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

ABITIGA 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 500 mg abirateron asetat içerir.

Yardımcı maddeler:
Her bir tablet 253,2 mg laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı), 95 mg kroskarmelloz sodyum ve 61,6 mg sodyum lauril sülfat içerir.
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Mor renkli, oval, bikonveks, bir yüzü "A500" baskılı diğer yüzü düz film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ABITIGA, prednizon veya prednizolon ile birlikte aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

- Yetişkin erkeklerde androjen baskılama tedavisi (ADT) ile birlikte yeni teşhis edilmiş metastatik hormona duyarlı prostat kanserinin (mHDPK) tedavisinde progresyona ya da kabul edilemeyecek yan etki oluşana kadar endikedir.

- Kemoterapinin henüz klinik olarak endike olmadığı androjen baskılama tedavisinin başarısızlığından sonra asemptomatik veya hafif semptomatik olan viseral metastazı olmayan yetişkin erkeklerde metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinin (mKDPK) tedavisinde progresyona ya da kabul edilemeyecek yan etki oluşana kadar endikedir.

- Dosetaksel bazlı bir kemoterapi tedavisinde veya sonrasında hastalığı ilerleyen yetişkin erkeklerde mKDPK tedavisinde endikedir.

- Dosetaksel ve androjen baskılama tedavisi (ADT) ile kombinasyon halinde, viseral metastaz ya da en az bir tanesi vertebra ve pelvis dışı olan ≥4 kemik metastazı varlığıyla tanımlanan yüksek hacimli hastalığı bulunan metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHDPK) olan yetişkin erkek hastaların tedavisinde endikedir.

  ABITIGA, cerrahi uygun olmayan non-metastatik yüksek riskli prostat kanserli hastalarda definitif radyoterapi ile birlikte androjen baskılama tedavisi (ADT) ile kombinasyon halinde 2 yıl süreyle kullanımı endikedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Yüksek risk faktörleri;
1) Klinik nod pozitif hastalık (N1) veya
2) Nod negatif ise 3 risk faktöründen en az ikisinin olması
- Tümör evresi klinik T3 ya da T4,
- Gleason skoru 8-10,
- Total PSA ≥ 40 ng/mL

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:
Bu tıbbi ürün uygun bir sağlık mesleği mensubu tarafından reçete edilmelidir.

ABITIGA günde tek doz şeklinde 1.000 mg (iki adet 500 mg tablet) olarak önerilmekte ve yiyeceklerle birlikte alınmamalıdır (uygulama şekli bölümüne bakınız). Tabletlerin yiyeceklerle birlikte alınması abiraterona sistemik maruziyeti arttırır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Prednizon veya prednizolon dozu
ABITIGA, metastatik hormona duyarlı prostat kanserli hastalarda günde 5 mg prednizon veya prednizolon ile birlikte kullanılır.

ABITIGA, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda günde 10 mg prednizon veya prednizolon ile birlikte kullanılır.

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

Önerilen izlem
ABITIGA 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 ABITIGA 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 ABITIGA tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

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

Uygulama şekli:
ABITIGA ağızdan alınır.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Hepatotoksisite:
Tedavi 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 yeniden tedavi azaltılmış dozla günde 500 mg (bir tablet) olarak verilebilir. Tedaviye yeniden başlanan hastalarda serum transaminaz düzeyleri, tedavinin üç ay boyunca iki haftada minimum 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 son verilmeli ve hastalara yeniden tedavi uygulanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
Önceden hafif şiddette karaciğer yetmezliği 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 uygulandığında abirateron asetatın birden fazla dozunun klinik güvenlilik ve etkililiğine ilişkin bir veri bulunmamaktadır. Doz ayarlaması öngörülemez. ABITIGA kullanımı faydanın olası riskten açıkça ağır bastığı, orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). ABITIGA 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 ve ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda prostat kanseri görülmediğinden ABITIGA'nın çocuklarda ve adölesanlarda 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 and 5.2)] kontrendikedir.
- ABITIGA prednizon veya prednizolon ile kombine kullanımda Ra-223 ile kombine kullanımda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy. Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

ABITIGA, CYP17 inhibisyonu sonucunda (bkz. Bölüm 5.1) artan mineralokortikoid düzeylerinin bir sonucu olarak hipertansiyon, hipokalemi ve sıvı retansiyonuna (bkz. Bölüm 4.8) yol açabilir. Eş zamanlı kortikosteroid uygulanması, adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılanmasını baskılayarak bu advers etkilerin görülme sıklığı ve şiddetinde bir azalma sağlar. Kan basıncının yükselmesi, hipokalemi (örneğin kardiyak glikozidleri olanlar) 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.

ABITIGA 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 fibrilasyonun 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). ABITIGA ile tedaviden önce, kalp yetmezliği tedavi edilmeli ve kalp fonksiyonu mümkün olan en iyi düzeye 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. ABITIGA tedavisi 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 ABITIGA tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

<u>Hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliği</u>
Kontrollü klinik çalışmalarda karaciğer enzimlerinde tedavinin kesilmesine ya da doz değişikliğine neden olan belirgin artışlar meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedaviye başlamadan önce, tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ayda bir serum transaminaz düzeyi ölçülmelidir. Hepatotoksisiteyi düşündüren 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 tedaviye hemen ara verilmeli ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.
ABITIGA ile yeniden tedaviye ancak karaciğer fonksiyon testleri hastanın başlangıç değerlerine döndüğünde ve azaltılmış doz seviyesinde 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) ABITIGA tedavisi kesilmeli ve bir daha başlatılmamalıdır.

Klinik çalışmalara aktif veya semptomatik viral hepatiti olan hastalar dahil edilmemiştir; bu nedenle ABITIGA'nın bu popülasyonda kullanımını destekleyen bir veri bulunmamaktadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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. ABITIGA kullanımı faydanın olası riskten açıkça ağır bastığı, orta şiddette karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). ABITIGA şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Akut karaciğer yetmezliği ve fulminant hepatite ilişkin, bazıları ölümle sonuçlanan az sayıda pazarlama sonrası rapor mevcuttur. (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 ABITIGA tedavisine devam edilecekse, hastalar mineralokortikoid fazlalığına bağlı semptomlar açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Mineralokortikoid fazlalığına bağlı hipertansiyon, hipokalemi, sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliği başlığı).

