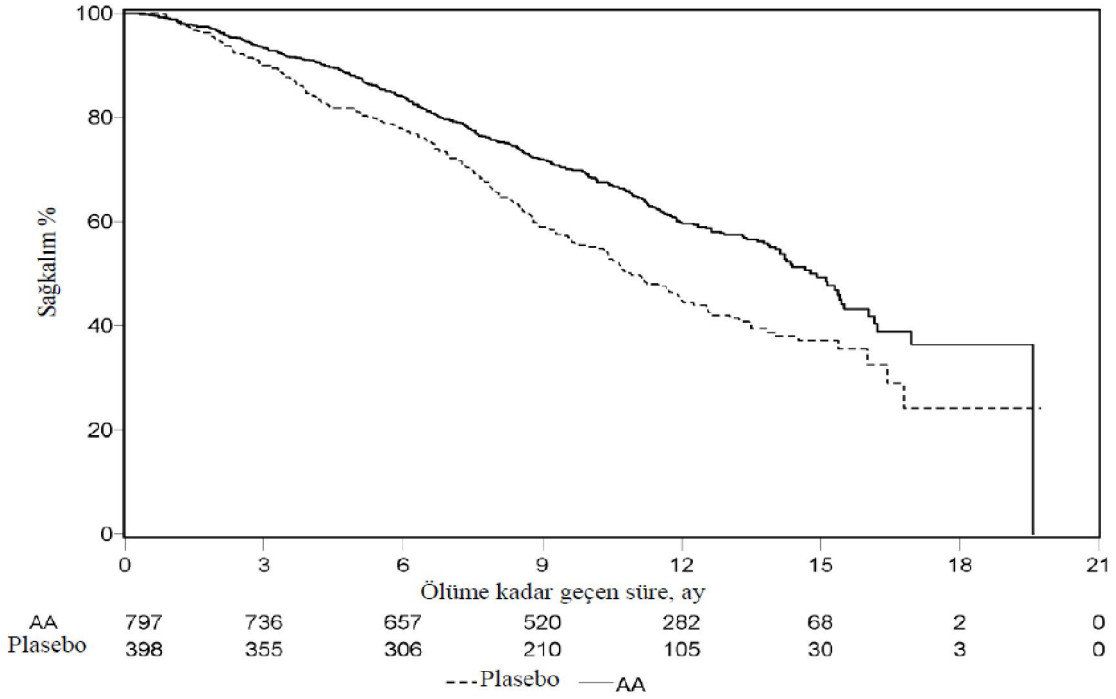
Tablo 6: Abirateron asetat veya plasebo ile birlikte prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki genel sağkalım

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

[a] 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.
[b] Risk oranı tabakalandırılmış orantısal 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 6).