Prednizon veya prednizolon kullanan hastalarda olağan dışı stres oratya 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. ABITIGA'nın bir glukokortikoid ile birlikte kullanımı bu etkiyi arttırabilir.

Daha önceden ketokonazol kullanımı
Daha önceden prostat kanseri için ketokonazol ile tedavi edilmiş 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.

Hipoglisemi
Pioglitazon veya repaglinid alan önceden diyabeti olan hastalara abirateron asetat ve prednizon veya prednizolon, uygulandığında hipoglisemi vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5); bu nedenle diyabetli hastalarda kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Kemoterapi ile kullanım
ABITIGA'nın sitotoksik kemoterapi ile eş zamanlı olarak kullanılmasının güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Abirateron ve prednizon veya prednizolonun Ra-223 ile kombinasyonu
Ra-223 ile kombinasyon halinde abirateron ve prednizon veya 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).

ABITIGA'nın prednizon veya 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 laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %1,39'una eşdeğer her bir doz (iki tablet) başına 27,82 mg sodyum içerir

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yiyeceklerin abirateron asetat üzerindeki etkisi
Abirateron asetatın yiyeceklerle birlikte alınması abirateron asetatın emilimini anlamlı derecede arttırır. ABITIGA'nın yiyeceklerle birlikte verilmesi halindeki etkililik ve güvenliliği gösterilmemiştir, bu yüzden bu tıbbi ürün 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 günlük 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 eş zamanlı 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 etkilerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, dekstrometorfanın sistemik maruziyeti (EAA) yaklaşık 2,9 kat artmıştır. Dekstrometorfanın aktif metaboliti dekstrorfanın EAA_{24}'ü ise yaklaşık %33 artmıştır.

ABITIGA, özellikle dar terapötik indekste sahip tıbbi ürünler olmak üzere, CYP2D6 tarafından aktive veya metabolize edilen tıbbi ürünler ile birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır. CYP2D6

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RC83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

tarafından metabolize edilen dar terapötik indekse sahip tıbbi ürünlerin dozunun azaltılması değerlendirilmelidir. CYP2D6 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlere örnek olarak metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekanid, kodein, oksikodon ve tramadol gösterilebilir (son üç tıbbi ürünün aktif analjezik metabolitlerinin oluşabilmesi için CYP2D6 gereklidir).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir CYP2C8 ilaç-ilaç etkileşimi 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. CYP2C8 substratı olan dar terapötik aralıklı ilaçlar ile birlikte ABITIGA kullanılması durumunda hastalar toksisite semptomları açısından izlenmelidir. CYP2C8 tarafından metabolize edilen tıbbi ürün örnekleri arasında pioglitazon ve repaglinid bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

In vitro ortamda, majör metabolitler abirateron sülfat ve N-oksit abirateron sülfatın karaciğer alım transporteri OATP1B1'i inhibe ettiği ve sonuçta da OATP1B1 tarafından elimine edilen tıbbi ürünlerin konsantrasyonlarını artırabileceği gösterilmiştir. Transporter temelli etkileşimi teyit edecek klinik veri yoktur.

QT aralığını uzattığı bilinen ürünler ile kullanımı
Androjen azaltma tedavisi QT aralığını uzatabildiğinden, QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler ile ABITIGA uygulanırken veya sınıf IA (örn. Kinidin, disopiramid) ya da sınıf III (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) gibi Torsades de Pointes indükleyebilecek antiaritmatik tıbbi 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. ABITIGA 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
ABITIGA kadınlarda kullanımı olan bir ilaç değildir. ABITIGA gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar
Gebelikte ABITIGA kullanımına ilişkin klinik bir veri mevcut değildir ve ABITIGA çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıma yönelik değildir.

ABITIGA'nın gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.
ABITIGA, gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Abirateron ya da metabolitlerinin semende mevcut olup olmadığı bilinmemektedir. Hastanın gebe bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda kondom kullanması gerekir. Hastanın çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadınla cinsel ilişkiye girmesi durumunda etkili başka bir doğum kontrol yöntemine ek olarak kondom kullanması gerekir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi
ABITIGA kadınlarda kullanıma yönelik değildir ve gebelik döneminde ya da gebelik potansiyeline sahip kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Laktasyon dönemi
ABITIGA kadınlarda kullanıma yönelik 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

ABITIGA'nın 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 düzeyinde yükselme ve/veya aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselmedir. Diğer önemli advers etkiler arasında kalp hastalıkları, hepatotoksisite, kırıklar ve alerjik alveolit bulunur.

ABITIGA, 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 reaksiyonlar 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 reaksiyonların sıklık ve şiddetini azaltır (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların özeti
Luteinizan hormon salgılayıcı hormon (LHRH) agonistinin kullanılmakta olduğu ya da daha önceden orşiektomi ile tedavi edilmiş ileri evre metastatik prostat kanserli hastalardaki çalışmalarda, ABITIGA, düşük doz prednizon veya prednizolon (endikasyona bağlı olarak günlük 5 veya 10 mg) ile kombine olarak günde 1.000 mg dozunda kullanılmıştır

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW58RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0FY Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 hareketle tahmin edilemiyor).
Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın: Sepsis

İmmün sistem bozuklukları
Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları
Yaygın olmayan: Adrenal yetmezlik

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Hipokalemi
Yaygın: Hipertrigliseridemi

Kardiyak hastalıkları
Yaygın: Kalp yetmezliği*, anjina pektoris, atrial fibrilasyon, taşikardi
Yaygın olmayan: Diğer aritmiler
Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü, QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Vasküler hastalıkları
Çok yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Seyrek: Alerjik alveolit[a]

Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: Diyare
Yaygın: Dispepsi

Hepato-bilier hastalıkları
Çok yaygın: Alanin aminotransferaz düzeyinde yükselme ve/veya aspartat aminotransferaz düzeyinde yükselme[b]
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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
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, osteoporoz 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 abnormal karaciğer fonksiyonunu içerir.

Abirateron asetat ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki CTCAE (versiyon 4.0) Grad 3 advers reaksiyonlar 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 CTCAE (versiyon 4.0) 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 ve hipokalemi 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 (çalışma 3011) hastaların %20,4'ünde hipokalemi gözlemlenmişken, Çalışma 301 ve 302'de sırasıyla % 19,2 ve % 14,9'idi.

ECOG2 performans durum derecesine sahip olan alt grup hastalarda ve ayrıca yaşlı hastalarda (≥75 yaş), advers olayların görülme insidansı ve düzeyi daha yüksekti.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması
Kardiyovasküler reaksiyonlar
Abirateron asetat ile yürütülen üç Faz 3 çalışmasına, 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 3011 ve 302) olan ya da kardiyak ejeksiyon fraksiyon ölçümü % 50'den düşük olan hastalar 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW5GRC83Q3NRak1USHX3Q3NRZW56M0Ey, Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

fazla yükselme veya bilirubin düzeylerinde normal kabul edilen üst sınırın 1,5 katından fazla yükselme) bildirilmiştir. Çalışma 3011'de, ABITIGA ile tedavi edilen hastaların %8,4'ünde Grad 3 ve 4 hepatotoksisite gözlemlenmiştir. ABITIGA alan hastalardan onunda hepatotoksisite sebebiyle tedavi sonlandırılmıştır; bunlardan ikisi Grad 2 hepatotoksisite, altı tanesi Grad 3 hepatotoksisite ve iki 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 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. Tedavinin kesilmesinden sonra, her iki hastada da karaciğer fonksiyon testleri normale dönmüş ve hastalardan birinde bu defa yükselme olmaksızın 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, karaciğer metastazı olanlarda ise normal kabul edilen üst sınırın >5 katı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma 302'de, karaciğer metastazı olanlar seçilebilir değildir 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 verilerek aktif bir şekilde yönetilmiştir (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 tedavinin güvenliliği bilinmemektedir. 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy . Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ABITIGA ile doz aşımına dair insan deneyimi sınırlıdır.

Spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda ABITIGA 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 (ABITIGA) *in vivo* olarak bir androjen biyosentez inhibitörü olan abirateron a 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, sırasıyla 17α-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 tümördeki androjen üretimini etkilemezler. LHRH agonistleri (ya da orşiektomi) ile birlikte ABITIGA tedavisi uygulandığında serum testosteron düzeyi (ticari testlerle ölçüldüğünde) saptanabilir düzeyin altına düşer.

Farmakodinamik etkiler
ABITIGA, 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 %10'unda sağlanabilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Abirateron asetatın etkililiği metastatik hormona duyarlı prostat kanseri (mHDPK) ve metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK)'li hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü çok merkezli randomize üç Faz 3 çalışmasında (Çalışma 3011, 302 ve 301) gösterilmiştir. Çalışma 3011'e, yüksek riskli prognostik faktörlere sahip yeni tanı almış (randomizasyonun 3 ayı 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, ABITIGA günde 1000 mg dozunda, günde tek doz 5 mg düşük doz prednizon ile kombine olarak uygulandı. Kontrol kolundaki hastalara ABITIGA ve prednizon yerine ADT ve plasebo verildi Çalışma 301'e daha önceden dosetaksel almış hastalar, çalışma 302'ye ise daha önce dosetaksel kullanmamış hastalar dahil edilmişir. Hastalar bir LHRH agonisti kullanıyorlardı ya da daha önce orşiektomi olmuşlardı. Aktif tedavi kolunda, ABITIGA, günde iki defa 5 mg düşük doz prednizon veya prednizolonla kombine olarak günde 1.000 mg dozunda uygulanmıştır. Kontrol hastaları plasebo ve günde iki defa 5 mg düşük doz prednizon

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys .

ya da prednizon veya prednizolon uygulanmıştır.Serum PSA konsantrasyonlarındaki değişiklikler bağımsız olarak her zaman klinik faydayı göstermeyebilir. Bu nedenle, tüm çalışmalarda hastaların her bir çalışma için aşağıda belirtildiği şekilde tedavi kesilme kriterlerini karşılamalarına kadar tedaviye devam etmeleri önerilir.Spironolakton androjen reseptörüne bağlandığından ve PSA seviyelerini artırabileceğinden, tüm çalışmalarda spironolakton kullanımına izin verilmemiştir.

Çalışma 3011 (yeni tanı almış yüksek riskli mHDPK hastaları)
Çalışma 3011'e (n=1199) dahil edilen hastaların medyan yaşı 67 idi. ABITIGA ile tedavi edilen hastaların 832'si (%69,4) beyaz ırka mensup, 246'sı (%20,5) sarı ırktan, 25'i (%2,1) Siyahi veya Afro Amerikan, 80'i (%6,7) diğer, 13'ü (%1,1) bilinmiyen/raporlanmamış ve 3'ü (%0,3) Amerikan yerlisi veya Alaska yerlisi ırklara mensuptu. Hastaların %97'si için ECOG performans statüsü 0 veya 1 idi. Bilinen beyin metastazı, kontrol altına alınamayan hipertansiyonu, anlamlı 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 1kür 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 olan süre, prostat kanseri için müteakip 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 toksisiteye veya ölüme kadar devam etti.
Radyografik progresyonsuz sağkalım, randomizasyondan radyografik progresyonun 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 (%40,0)	354 (%58,8)
Sansürlendi	358 (%60,0)	248 (%41,2)
Olaya Kadar Geçen Süre (ay)		
Medyan (%95 GA)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Aralık	(0,0+, 41.0+)	(0,0+, 40,6+)
p değeri[a]	< 0,0001	
Risk oranı (%95 GA)[b]	0,466 (0,394, 0,550)	