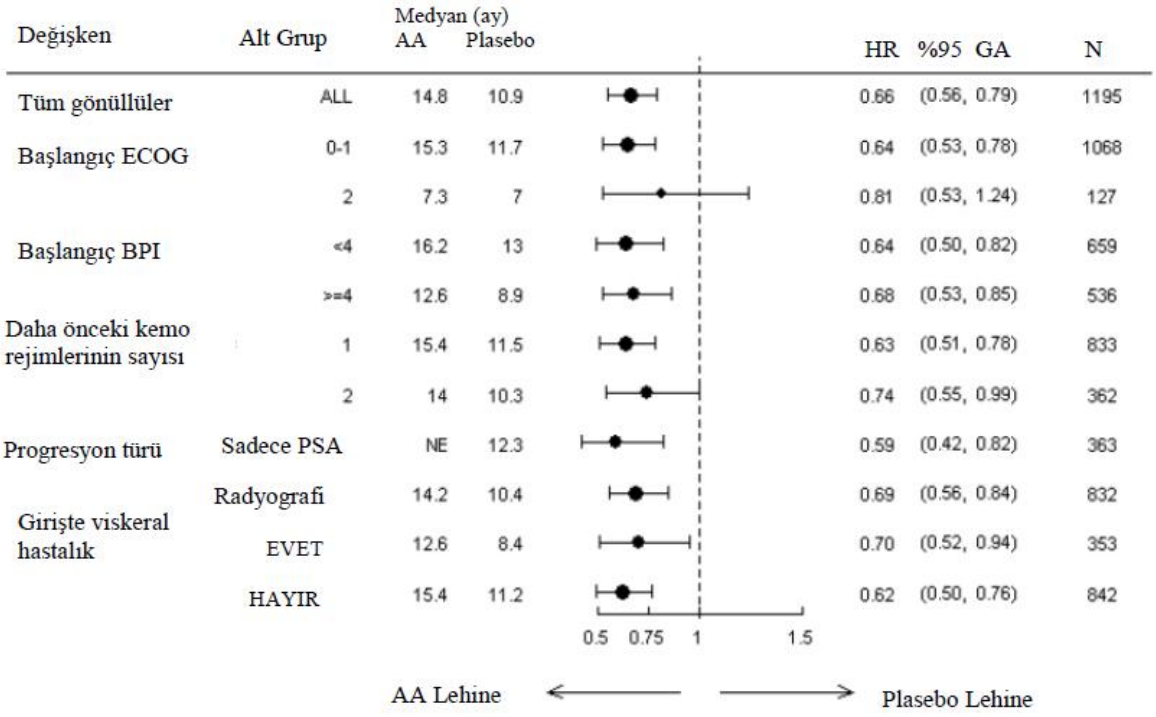
Şekil 6: Kaplan Meier grafiğinde abirateron asetat veya plasebo ile birlikte prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki genel sağkalım



AA= Abirateron asetat

Altgrup sağkalım analizleri abirateron asetat tedavisi için tutarlı bir sağkalım faydası gösterdi (bkz. Şekil 7).

Şekil 7: Alt gruplara göre genel sağkalım: risk oranı ve %95'lik güven aralığı



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 ≥%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 ≥ 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 ya da 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 ZATERON'in pediyatrik hastalarda kullanımı bulunmamaktadır. ZATERON'e ait pediatrik popülasyonda klinik etkililik ve güvenlilik verisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 asetat'ın 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, ZATERON yemekle birlikte alınmamalıdır. ZATERON, yemeklerden en az 1 saat önce ya da yemek yedikten en az iki saat sonra alınmalıdır. Tabletler bütün olarak suyla yutulmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

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

Biyotransformasyon:
^{14}C-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. 1000 mg ^{14}C-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).

Hastalardaki karekteristik özellikler

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. Abirateronenin 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. ZATERON kullanımı faydanın olası riskten açıkça ağır bastığı, orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). ZATERON ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

ZATERON 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 abirateron asetatın 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 ZATERON uygulanması sırasında dozu azaltmaya gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2). Ancak prostat kanseri ve ağır böbrek yetmezliğiolan hastalarla ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu tür hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Tüm hayvan toksisite çalışmalarında, dolaşımdaki testesteron 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 fertilite çalışmalarında, abirateron asetat fertiliteyi azaltmış, fakat abirateron asetat kesildikten sonra 4 ila 16 haftada fertilite 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 fertilite 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 karsinojenisite 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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz (Avicel pH 101)
Kroskarmelloz sodyum (Acdisol)
Povidon K-30
Sodyum lauril sülfat
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
Magnezyum stearat
Opadry White OY-58900 *****

***** Opadry White OY-58900 içeriği:
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC 2910)
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol (Makrogol)

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Her bir karton kutu; içerisinde 120 adet film kaplı tablet yer alan 35 mm çocuk emniyet kilitli PP kapak ile kapatılmış 150 cc HDPE şişe ve kullanma talimatı içerir.

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 ZATERON 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

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23
Bağcılar / İstanbul
Telefon : 0 212 410 39 50
Faks : 0 212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

2021/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 20.01.2021
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