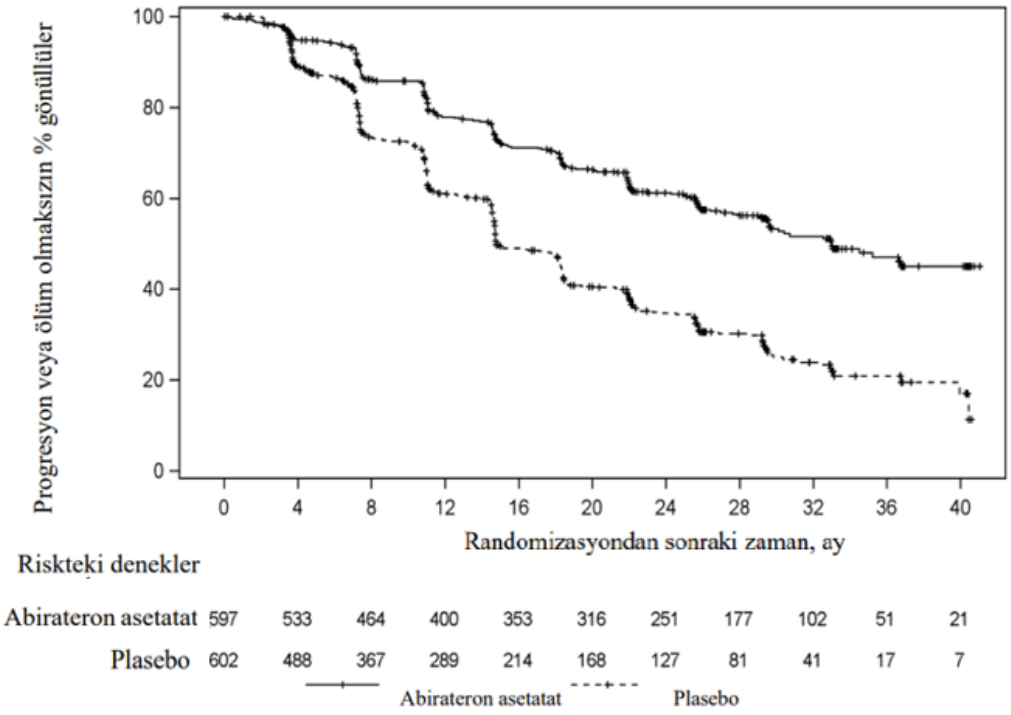
Not: += sansürlenmiş gözlem, NE=Değerlendirilebilir değil. rPFS olayını tanımlamada radyografik progresyon ve ölüm dikkate alınmıştır. AA-P= abirateron asetat ve prednizon veya prednizolon alan hastalar.

[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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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



Plasebo artı ADT ile karşılaştırıldığında ölüm riskinde %34 azalma ile OS'de AA-P artı ADT lehine istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlendi (HR=0,66; %95 CI: 0,56, 0,78; p<0,0001, (bkz. Tablo 2 ve Şekil 2).

Tablo 2: PCR3011 çalışmasında ABITIGA veya Plasebo ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Sağkalımı (Intent-to-treat Analiz)

Genel Sağkalım	**ABITIGA ve Prednizon (N=597)**	**Plasebo (N=602)**
Ölüm (%)	275 (%46)	343 (%57)
Medyan sağkalım (aylar)	53,3	36,5
(%95 CI)	48,2, NE	33,5, 40,0
Risk oranı (% 95 CI)[1]	0,66 (0,56, 0,78)	

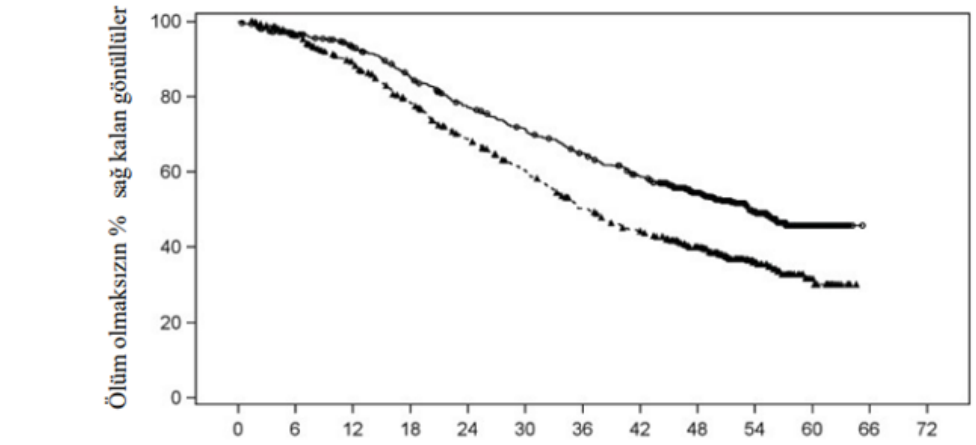
NE= Değerlendirilebilir değil

[1]Risk oranı tabakalandırılmış orantısal riskler modelinden hesaplanmıştır.

Risk oranı <1 ABITIGA ve prednizon lehine

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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



Risk altındaki gönüllüler													
Abirateron asetatat	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
Plasebo	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

Abirateron asetatat Plasebo

Alt grup analizleri tutarlı olarak ABITIGA tedavisi lehine sonuçlanmaktadır. Önceden belirlenmiş alt gruplarda AA-P'nin rPFS ve OS üzerindeki tedavi etkisi, fayda gözlenmesi yönünde hiçbir eğilimin görülmediği ECOG skoru 2 olan alt grup hariç, genel çalışma popülasyonunda daha üstün ve tutarlı olmuştur, ancak örneklem büyüklüğünün küçük olması (n=40) anlamlı bir sonuç çıkarılmasını kısıtlamaktadır.

Genel sağkalım ve rPFS'de gözlenen artışlara ilave olarak, prospektif olarak tanımlanan tüm sekonder sonlanım noktaları için plasebo karşısında ABITIGA lehine faydalar gösterilmiştir.

Çalışma 302 (daha önce kemoterapi almamış hastalar)
Bu çalışmaya asemptomatik veya hafif düzeyde semptomatik olan ve henüz klinik olarak kemoterapi endikasyonu bulunmayan kemoterapi almamış hastalar dahil edilmiştir. Kısa Ağrı Envanteri - Kısa Formunun (BPI-SF) "son 24 saat içindeki en kötü ağrı" maddesinin skorunun 0-1 olması asemptomatik, puanın 2-3 olması ise hafif semptomatik olarak değerlendirildi.

Çalışma 302'de (n = 1088) yer alan hastaların medyan yaşı ABITIGA ile birlikte prednizon veya prednizon veya prednizolon alan hastalar için 71, plasebo ile birlikte prednizon veya prednizon veya prednizolon alan hastalar için 70 idi. ABITIGA ile tedavi edilen hastaların ırklarına göre dağılımı şöyleydi: 520 (%95,4) beyaz ırktan 15 (%2,8) siyah ırk, 4 (%0,7) sarı ırktan ve 6 (% 1,1) diğer. 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 alınmamamıştır. Ortak birincil etkililik 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 skorunda ≥ 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 süresinde de tedavi kesilebilecekti.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Planlı rPFS analizi 401 olayı kapsamış, ABITIGA 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 gözlenmiştir (bkz. Tablo 3 ve Şekil 3).

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

	ABITIGA (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)	

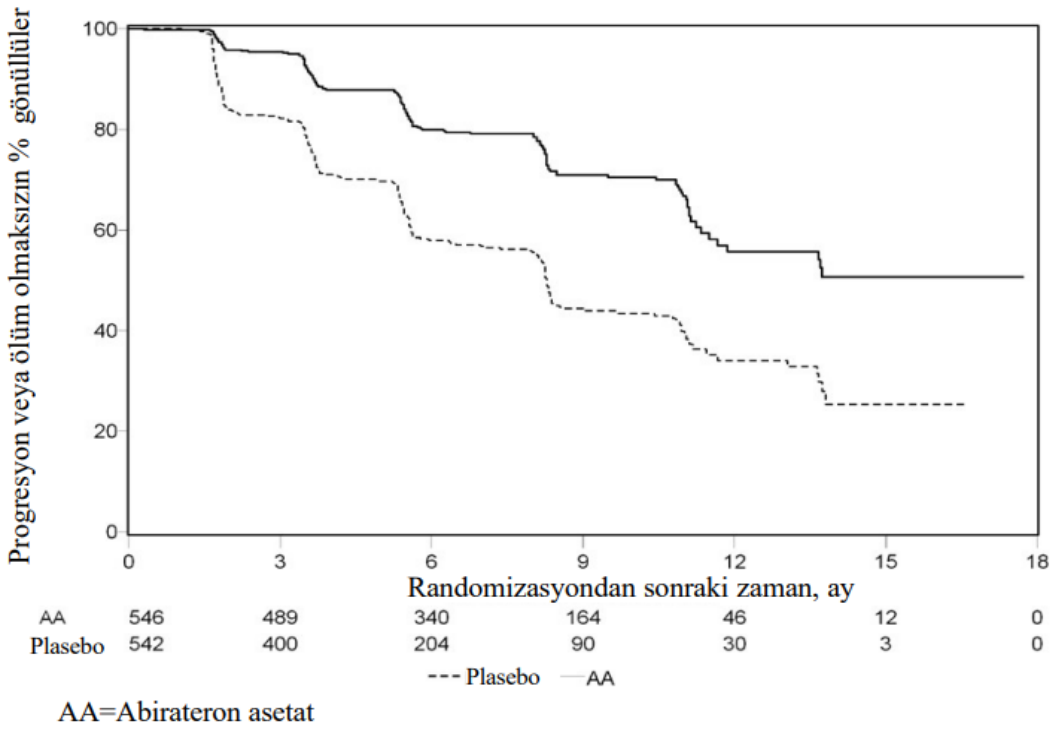
NE = Değerlendirilebilir değil

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

** Risk oranı < 1 ABITIGA lehine

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Şekil 3: Kaplan Meier grafiğinde abirateron asetat veya plasebo ile birlikte prednizon veya prednizolon ve LHRH analogları 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 altı yüz yedi (607) hasta radyografik progresyon göstermiş veya ölmüştür. Abirateron asetat ile tedavi, plaseboya kıyasla radyografik progresyon veya ölüm riskini % 47'ye kadar azaltmıştır (HR = 0,530; % 95 CI: [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: ABITIGA veya plasebo ile birlikte prednizon veya prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki radyografik progresyonsuz sağkalım (İkinci ara analizindeki OS - Araştırıcı İncelemesi)

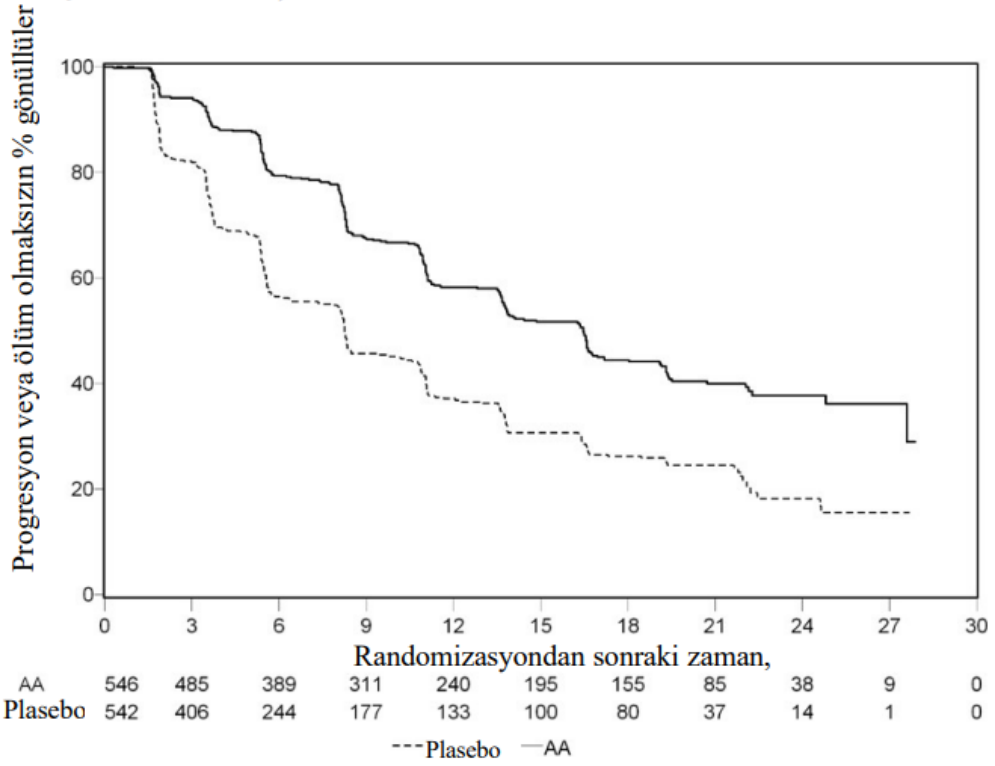
	ABITIGA (N = 546)	**Plasebo (N = 542)**
Radyografik Progresyonsuz Sağkalım (rPFS)		
Progresyon veya ölüm	271 (% 50)	336 (% 62)
Medyan rPFS (ay) (% 95 GA)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-değeri*	< 0,0001	
Risk oranı** (%95 GA)	0,530 (0,451; 0.623)	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

* 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 asetat veya plasebo ile birlikte prednizon veya prednizolon ve LHRH analogları ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki radyografik progresyonsuz sağkalım (İkinci ara analizdeki OS – 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 ABITIGA ile tedavi olmaları teklif edildi. ABITIGA ölüm riskini % 25 azaltarak plaseboya kıyasla daha uzun bir genel sağkalım sağladı (HR = 0,752; % 95 CI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ancak OS olgunlaşmamıştı ve ara sonuçlar istatistiksel anlamlılık için önceden belirlenmiş durdurma sınırını karşılamıyordu (bkz. Tablo 4). Bu ara analiz sonrasında, sağkalım takibine devam edildi. OS için planlanan nihai analiz 741 ölüm gözlendikten sonra yapıldı (medyan takip süresi 49 ay). ABITIGA 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 ABITIGA ile tedavi edilen grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fayda (HR = 0,806; % 95 CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ve 4,4 aylık medyan OS artışı sağlanmıştır (ABITIGA 34,7 ay, plasebo 30,3 ay) (bkz. Tablo 5 ve Şekil 5). Bu iyileşme, plasebo kolundaki hastaların % 44'ü müteakip tedavi olarak ABITIGA almış olmalarına rağmen gösterilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

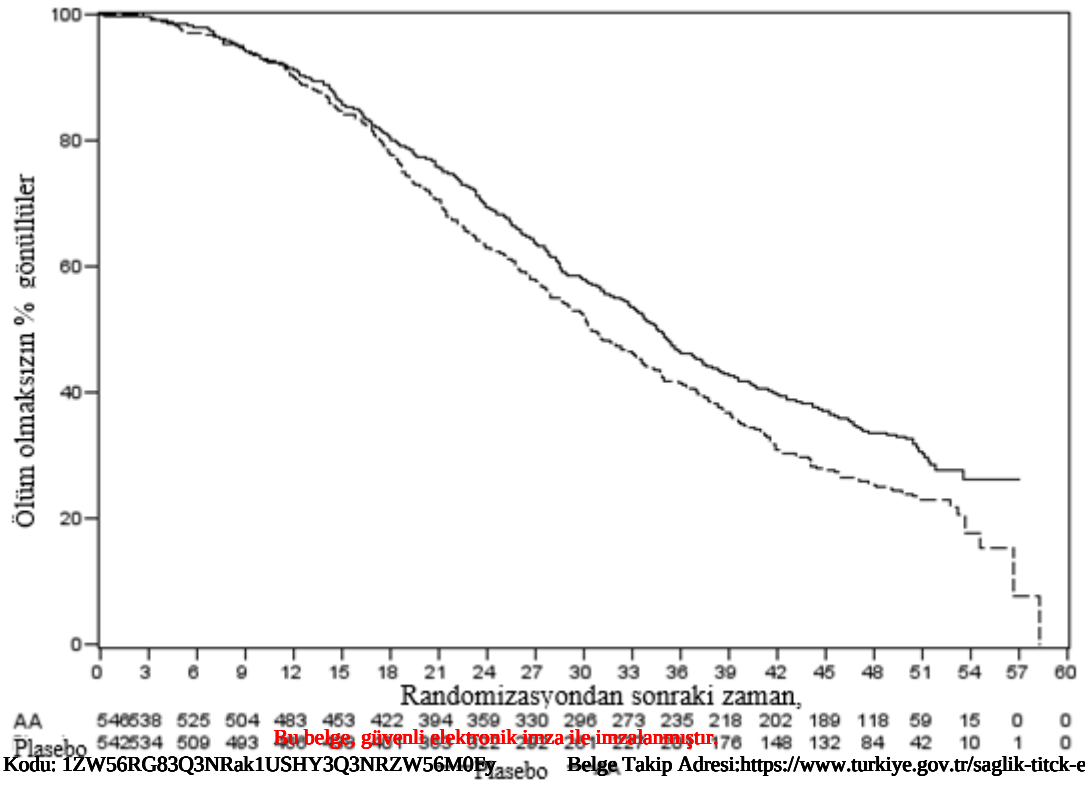
	ABITIGA (N = 546)	**Plasebo (N = 542)**
Ara sağkalım analizi		
Ölümler (%)	147 (% 27)	186 (% 34)
Medyan sağkalım (ay) (% 95 GA)	Ulaşılmadı (NE; NE)	27.2 (25,95; NE)
p-değeri*	0,0097	
Risk oranı** (% 95 GA)	0,752 (0,606; 0,934)	
Nihai sağkalım analizi		
Ölüm Vakaları	354 (%65)	387 (%71)
Medyan genel sağkalım (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 = Değerlendirilebilir değil

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

** Risk oranı < 1 ABITIGA lehine

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



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Ey Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

AA= Abirateron asetat

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

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

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

Sitotoksik kemoterapi başlangıcına kadar geçen süre: Sitotoksik kemoterapi başlangıcına kadar geçen medyan süre ABITIGA alan hastalar için 25,2 ay, plasebo alan hastalar için 16,8 ay olmuştur (HR = 0,580; % 95 CI: [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 ABITIGA alan hastalar için 12,3 ay, plasebo alan hastalar için 10,9 ay olmuştur (HR = 0,821; % 95 CI: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Aşağıdaki çalışma sonlanım noktaları ABITIGA tedavisi lehine istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj göstermiştir:

Objektif yanıt: Objektif yanıt, RECIST kriterlerine göre ölçülebilir hastalığa sahip olup tam veya kısmi 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 ABITIGA grubunda % 36, plasebo grubunda ise % 16 olmuştur (p < 0,0001).

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

FACT-P (Toplam Skor) kötüleşmesine kadar geçen süre: ABITIGA tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, FACT-P (Toplam Skor) anketindeki kötüleşme riskini anlamlı şekilde %22'ye kadar azaltmıştır (p=0,0028). FACT-P (Toplam Skor) kötüleşmesine kadar geçen medyan süre ABITIGA 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 [illegible] önceden prostat kanseri için ketokonazol tedavisi gören

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglikbakanligi-ebys

hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. Primer etkililik sonlanım noktası genel sağkalım olmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 69 idi (aralık 39 - 95). ABITIGA 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 yüzde on birinin 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. ABITIGA ile tedavi edilen hastaların % 11'inde karaciğer metastazı vardı.

552 ölüm gözlendikten sonra yapılan planlı bir analizde, ABITIGA ile tedavi edilen hastaların % 42'sinin (333/797), plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %55'inin (398 hastanın 219'u) öldüğü saptandı. ABITIGA ile tedavi edilen hastaların medyan genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü (bkz. Tablo 6).

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

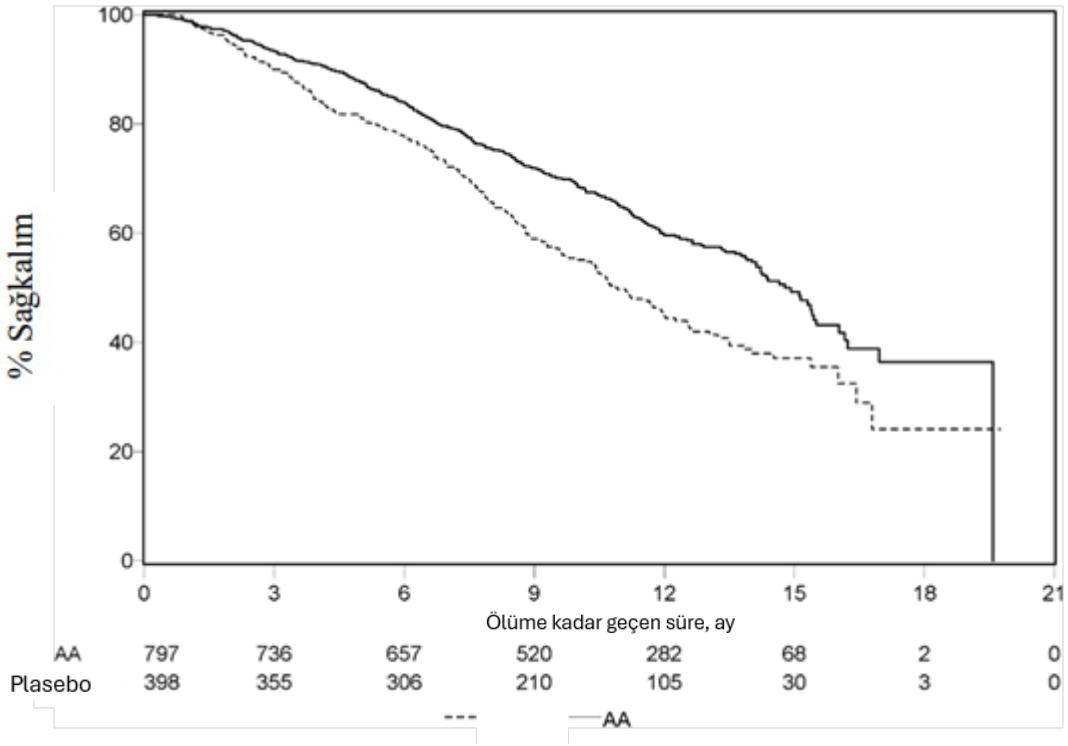
	ABITIGA	**Plasebo**
	(N=797)	**(N=398)**
Primer Sağkalım Analizi		
Ölümler (%)	333 (% 42)	219 (% 55)
Medyan genel sağkalım (ay)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
(% 95 GA)		
p-değeri[a]	< 0,0001	
Risk oranı (% 95 GA) [b]	0,646 (0,543; 0,768)	
Güncel Sağkalım Analizi		
Ölümler (%)	501 (%63)	274 (%69)
Medyan genel sağkalım (ay)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
(% 95 GA)		
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 log-sıralama testinden türetilmiştir.
[b] Risk oranı tabakalandırılmış orantısal bir risk modeline göre türetilmiştir. Risk oranı < 1 ABITIGA lehine

Tedavinin başlangıçtaki ilk birkaç ayından sonra tüm değerlendirme zaman noktalarında, plasebo ile tedavi edilenlerin oranıyla karşılaştırıldığında, daha yüksek oranda ABITIGA ile tedavi edilen hasta hayatta kalmıştır (bkz. Şekil 6).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

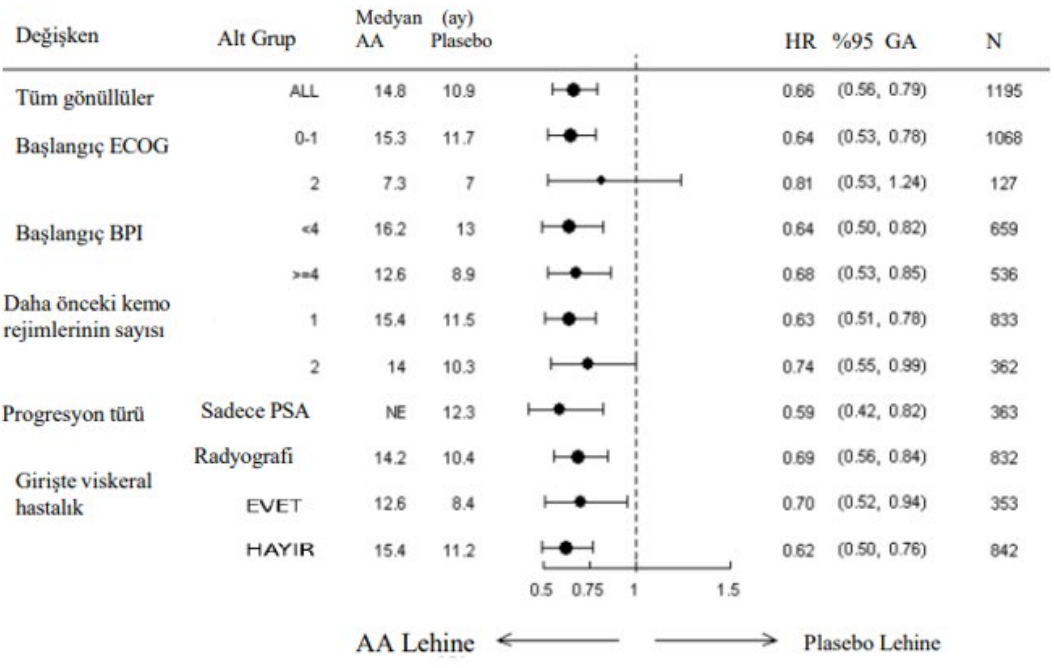
Şekil 6: ABITIGA veya plasebo ile birlikte prednizon veya prednizolon ve LHRH agonistleri ya da öncesinde orşiektomi olmuş hastalardaki Kaplan Meier sağkalım grafiği



AA= Abirateron asetat

Alt grup sağkalım analizleri ABITIGA tedavisi için tutarlı bir sağkalım faydası gösterdi (bkz. Şekil 7).

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



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

AA=ABITIGA; BPI=Kısa ağrı envanteri; GA=Güven aralığı; ECOG=doğu kooperatif onkoloji grubu (eastern cooperative oncology grup) performans skoru; HR=Tehlike oranı; NE=Değerlendirilebilir değil

Genel sağkalımda gözlenen artışa ek olarak, tüm ikincil çalışma sonlanım noktaları ABITIGA lehine idi ve aşağıda gösterildiği şekilde bu farklılıklar birden fazla test için ayarlandıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı idi:

Abirateron asetat alan hastalarda, plasebo alan hastalara göre anlamlı düzeylerde daha yüksek toplam PSA yanıt oranı (başlangıç değerinden ≥% 50 azalma olarak tanımlanmış) elde edildi, ABITIGA 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=0,580; % 95 CI: [0,462; 0,728], p < 0,0001).

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

Ağrı
Ağrısında hafifleme olan hastaların oranı ABITIGA 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 ağrı hafiflemesi yanıtı olarak tanımlandı. Ağrı palyasyonu için yalnızca başlangıç ağrı skoru ≥4 olan hastalar 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 %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 ABITIGA grubunda 7,4 ay iken, plasebo grubunda 4,7 ay idi.

İskelet sistemiyle ilişkili olaylar
6. ayda, 12'inci ayda ve 18'inci ayda ABITIGA 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 ABITIGA 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyonda prostat kanseri görülmediğinden ABITIGA'nın pediyatrik hastalarda kullanımı bulunmamaktadır. ABITIGA'ya ait pediyatrik popülasyonda klinik etkililik ve güvenlilik verisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Abirateron asetat uygulamasından sonra, abirateronun 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, açlık durumunda uygulanmasına 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, ABITIGA'nın yemeklerle birlikte alınması oldukça değişken maruziyetine yol açma olasılığına sahiptir. Bu nedenle, ABITIGA yemekle birlikte alınmamalıdır. ABITIGA tabletleri günde bir kez tek doz olarak aç karna alınmalıdır. ABITIGA, yemek yedikten en az iki saat sonra alınmalıdır ya da ABITIGA aldıktan sonra en az 1 saat yemek yenmemelidir. 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 5.63 litre olup, abirateronun periferik dokulara yoğun bir şekilde dağıldığını gösterir.

Biyotransformasyon:
^{14}C-abirateron asetatın kapsül olarak oral yoldan alındıktan sonra, abirateron asetat abiraterona hidrolize olur ve daha sonra primer olarak karaciğerde olmak üzere sülfasyon, hidroksilasyon ve oksidasyonu kapsayan metabolizmaya 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 ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 15 saattir. Bin 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).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer yetmezliğinde kullanımı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1YW6RC8BQ3NRaMUSHYQ3MRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Abirateron asetatın farmakokinetiği hafif ya da orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar (sırasıyla Child-Pugh Sınıf A ve B) ile ve sağlıklı kontrollerde çalışılmıştır. Bin mg'lık tek bir oral doz sonrası abiraterona sistemik maruziyet hafif ve orta şiddette daha önceden karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla yaklaşık %11 ve %260 oranında artmaktadır. Abirateronun ortalama yarılanma ömrü hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 18 saate ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 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 fraksiyonu şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda normal hepatik fonksiyonu olanlara göre %80 artmıştır.

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

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

Böbrek yetmezliği:
Stabil bir hemodiyaliz programında olan son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ile normal böbrek fonksiyonları 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 ABITIGA 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. Sonuç olarak üreme organlarıyla adrenal, hipofiz ve meme bezlerinin organ ağırlıklarında azalma ile morfolojik ve/veya histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir. Tüm değişiklikler tamamen ya da kısmen geri döndürülebilirlik göstermiştir. 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1U5HY3Q3NRZW56M0FY Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tüm hayvan toksikoloji çalışmalarında görülen üreme organlarındaki değişiklikler dışında, klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlikeyi göstermemiştir. Transgenik 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 aksiyonuna bağlı ve sıçanlara özgü olarak değerlendirilmiştir.
Abirateron asetat dişi sıçanlarda karsinojenik bulunmamıştır.

Çevresel Risk Değerlendirmesi:
Abirateron etkin maddesi, sucul ortam (özellikle balıklar) için çevresel bir risk göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Kroskarmelloz sodyum
Sodyum lauril sülfat
Hidroksipropil metil selüloz
Silisifiye mikrokristalin selüloz
Kolloidal silikon dioksit, susuz
Magnezyum stearat
Opadry II 85F90093 Purple içeriği*;*
Polivinil Alkol
Titanyum Dioksit
Polietilen Glikol / Makrogol
Talk
Kırmızı Demir Oksit
Siyah Demir Oksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ABITIGA 500 mg Film Kaplı Tablet, 60 tablet içeren PVC/PE/PVDC - alüminyum folyo blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen artan kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys
Etki mekanizmasına dayanarak, bu tıbbi ürün gelişmekte olan fetüse zarar verebilir, bu yüzden gebe

olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlar ABITIGA ile korunmasız temas etmemeli; örneğin eldiven kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva Pharma İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2025/576

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.12.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRak1USHY3Q3NRZW56M0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys