

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety
Abiraterone Mylan 1 000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg, což odpovídá abirateronum 446 mg.

Abiraterone Mylan 1 000 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 1 000 mg, což odpovídá abirateronum 893 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety

Jedna 500mg potahovaná tableta obsahuje 68 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4).

Abiraterone Mylan 1 000 mg potahované tablety

Jedna 1 000mg potahovaná tableta obsahuje 136 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety

Hnědé, oválné potahované tablety (19 mm dlouhé × 10 mm široké) s vyraženým nápisem „500“ na jedné straně.

Abiraterone Mylan 1 000 mg potahované tablety

Bílé až téměř bílé, oválné potahované tablety (23 mm dlouhé × 11 mm široké) s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Abiraterone Mylan je indikován spolu s prednisonem, nebo prednisolonem:

- k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgen-deprivační léčbou (ADT), (viz bod 5.1);
- k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen-deprivační léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1);
- k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek je předepisován lékařem se specializací v příslušném oboru.

Dávkování

Doporučená dávka je 1 000 mg (dvě 500mg tablety nebo jedna 1 000mg tableta) jako jednorázová denní dávka, která se nesmí užít s jídlem (viz „Způsob podání“ níže). Užívání tablet s jídlem zvyšuje systémovou expozici abirateronu (viz body 4.5 a 5.2).

Dávkování prednisonu nebo prednisolonu

Při mHSPC se Abiraterone Mylan užívá s 5 mg prednisonu, nebo prednisolonu denně.

Při mCRPC se Abiraterone Mylan užívá s 10 mg prednisonu, nebo prednisolonu denně.

U pacientů bez chirurgické kastrace musí léková kastrace pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) během léčby pokračovat.

Doporučené sledování

Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Jednou měsíčně je nutno kontrolovat krevní tlak, hladinu draslíku v séru a retenci tekutin. Pacienty se závažným rizikem městnavého srdečního selhání je však nutno během prvních tří měsíců léčby monitorovat každé 2 týdny a dále měsíčně (viz bod 4.4).

U pacientů s preexistující hypokalemií nebo u pacientů, u kterých se během léčby přípravkem Abiraterone Mylan vyvine hypokalemie, je nutno zvážit udržování hladin draslíku na $\geq 4,0$ mmol/l. U pacientů, u kterých se vyvinou toxicity stupně ≥ 3 , včetně hypertenze, hypokalemie, edému a jiných nemíneralokortikoidních toxicit, je nutno léčbu ukončit a zahájit potřebná léčebná opatření. Léčbu přípravkem Abiraterone Mylan nelze obnovit, dokud se příznaky toxicity nezlepší na stupeň 1 nebo na počáteční hodnoty.

V případě vynechání dávky přípravku Abiraterone Mylan nebo prednisonu či prednisolonu se v léčbě pokračuje další den obvyklou denní dávkou.

Hepatotoxicita

U pacientů, u nichž se během léčby vyvine hepatotoxicita [zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) nad 5násobek horní hranice normálu (ULN)], je nutno okamžitě přerušit léčbu (viz bod 4.4). Obnovení léčby po návratu funkčních jaterních testů k výchozímu stavu pacienta může být provedeno sníženou dávkou 500 mg (jedna tableta) jednou denně. U pacientů, u nichž byla léčba znovu zahájena, je nutno monitorovat transaminázy alespoň jednou za dva týdny po dobu tří měsíců a dále jednou za měsíc. Objeví-li se hepatotoxicita i u snížené dávky 500 mg denně, má být léčba ukončena.

Objeví-li se závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST 20násobná oproti ULN) kdykoli během léčby, je nutno léčbu ukončit a u těchto pacientů nemá být léčba znovu zahájena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s karcinomem prostaty a těžkou poruchou funkce ledvin však nejsou žádné klinické zkušenosti. U těchto pacientů je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s již existující lehkou poruchou funkce jater, Child-Pugh třídy A, není nutná úprava dávky.

Ukázalo se, že středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třídy B) zvyšuje systémovou expozici abirateronu po jednorázovém perorálním podání 1 000 mg abirateron-acetátu přibližně čtyřikrát (viz bod 5.2). Neexistují údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu po podání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B nebo C). Nelze předvídat žádnou úpravu dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití přípravku Abiraterone Mylan důkladně posoudit, přínos má jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se přípravek Abiraterone Mylan nesmí podávat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Abiraterone Mylan u pediatrické populace.

Způsob podání

Přípravek Abiraterone Mylan je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí užívat v jedné dávce jednou denně nalačno. Abiraterone Mylan se musí užívat alespoň dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití tablet. Tablety o síle 500 mg se musí spolknout celé a zapít vodou.

Potahované tablety přípravku Abiraterone Mylan 1 000 mg lze rozdělit, aby je pacient mohl snáze spolknout. Tablety o síle 1 000 mg se zapíjejí vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět (viz bod 4.6).
- Těžká porucha funkce jater [Child-Pugh třídy C (viz body 4.2, 4.4 a 5.2)].
- Přípravek Abiraterone Mylan s prednisonem, nebo prednisolonem je kontraindikován v kombinaci s Ra-223.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypertenze, hypokalemie, retence tekutin a srdeční selhání způsobené vzestupem mineralokortikoidů

Abiraterone Mylan může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin (viz bod 4.8) jako důsledek zvýšených hladin mineralokortikoidů, které se objeví na základě inhibice CYP17 (viz bod 5.1). Při současném podání s kortikoidem dojde ke snížení vylučování adrenokortikotropního hormonu (ACTH), což má za následek snížení incidence a závažnosti těchto nežádoucích účinků. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie (např. u pacientů užívajících srdeční glykosidy) nebo retence tekutin (např. u pacientů se srdečním selháním, závažnou nebo nestabilní anginou pectoris, recentním infarktem myokardu nebo komorovou arytmií a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin) negativně ovlivnit jejich základní onemocnění.

Přípravek Abiraterone Mylan je nutno užívat s opatrností u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění. Studie fáze 3 s abirateronem vyloučila pacienty s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným onemocněním srdce, které se manifestovalo jako infarkt myokardu nebo arteriální trombotické příhody v posledních 6 měsících, pacienty se závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo selháním srdce třídy III nebo IV (studie 301) podle New York Heart Association (NYHA) nebo srdečním selháním třídy II až IV (studie 3011 a 302) nebo se sníženou ejekční frakcí pod 50 %. Ze studií 3011 a 302 byli vyloučeni pacienti s fibrilací síní nebo dalšími srdečními arytmiemi vyžadujícími podávání léčiv. Bezpečnost u pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF) < 50 % nebo třídy III nebo IV NYHA srdečního selhání (ve studii 301) nebo třídy II až IV srdečního selhání (ve studiích 3011 a 302) nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1).

Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání (např. s anamnézou srdečního selhání, nekontrolovanou hypertenzí nebo srdeční příhodou, jako například ischemická choroba srdeční) je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí (např. echokardiogram). Před zahájením léčby přípravkem Abiraterone Mylan je nutno léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. Je nutno upravit a kontrolovat hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Během léčby je nutno monitorovat krevní tlak, sérové hladiny draslíku, retenci tekutin (přírůstek tělesné hmotnosti, periferní otoky) a další známky a příznaky městnavého srdečního selhání každé 2 týdny během 3 měsíců a dále měsíčně, a abnormality korigovat. U pacientů s hypokalemií bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou abirateronem. Posouzení funkce srdce se provede, jak je klinicky indikováno, zahájí se vhodná léčba, a je-li přítomen klinicky významný pokles funkce srdce (viz bod 4.2), zváží se ukončení léčby tímto přípravkem.

Hepatotoxicita a porucha funkce jater

V kontrolovaných klinických studiích se vyskytla významná zvýšení hodnot jaterních enzymů, což vedlo k ukončení léčby nebo změnám dávkování (viz bod 4.8). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Objevily-li se klinické příznaky nebo známky, které ukazují na hepatotoxicitu, je nutno okamžitě stanovit transaminázy v séru. Pokud kdykoli dojde ke zvýšení ALT nebo AST nad 5násobek ULN, je nutno léčbu přerušit a pečlivě sledovat funkci jater. Obnovení léčby lze provést po navrácení jaterních testů pacienta k výchozím hodnotám a s podáváním nižší dávky (viz bod 4.2).

Objevily-li se u pacientů kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST odpovídající 20násobku ULN), je nutno léčbu ukončit a u těchto pacientů nemá být léčba znovu zahájena.

Pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou byli z klinických studií vyloučeni; neexistují tedy údaje, které by použití abirateronu v této populaci podporovaly.

Neexistují údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu při podání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B nebo C). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití přípravku Abiraterone Mylan důkladně posoudit, přínos má jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se přípravek Abiraterone Mylan nesmí podávat (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní hepatitidy, některé s fatálními následky (viz bod 4.8).

Ukončení léčby kortikosteroidy a zvládání stresových situací

Je-li ukončeno podávání prednisonu nebo prednisolonu, je nutná opatrnost a pacienty je nutno monitorovat, zda se u nich nerozvíjí adrenokortikální insuficience. Pokračuje-li se v léčbě přípravkem Abiraterone Mylan po vysazení kortikosteroidů, je nutno pacienty sledovat, zda se u nich neobjeví příznaky zvýšené hladiny mineralokortikoidů (viz informace výše).

U pacientů, kterým je podáván prednison nebo prednisolon a kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu, může být indikováno zvýšené dávkování kortikosteroidů před stresovou situací, během ní i po ní.

Kostní denzita

U mužů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty se může vyskytnout snížená kostní denzita. Podávání přípravku Abiraterone Mylan v kombinaci s glukokortikoidy může tento účinek zvýšit.

Pacienti, kterým byl dříve podáván ketokonazol

U pacientů, kterým byl k léčbě karcinomu prostaty dříve podáván ketokonazol, lze očekávat snížený výskyt odpovědi.

Hyperglykemie

Užívání glukokortikoidů může zvyšovat hyperglykémii, proto je u pacientů s diabetem nutno často měřit glykémii.

Hypoglykemie

Při podávání abirateron-acetátu v kombinaci s prednisonem/prednisolonem pacientům s preexistujícím diabetem užívajícím pioglitazon nebo repaglinid (viz bod 4.5) byly hlášeny případy hypoglykemie; proto je u pacientů s diabetem nutno často měřit glykémii.

Užívání s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost současného užívání abirateron-acetátu s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny (viz bod 5.1).

Potenciální rizika

U mužů s metastazujícím karcinomem prostaty, včetně pacientů léčených přípravkem Abiraterone Mylan, se mohou objevit anemie a sexuální dysfunkce.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených abirateron-acetátem byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina případů se vyvinula během prvních 6 měsíců léčby a ustoupila po ukončení podávání abirateron-acetátu. U pacientů léčených současně léčivými přípravky, o kterých je známo, že jsou spojeny s myopatií/rhabdomyolýzou, se doporučuje opatrnost.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Z důvodu rizika snížené expozice abirateronu (viz bod 4.5) je nutné vyvarovat se během léčby podávání silných induktorů CYP3A4, ledaže by nebyla dispozici jiná alternativní terapeutická léčba.

Kombinace abirateronu a prednisonu/prednisolonu s Ra-223

Léčba abirateronem a prednisonem/prednisolonem v kombinaci s Ra-223 je kontraindikována (viz bod 4.3) z důvodu zvýšeného rizika fraktur a sklonu ke zvýšené mortalitě mezi asymptomatickými nebo mírně symptomatickými pacienty s karcinomem prostaty, což bylo pozorováno v klinických studiích.

Následnou léčbu Ra-223 se doporučuje nezahajovat alespoň 5 dní po poslední dávce přípravku Abiraterone Mylan v kombinaci s prednisonem/prednisolonem.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv potravy na abirateron

Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateronu. Účinnost a bezpečnost při podávání s jídlem nebyla stanovena, proto se nesmí tento přípravek užívat s jídlem (viz body 4.2 a 5.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivňovat expozice abirateronu

V klinické studii farmakokinetických interakcí u zdravých dobrovolníků, kteří byli předléčeni rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, v dávce 600 mg denně po dobu 6 dní, po které následovala jednorázová dávka 1 000 mg abirateron-acetátu, se průměrná plazmatická AUC_∞ abirateronu snížila o 55 %.

Během léčby je nutno se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]), ledaže by nebyla k dispozici jiná alternativní léčba.

V samostatné klinické studii farmakokinetických interakcí u zdravých dobrovolníků nemělo současné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, klinicky významný účinek na farmakokinetiku abirateronu.

Potenciál ovlivňovat expozice jiných léčivých přípravků

Abirateron je inhibítorem jaterních léky metabolizujících enzymů CYP2D6 a CYP2C8.

Ve studii, kde se stanovovaly účinky abirateron-acetátu (podaného spolu s prednisonem) na jednorázovou dávku dextromethorfanu, který je substrátem CYP2D6, byla systémová expozice (AUC) dextromethorfanu zvýšena přibližně 2,9násobně. AUC₂₄ dextromethorfanu, aktivního metabolitu dextromethorfanu, byla zvýšena přibližně o 33 %.

Opatrnost je nutná při současném podávání s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6, zejména s léčivými přípravky, které mají úzkou terapeutickou šíři. Je

nutno zvážit snížení dávek léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 s úzkou terapeutickou šíří. Příkladem léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 jsou metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon a tramadol (poslední tři léčivé látky potřebují CYP2D6 k vytvoření svých účinných analgetických metabolitů).

V klinické studii lékových interakcí týkajících se CYP2C8 u zdravých jedinců byla systémová expozice AUC pioglitazonu zvýšena o 46 % a AUC aktivních metabolitů pioglitazonu M-III a M-IV byla u každého snížena o 10 %, pokud byl pioglitazon podáván společně s jednorázovou dávkou 1 000 mg abirateron-acetátu. U pacientů mají být sledovány známky toxicity související se substráty CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem, jsou-li užívány současně. Příklady léčivých přípravků metabolizovaných pomocí CYP2C8 zahrnují pioglitazon a repaglinid (viz bod 4.4).

Údaje získané *in vitro* ukázaly, že hlavní metabolity abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfát inhibují jaterní transportér OATP1B1 a v důsledku toho může dojít ke zvýšení koncentrace léčivých přípravků eliminovaných OATP1B1. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by potvrdily interakce s tímto transportérem.

Užívání s přípravky, které prodlužují QT interval

Vzhledem k tomu, že androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval, je doporučena opatrnost, pokud je přípravek Abiraterone Mylan užíván spolu s léčivými přípravky, které prodlužují interval QT, nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika atd.

Užívání se spironolaktonem

Spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Užívání s přípravkem Abiraterone Mylan se nedoporučuje (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Neexistují údaje o použití přípravku Abiraterone Mylan během těhotenství a tento přípravek není určen k podávání ženám ve fertilním věku.

Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou abirateron nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Při sexuální aktivitě s těhotnou ženou musí pacient použít kondom. Při sexuální aktivitě se ženou ve fertilním věku musí pacient použít kondom a zároveň další účinnou antikoncepční metodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Těhotenství

Přípravek Abiraterone Mylan není určen k použití u žen a je kontraindikován u těhotných žen nebo u žen, které mohou otěhotnět (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Přípravek Abiraterone Mylan není určen k podávání ženám.

Fertilita

Abirateron acetát ovlivňoval fertilitu u samců i samic potkanů, ale tyto účinky byly plně reverzibilní (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Abiraterone Mylan nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze nežádoucích účinků složených studií fáze 3 s abirateron-acetátem byly nežádoucími účinky pozorovanými u $\geq 10\%$ pacientů periferní otok, hypokalemie, hypertenze, infekce močových cest a zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo zvýšení aspartátaminotransferázy. Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční poruchy, hepatotoxicitu, fraktury a alergickou alveolitidou.

Abirateron může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin; jedná se o farmakodynamický následek jeho mechanismu účinku. Ve studiích fáze 3 byly předpokládáné mineralokortikoidní nežádoucí účinky pozorovány častěji u pacientů léčených abirateron-acetátem než u pacientů léčených placebem: hypokalemie 18 % vs. 8 %, hypertenze 22 % vs. 16 % a retence tekutin (periferní otok) 23 % vs. 17 %. U pacientů léčených abirateron-acetátem oproti pacientům léčeným placebem byla hypokalemie dle CTCAE (Obecná terminologická kritéria nežádoucích účinků, verze 4.0) stupňů 3 a 4 pozorována u 6 % vs. 1 %. Hypertenze dle CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 se vyskytla u 7 % vs. 5 % pacientů a retence tekutin (periferní edém) stupňů 3 a 4 byla pozorována u 1 % vs. 1 % pacientů. Mineralokortikoidní účinky byly většinou lékařsky úspěšně zvládnutelné. Současné podávání kortikosteroidů incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižuje (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Ve studiích u pacientů s pokročilým metastazujícím karcinomem prostaty, kterým byl podáván analog LHRH nebo pacientů dříve léčených orchiektomií, byl abirateron podáván v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu (5 nebo 10 mg denně v závislosti na indikaci).

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a během postmarketingového sledování jsou uvedeny dále dle kategorií četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích a postmarketingovém sledování

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek a frekvence
Infekce a infestace	Velmi časté: infekce močových cest Časté: sepse
Poruchy imunitního systému	Není známo: anafylaktické reakce
Endokrinní poruchy	Méně časté: adrenální insuficience
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté: hypokalemie Časté: hypertriglyceridemie
Srdeční poruchy	Časté: srdeční selhání*, angina pectoris, fibrilace síní, tachykardie Méně časté: jiné arytmie Není známo: infarkt myokardu, prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Velmi časté: hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné: alergická alveolitida ^a
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: průjem Časté: dyspepsie
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté: zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo zvýšení aspartátaminotransferázy ^b Vzácné: fulminantní hepatitida, akutní selhání jater

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté: myopatie, rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Časté: hematurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: periferní otok
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: fraktury**

* Srdeční selhání zahrnuje také městnavé srdeční selhání, dysfunkci levé komory a snížení ejekční frakce.

** Fraktury zahrnují osteoporózu a všechny zlomeniny s výjimkou patologických fraktur.

^a Spontánní hlášení z postmarketingového sledování.

^b Zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo aspartátaminotransferázy zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST a abnormální jaterní funkce.

U pacientů léčených abirateron-acetátem se vyskytly následující nežádoucí účinky dle CTCAE (verze 4.0) stupně 3 závažnosti: hypokalemie 5 %, infekce močových cest 2 %, zvýšení alaninaminotrasferázy a/nebo aspartátaminotrasferázy 4 %, hypertenze 6 %, fraktury 2 %, periferní otok, srdeční selhání a fibrilace síní, vše s frekvencí 1 %. Hypertriglyceridemie a angina pectoris dle CTCAE (verze 4.0) stupně 3 se vyskytly u < 1 % pacientů. Infekce močových cest, zvýšení alaninaminotrasferázy a/nebo aspartátaminotrasferázy, hypokalemie, srdeční selhání, fibrilace síní a fraktury dle CTCAE (verze 4.0) stupně 4 se vyskytly u < 1 % pacientů.

U hormonálně senzitivní populace byla pozorována vyšší incidence hypertenze a hypokalemie (studie 3011). U hormonálně senzitivní populace (studie 3011) byla hypertenze hlášena u 36,7 % pacientů v porovnání s 11,8 % a 20,2 % ve studiích 301 a 302. U hormonálně senzitivní populace (studie 3011) byla hypokalemie pozorována u 20,4 % pacientů v porovnání s 19,2 % a 14,9 % ve studiích 301 a 302.

Incidence a závažnost nežádoucích účinků byla vyšší v podskupině pacientů s výchozím stupněm výkonnostního stavu ECOG2 a rovněž u starších pacientů (≥ 75 let).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kardiovaskulární účinky

Ze všech tří studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným onemocněním srdce, které se manifestovalo jako infarkt myokardu nebo arteriální trombotické příhody v předchozích 6 měsících, pacienti se závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo selháním srdce NYHA třídy III nebo IV (studie 301) nebo třídy II až IV (studie 3011 a 302) nebo s naměřenou ejekční frakcí < 50 %. Všichni zahrnutí pacienti (jak pacienti s aktivní medikací, tak i pacienti na placebo) byli zároveň léčeni androgen-deprivační léčbou zejména s použitím analogů LHRH, což bylo spojeno s diabetem, infarktem myokardu, cerebrovaskulární příhodou a náhlou srdeční smrtí. Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků ve studiích fáze 3 u pacientů užívajících abirateron-acetát byl ve srovnání s placebem následující: fibrilace síní 2,6 % vs. 2,0 %, tachykardie 1,9 % vs. 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs. 0,8 %, srdeční selhání 0,7 % vs. 0,2 % a arytmie 0,7 % vs. 0,5 %.

Hepatotoxicita

U pacientů léčených abirateron-acetátem byla hlášena hepatotoxicita se zvýšením ALT, AST a celkového bilirubinu. Napříč klinickými studiemi fáze 3 byly hepatotoxicity stupně 3 a 4 (např. zvýšení ALT nebo AST > 5násobek horní hranice normálu nebo zvýšení bilirubinu > 1,5násobek horní hranice normálu) hlášeny u 6 % pacientů léčených abirateron-acetátem, typicky během prvních 3 měsíců po zahájení léčby. Ve studii 3011 byla hepatotoxicita stupně 3 nebo 4 pozorována u 8,4 % pacientů léčených abirateronem. U deseti pacientů, kteří dostávali abirateron, bylo kvůli hepatotoxicitě jeho podávání ukončeno; dva měli hepatotoxicitu stupně 2, šest mělo hepatotoxicitu stupně 3 a dva měli hepatotoxicitu stupně 4. Žádný pacient ve studii 3011 na hepatotoxicitu nezemřel. Ve studiích fáze 3 bylo zhoršení jaterních testů pravděpodobnější u pacientů, jejichž jaterní testy byly zvýšeny již na počátku, ve srovnání s pacienty, jejichž jaterní testy byly na počátku normální. Došlo-li ke zvýšení

ALT nebo AST na > 5násobek horní hranice normálu nebo ke zvýšení bilirubinu na > 3násobek horní hranice normálu, bylo podávání abirateron-acetátu přerušeno nebo ukončeno. Ve dvou případech došlo k významnému zvýšení hodnot výsledků jaterních testů (viz bod 4.4). U těchto dvou pacientů s normální funkcí jater na počátku léčby došlo ke zvýšení ALT nebo AST na 15 až 40násobek horní hranice normálu a ke zvýšení bilirubinu na 2 až 6násobek horní hranice normálu. Po ukončení léčby došlo u obou pacientů k normalizaci jaterních testů a jeden z pacientů byl znovu léčen bez opakovaného zvýšení jejich hodnot. Ve studii 302 byla zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 pozorována u 35 (6,5 %) pacientů léčených abirateron-acetátem. Zvýšené hladiny aminotransferáz se vrátily k normálu u všech kromě 3 pacientů (2 s novými mnohočetnými metastázami v játrech a 1 se zvýšením AST přibližně 3 týdny po poslední dávce abirateron-acetátu). Ve studiích fáze 3 byla ukončení léčby kvůli zvýšením ALT nebo AST nebo abnormálním jaterním funkcím hlášena u 1,1 % pacientů léčených abirateron-acetátem a u 0,6 % pacientů léčených placebem; kvůli hepatotoxicitě nebyla hlášena žádná úmrtí.

V klinických studiích bylo riziko hepatotoxicity omezeno vyloučením pacientů s výchozí hepatitidou nebo významnými abnormalitami v jaterních testech. Ze studie 3011 byli vyloučeni pacienti s výchozími hodnotami ALT a AST > 2,5násobek horní hranice normálu, bilirubinu > 1,5násobek horní hranice normálu a pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou nebo s chronickým onemocněním jater; ascitem nebo krvácivými poruchami sekundárními k dysfunkci jater. Ze studie 301 byli vyloučeni pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST \geq 2,5násobek horní hranice normálu bez přítomnosti metastáz v játrech a pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST > 5násobek horní hranice normálu, pokud v játrech byly přítomny metastázy. Pro studii 302 nebyli pacienti s metastázami v játrech vhodní a pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST \geq 2,5násobek horní hranice normálu byli ze studie vyloučeni. Objevující se zvýšení abnormalit v jaterních testech u pacientů v klinických studiích bylo rázně řešeno požadavkem na přerušování léčby a povolením jejího obnovení po návratu jaterních testů na výchozí hodnoty (viz bod 4.2). U pacientů s ALT nebo AST > 20násobek horní hranice normálu nebyla léčba znovu zahájena. Bezpečnost znovuzahájení léčby u takovýchto pacientů není známa. Mechanismus hepatotoxicity nebyl vysvětlen.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním abirateronem u člověka jsou omezené.

Specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování je nutno ukončit podávání a zahájit obecná podpůrná opatření včetně monitorování arytmií, hypokalemie a známek a příznaků retence tekutin. Je také nutno vyšetřit funkci jater.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální léčiva používaná v onkologii, jiní antagonisté hormonů a příbuzné látky, ATC kód: L02BX03

Mechanismus účinku

Abirateron-acetát se *in vivo* konvertuje na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů. Abirateron selektivně inhibuje enzym 17 α -hydroxylázu/C17, 20-lyázu (CYP17). Tento enzym je exprimován a je nutný pro biosyntézu androgenů ve tkáních varlat, nadledvin a v nádorové tkáni prostaty. CYP17 katalyzuje přeměnu pregnenolonu a progesteronu na prekurzory testosteronu, DHEA, resp. androstendionu 17 α -hydroxylací a štěpením vazby C17, 20. Inhibice CYP17 vede též ke zvýšené produkci mineralokortikoidů nadledvinami (viz bod 4.4).

Androgen-senzitivní karcinom prostaty reaguje na léčbu, která snižuje hladiny androgenů. Androgen-deprivační terapie, jako léčba analogy LHRH nebo orchiektomie, snižuje produkci androgenů ve varlatech, ale neovlivňuje produkci androgenů nadledvinami nebo v tumoru. Léčba abirateronem, je-li podána s analogy LHRH (nebo s orchiektomií), snižuje hladinu testosteronu v séru na nedetekovatelné hodnoty (za použití komerčních metod stanovení).

Farmakodynamické účinky

Abirateron-acetát snižuje testosteron a jiné androgeny v séru na hladiny nižší, než které jsou dosaženy samotnými analogy LHRH nebo orchiektomií. To je způsobeno selektivní inhibicí enzymu CYP17 potřebného k biosyntéze androgenů. U pacientů s karcinomem prostaty slouží jako specifický biomarker PSA. Ve fázi 3 klinické studie u pacientů, u kterých selhala předchozí chemoterapie taxany, došlo k poklesu hladin PSA alespoň o 50 % oproti výchozímu stavu u 38 % pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání s 10 % pacientů léčených placebem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost abirateronu byla stanovena ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze 3 (studie 3011, 302 a 301) u pacientů s mHSPC a mCRPC. Do studie 3011 byli zařazeni pacienti, u kterých byl nově diagnostikován (do 3 měsíců od randomizace) mHSPC, kteří měli vysoce rizikové prognostické faktory. Vysoce riziková prognóza byla definována jako přítomnost alespoň 2 z následujících 3 rizikových faktorů: (1) Gleasonovo skóre ≥ 8 ; (2) přítomnost 3 nebo více lézí na kostním skenu; (3) přítomnost měřitelné viscerální (kromě onemocnění lymfatických uzlin) metastázy. V aktivním rameni se abirateron-acetát podával v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu 5 mg jednou denně vedle ADT (agonista LHRH nebo orchiektomie), což byla standardní léčba. Pacienti v kontrolním rameni dostávali ADT a placebo místo abirateron-acetátu a prednisonu. Ve studii 302 byli zahrnuti pacienti bez předchozí léčby docetaxelem; zatímco ve studii 301 byli zahrnuti pacienti, kteří dostávali dříve docetaxel. Pacienti užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii. V rameni s aktivní léčbou byl abirateron-acetát podáván v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně. Kontrolní skupinu tvořili pacienti, kteří dostávali placebo a nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně.

Změny v sérových koncentracích PSA samy o sobě ne vždy předpovídají klinický přínos. Ve všech studiích bylo tedy doporučeno, aby pacienti dostávali léčbu až do dosažení kritérií pro ukončení, jak jsou specifikována pro každou studii dále.

V žádné studii nebylo povoleno užívání se spironolaktonu, protože spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny PSA.

Studie 3011 (pacienti s nově diagnostikovaným, vysoce rizikovým mHSPC)

Ve studii 3011 ($n = 1199$) byl medián věku zařazených pacientů 67 let. Rozdělení počtu pacientů léčených abirateron-acetátem podle příslušnosti k rasové skupině byl následující: kavkazská 832 (69,4 %), asijská 246 (20,5 %), černošská nebo afroamerická 25 (2,1 %), jiná 80 (6,7 %), neznámá/nehlášená 13 (1,1 %) a Američané indiánského původu nebo původní obyvatelé Aljašky 3 (0,3 %). U 97 % pacientů byl výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Pacienti se známými mozkovými metastázami, s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným srdečním onemocněním nebo srdečním selháním třídy II–IV dle NYHA byli vyloučeni. Pacienti, kteří byli dříve léčeni farmakoterapeuticky, radiační terapií nebo chirurgicky z důvodu metastazujícího karcinomu prostaty nebyli zařazeni s výjimkou ADT po dobu až 3 měsíců nebo 1 cyklu paliativní radiace nebo chirurgické terapie z důvodu léčby příznaků vyplývajících z metastazujícího onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly celkové přežití (OS) a přežití bez radiografické progresy nemoci (rPFS). Medián výchozího skóre bolesti, měřeno pomocí Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), byl 2,0 v obou skupinách (v aktivní léčebné skupině a ve skupině s placebem). Vedle primárních cílových parametrů studie byl léčebný přínos také hodnocen na základě doby do skeletální příhody (skeletal-related event, SRE), doby do následné léčby karcinomu prostaty, doby do zahájení chemoterapie, doby do progresy bolesti a doby do progresy PSA. V léčbě se pokračovalo do progresy nemoci, odvolání souhlasu, výskytu nepřijatelné toxicity nebo úmrtí.

Přežití bez radiografické progresy bylo definováno jako doba od randomizace do výskytu radiografické progresy nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Radiografická progresy zahrnovala progresi podle skenu kostí (podle modifikovaného PCWG2) nebo progresi lézí měkkých tkání podle CT nebo MR (podle RECIST 1.1).

Mezi léčebnými skupinami byl pozorován významný rozdíl v rPFS (viz tabulka 2 a obrázek 1).

Tabulka 2: Přežití bez radiografické progresy – stratifikovaná analýza; populace podle léčebného záměru (studie PCR3011)

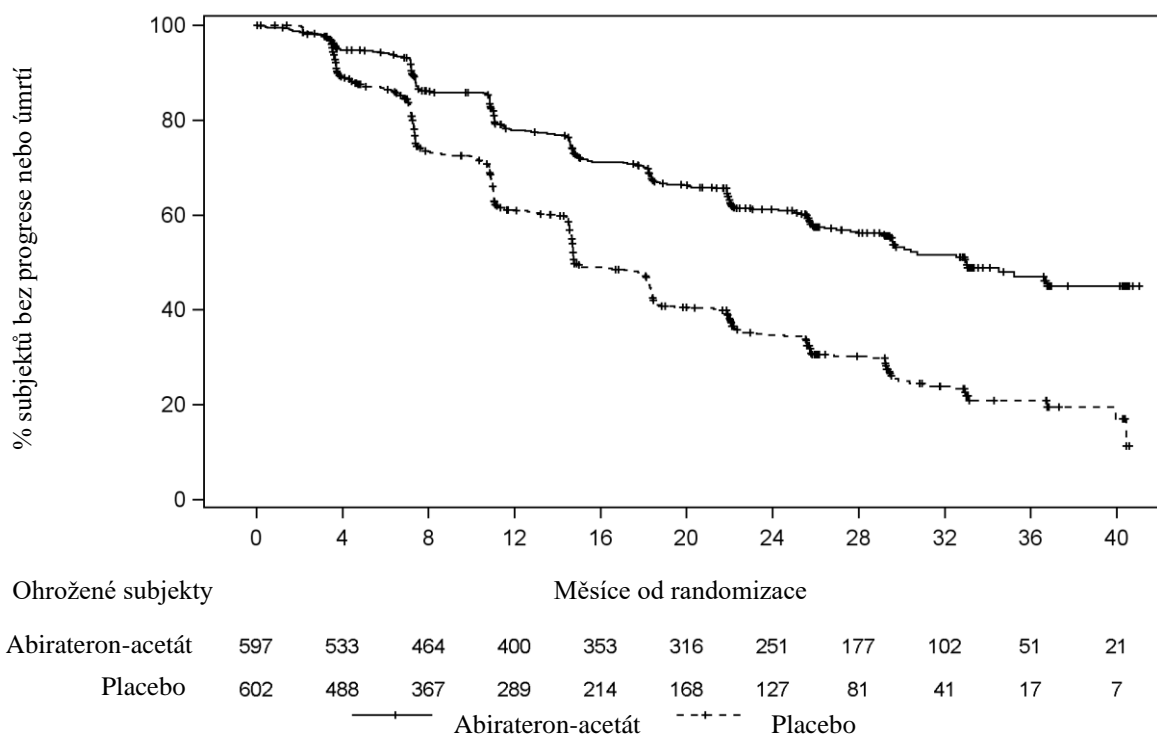
	AA-P	Placebo
Randomizované subjekty	597	602
Příhoda	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzorováno	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Doba do příhody (měsíce)		
Medián (95% interval spolehlivosti)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Rozmezí	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Hodnota p ^a	< 0,0001	
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Poznámka: += cenzorované pozorování, NE=neodhadnutelné. Radiografická progresy a úmrtí jsou v definici příhody rPFS zahrnuty. AA-P= subjekty, které dostávaly abirateron-acetát a prednison.

^a Hodnota p pochází z log-rank testu stratifikovaného podle skóre stavu výkonnosti dle ECOG (0/1 nebo 2) a viscerální léze (nepřítomné nebo přítomné).

^b Poměr rizik pochází ze stratifikovaného proporčního modelu rizik. Poměr rizik < 1 je ve prospěch AA-P.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez radiografické progresy; populace podle léčebného záměru (studie PCR3011)



Bylo pozorováno statisticky významné zlepšení OS ve prospěch AA-P plus ADT při 34%

snížení rizika úmrtí v porovnání s placebem plus ADT (poměr rizik = 0,66; 95% interval spolehlivosti: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$) (viz tabulka 3 a obrázek 2).

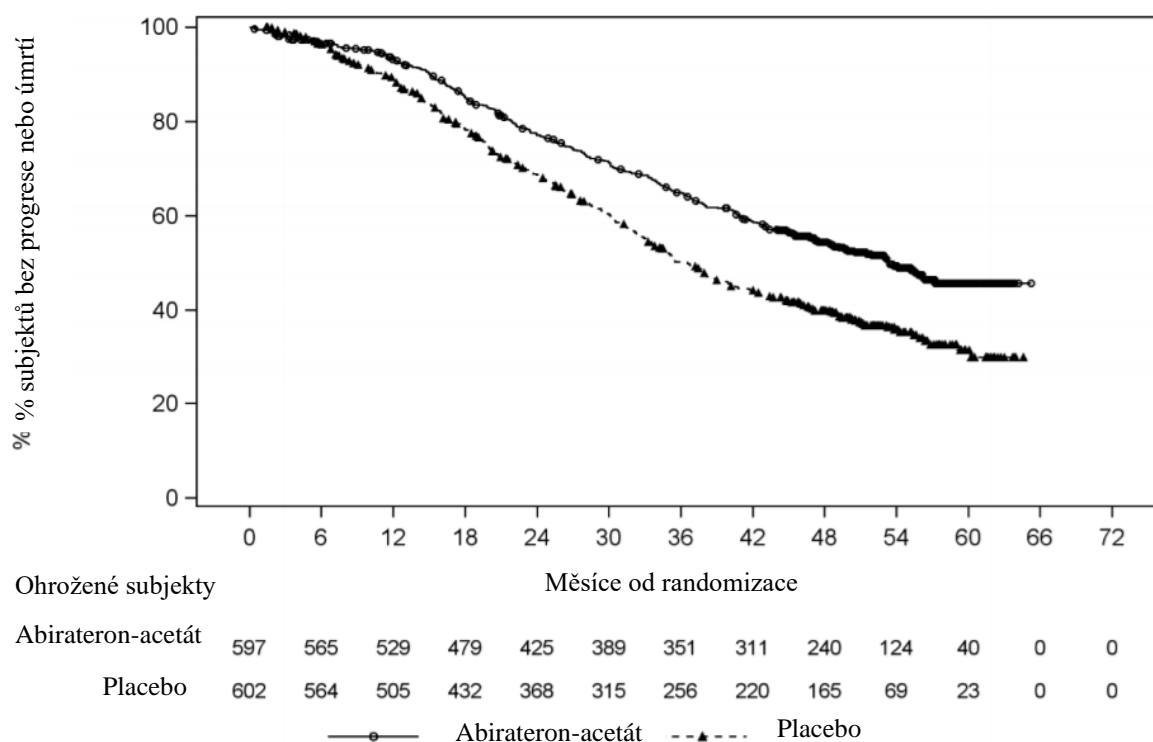
Tabulka 3: Celkové přežití pacientů léčených abirateron-acetátem, nebo placebem ve studiích PCR3011 (populace podle léčebného záměru)

Celkové přežití	Abirateron-acetát v kombinaci s prednisonem (n = 597)	Placebo (n = 602)
Úmrtí (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = nebylo stanoveno

¹ Poměr rizik je odvozen ze stratifikovaného proporčního modelu rizik. Poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu v kombinaci s prednisonem.

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití; analýza populace podle léčebného záměru ve studiích PCR3011



Analýzy podskupin konzistentně upřednostňují léčbu abirateron-acetátem. Léčebné účinky AA-P na rPFS a OS u všech předem definovaných podskupin byly příznivé a konzistentní v celé hodnocené populaci, s výjimkou podskupiny se skóre 2 dle ECOG, kde nebyl pozorován žádný trend k přínosu, nicméně malá velikost vzorku (n = 40) omezuje jakékoli smysluplné závěry.

Vedle pozorovaných zlepšení celkového přežití a rPFS byly u léčby abirateron-acetátem vs. placebo prokázány přínosy ve všech prospektivně definovaných sekundárních cílových parametrech studie.

Studie 302 (pacienti bez předchozí chemoterapie)

Tato studie zahrnovala pacienty, kteří dříve nedostávali chemoterapii a kteří byli asymptomaticí nebo mírně symptomaticí a u nichž chemoterapie dosud nebyla klinicky indikována. Skóre 0–1 na Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) nejhorší bolesti během posledních 24 hodin bylo považováno za asymptomatické a skóre 2–3 za mírně symptomatické.

Ve studii 302 (n = 1 088) byl u pacientů léčených abirateron-acetátem a prednisonem nebo prednisolonem medián věku 71 let a u pacientů léčených placebem a prednisonem nebo prednisolonem byl medián věku 70 let. Počet pacientů léčených abirateron-acetátem byl podle rasy 520 bělochů (95,4 %), 15 černochů (2,8 %), 4 Asiaté (0,7 %) a 6 ostatních (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skóre bylo 0 u 76 % pacientů a 1 u 24 % pacientů v obou ramenech. Padesát procent pacientů mělo pouze metastázy v kostech, dalších 31 % pacientů mělo metastázy v kostech a měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách a 19 % pacientů mělo metastázy pouze v měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách. Pacienti s viscerálními metastázami byli vyloučeni. Společnými primárními cílovými parametry bylo celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (rPFS). Navíc k hodnocení společných primárních cílových parametrů byl přínos hodnocen také za použití doby do použití opioidu pro nádorovou bolest, doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, doby do zhoršení ECOG skóre o ≥ 1 stupeň a doby do progresy PSA založené na kritériích Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Podání léčby ve studii bylo ukončeno v době jednoznačné klinické progresy. Léčbu bylo také možno ukončit v době potvrzené radiografické progresy, podle uvážení zkoušejícího lékaře.

Přežití bez radiografické progresy (rPFS) bylo hodnoceno s použitím sekvenčního zobrazovacího sledování tak, jak jsou definována kritéria PCWG2 (pro kostní léze) a modifikovanými kritérii Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) (pro léze měkkých tkání). Analýza rPFS používala centrální vyhodnocování radiografické progresy.

V plánované rPFS analýze bylo 401 příhod, 150 (28 %) pacientů léčených abirateron-acetátem a 251 (46 %) pacientů léčených placebem mělo radiografický průkaz progresy nebo zemřeli. Byl pozorován významný rozdíl mezi rPFS mezi skupinami léčby (viz tabulka 4 a obrázek 3).

Tabulka 4: Studie 302: Přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď abirateron-acetátem, nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií.

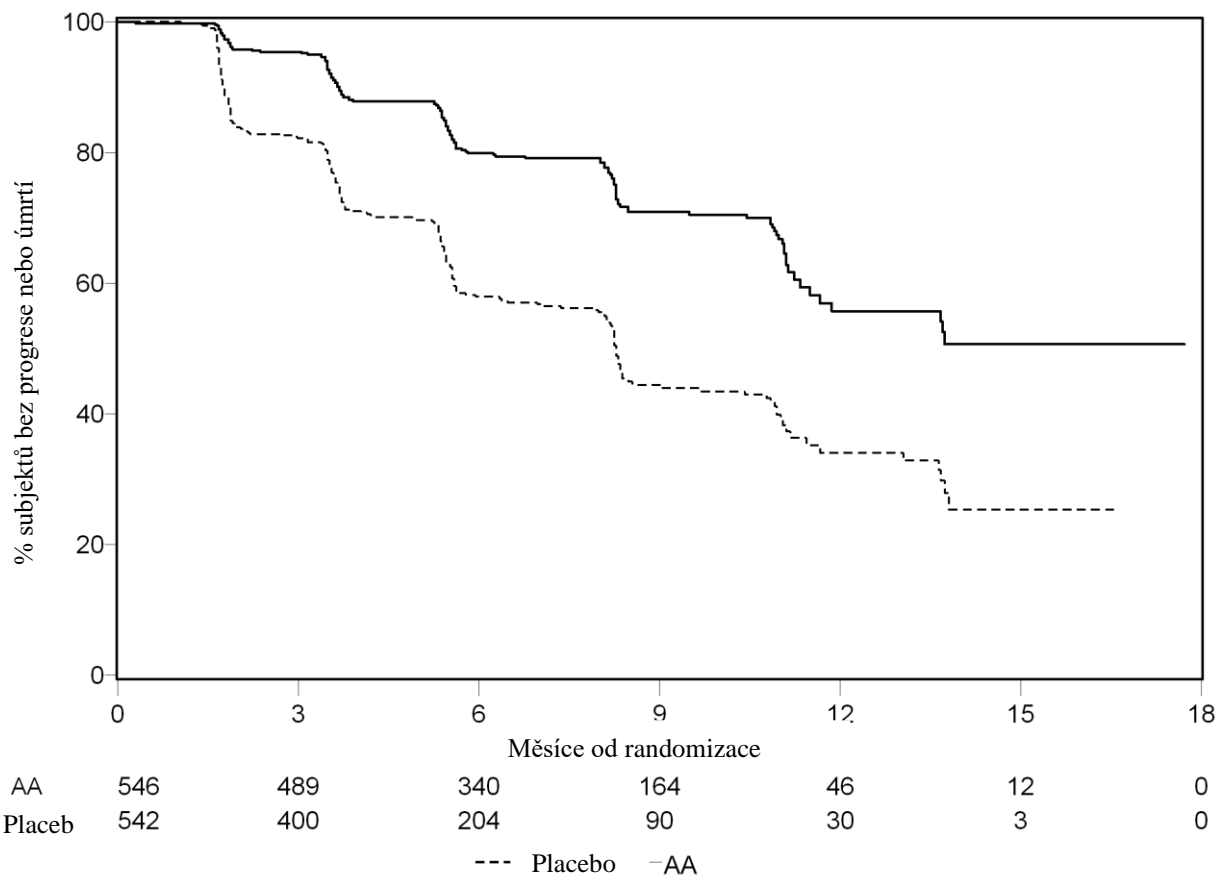
	Abirateron- acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
Přežití bez radiografické progresy (rPFS)		
Progrese nebo úmrtí	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v měsících (95% interval spolehlivosti)	Nedosaženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
hodnota p*		< 0,0001
Poměr rizik** (95% interval spolehlivosti)		0,425 (0,347; 0,522)

NE = nebylo stanoveno

* hodnota p je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

** poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu

Obrázek 3: Kaplan Meierovy křivky přežití bez radiografické progresi u pacientů léčených buď abirateron-acetátem, nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií



AA = abirateron-acetát

Avšak údaje pacientů byly sbírány až do druhé průběžné analýzy celkového přežití (overall survival, OS). Radiografické hodnocení rPFS provedené zkoušejícím lékařem následně po analýze senzitivity je uvedeno v tabulce 5 a na obrázku 4.

Šest set sedm (607) pacientů mělo radiografickou progresi nebo zemřelo: 271 (50 %) ve skupině s abirateron-acetátem a 336 (62 %) ve skupině s placebem. Léčba abirateron-acetátem snižovala riziko radiografické progresi nebo úmrtí o 47 % ve srovnání s placebem (poměr rizik = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623]; $p < 0,0001$). Medián rPFS byl 16,5 měsíce ve skupině s abirateron-acetátem a 8,3 měsíce ve skupině s placebem.

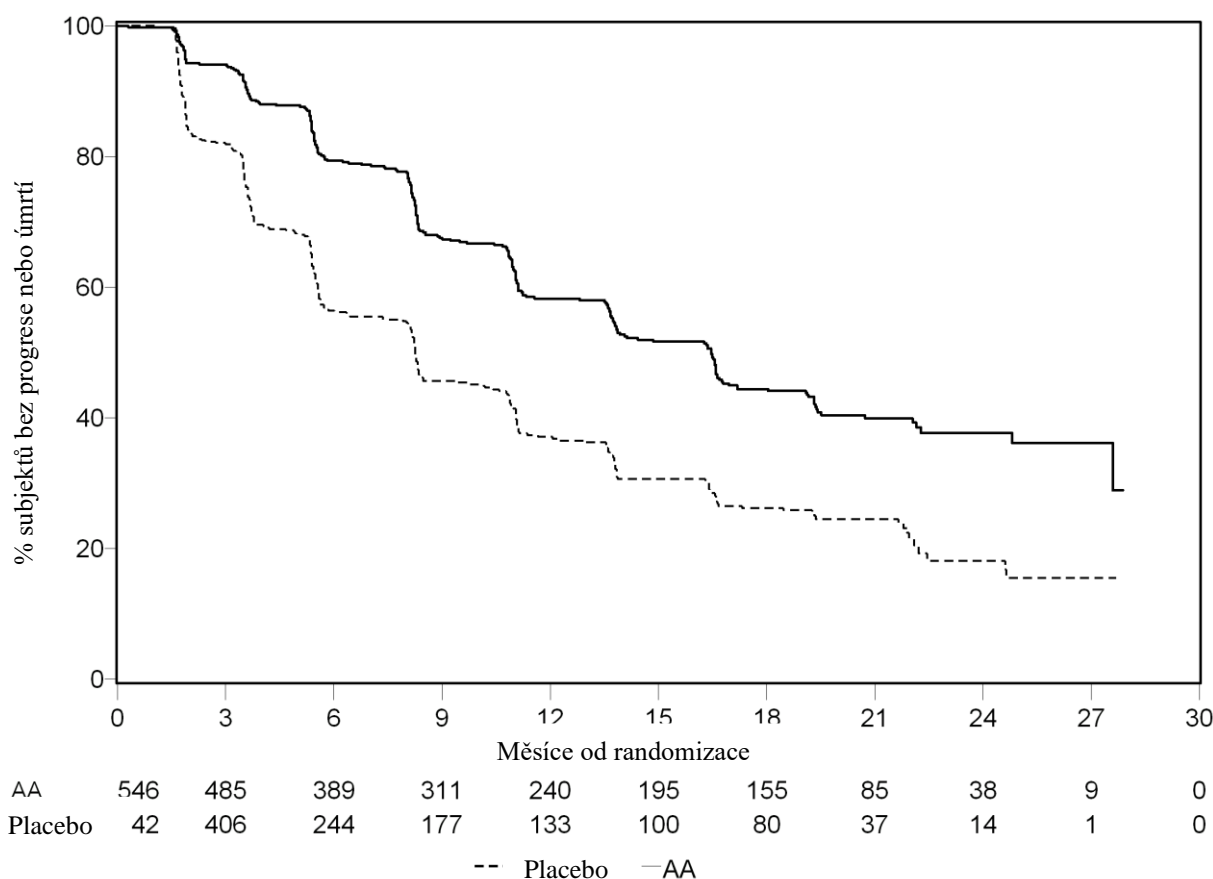
Tabulka 5: Studie 302: Přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď abirateron-acetátem, nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím lékařem)

	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
Přežití bez radiografické progresy (rPFS)		
Progrese nebo úmrtí	271 (50 %)	336 (62 %)
Medián rPFS v měsících (95% interval spolehlivosti)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
hodnota p*	< 0,0001	
Poměr rizik** (95% interval spolehlivosti)	0,530 (0,451; 0,623)	

* hodnota p je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

** poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu

Obrázek 4: Kaplan Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď abirateron-acetátem, nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím lékařem)



AA = abirateron-acetát

Plánovaná předběžná analýza (interim analysis = IA) OS byla provedena po 333 pozorovaných úmrtích. Studie byla na základě pozorovaného významného klinického přínosu odslepena a pacientům ve skupině s placebem byla nabídnuta léčba abirateron-acetátem. Celkové přežití bylo delší u abirateron-acetátu než u placeba s 25% snížením rizika úmrtí (poměr rizik = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ale data k celkovému přežití nebyla dostatečně zralá a průběžné výsledky nedosáhly předem specifikovanou hodnotu statistické významnosti (viz tabulka 4). Přežití bylo po této předběžné analýze dále sledováno.

Po zaznamenání 741 úmrtí byla provedena plánovaná konečná analýza celkového přežití (medián sledování byl 49 měsíců). Zemřelo 65 % (354 z 546) pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání se 71 % (387 z 542) pacientů léčených placebem. Byl prokázán statisticky významný přínos v celkovém přežití ve prospěch skupiny léčené abirateron-acetátem se snížením rizika úmrtí o 19,4 % (poměr rizik = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) a zlepšením mediánu celkového přežití o 4,4 měsíce (abirateron-acetát 34,7 měsíce, placebo 30,3 měsíce) (viz tabulka 6 a obrázek 5). Toto zlepšení bylo prokázáno navzdory tomu, že 44 % pacientů v rameni s placebem užívalo abirateron-acetát jako následnou léčbu.

Tabulka 6: Studie 302: Celkové přežití pacientů léčených buď abirateron-acetátem, nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií

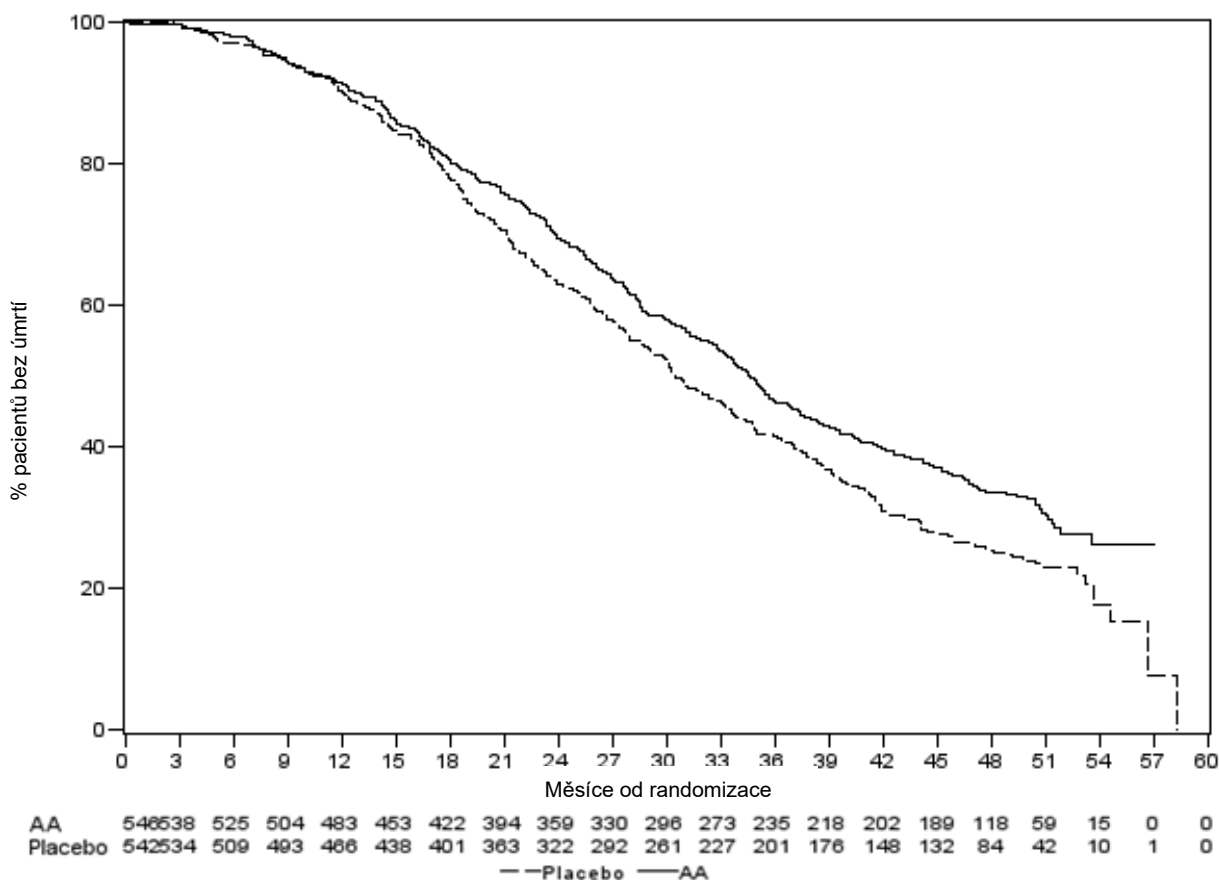
	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
Předběžná analýza celkového přežití		
Úmrtí (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	Nedosaženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
hodnota p*	0,0097	
Poměr rizik** (95% interval spolehlivosti)	0,752 (0,606; 0,934)	
Závěrečná analýza celkového přežití		
Úmrtí	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
hodnota p*	0,0033	
Poměr rizik** (95% interval spolehlivosti)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nebylo stanoveno

* hodnota p je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

** poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu

Obrázek 5: Kaplan Meierovy křivky přežití u pacientů léčených buď abirateron-acetátem, nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií, závěrečná analýza



AA = abirateron-acetát

Navíc k pozorovaným zlepšením celkového přežití a rPFS byl u léčby abirateron-acetátem oproti placebu prokázán přínos ve všech měřených sekundárních cílových parametrech, jak je uvedeno dále:

Doba do progresse založená na kritériích PCWG2: Medián doby do progresse PSA byl 11,1 měsíce u pacientů dostávajících abirateron-acetát a 5,6 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,488; 95% CI: (0,420; 0,568), $p < 0,0001$]. Doba do PSA progresse byla při léčbě abirateron-acetátem přibližně dvojnásobná (poměr rizik = 0,488). Podíl pacientů s potvrzenou PSA odpovědí byl vyšší ve skupině s abirateronem než ve skupině s placebem (62 % vs. 24 %; $p < 0,0001$). U pacientů s měřitelným onemocněním měkkých tkání byly při léčbě abirateron-acetátem pozorovány významně vyšší počty kompletních nebo parciálních odpovědí nádoru.

Doba do použití opioidu kvůli nádorové bolesti: Medián doby do použití opioidu kvůli bolesti spojené s nádorem prostaty byl v době konečné analýzy 33,4 měsíce u pacientů dostávajících abirateron-acetát a 23,4 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,721; 95% CI: (0,614; 0,846), $p < 0,0001$].

Doba do zahájení cytotoxické chemoterapie: Medián doby do zahájení cytotoxické léčby byl u pacientů užívajících abirateron-acetát 25,2 měsíce a 16,8 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,580; 95% CI: (0,487; 0,691), $p < 0,0001$].

Doba do zhoršení skóre ECOG o ≥ 1 bod: Medián doby do zhoršení skóre ECOG o ≥ 1 bod byl u pacientů dostávajících abirateron-acetát 12,3 měsíce a 10,9 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,821; 95% CI: (0,714; 0,943), $p < 0,0053$].

Následující studované cílové parametry prokázaly statisticky významnou výhodu ve prospěch léčby abirateron-acetátem:

Objektivní odpověď: Objektivní odpověď byla definována jako podíl pacientů s měřitelným onemocněním, kteří dosáhli kompletní nebo parciální odpovědi podle RECIST kritérií (pro hodnocení lymfatických uzlin jako cílových lézí byla vyžadována počáteční velikost ≥ 2 cm). Podíl pacientů s měřitelným onemocněním na počátku, kteří měli objektivní odpověď, byl ve skupině s abirateronem 36 % a ve skupině s placebem 16 % ($p < 0,0001$).

Bolest: Léčba abirateron-acetátem významně snižovala riziko progresy průměrné intenzity bolesti o 18 % ve srovnání s placebem ($p = 0,0490$). Medián doby do progresy byl 26,7 měsíce ve skupině s abirateronem a 18,4 měsíce ve skupině s placebem.

Doba do snížení FACT-P (celkové skóre): Léčba abirateron-acetátem snižovala ve srovnání s placebem riziko snížení FACT-P (celkové skóre) o 22 % ($p = 0,0028$). Medián doby do snížení FACT-P (celkové skóre) byl 12,7 měsíce ve skupině s abirateronem a 8,3 měsíce ve skupině s placebem.

Studie 301 (pacienti, kteří dříve dostávali chemoterapii)

Studie 301 zahrnovala pacienty, kteří byli dříve léčeni docetaxelem. Nebylo požadováno, aby pacienti dosáhli progresy onemocnění během léčby docetaxelem, protože toxicita této chemoterapie může vést k vysazení. Pacienti dostávali ve studii léčbu až do doby, než byla pozorována progresy PSA (potvrzený 25% vzestup nad pacientův výchozí stav/nadir) zároveň s protokolem definovanou radiologickou progresí a symptomatickou nebo klinickou progresí. Z této studie byli vyloučeni pacienti s předchozí léčbou karcinomu prostaty ketokonazolem. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití.

Medián věku pacientů zahrnutých do studie byl 69 let (rozpětí 39–95). Počet pacientů léčených abirateron-acetátem byl podle rasy 737 bělochů (93,2 %), 28 černochů (3,5 %), 11 Asiatů (1,4 %) a 14 ostatních (1,8 %). Jedenáct procent zahrnutých pacientů mělo ECOG skóre 2; u 70 % existoval radiologický průkaz progresy onemocnění buď se zvýšením PSA, nebo bez něj; 70 % dostávalo v minulosti jednu cytotoxickou chemoterapii a 30 % podstoupilo dvě chemoterapie. Metastázy v játrech byly přítomny u 11 % pacientů léčených abirateron-acetátem.

Podle plánované analýzy provedené po 552 pozorovaných úmrtích zemřelo ve skupině léčené abirateron-acetátem 42 % (333 ze 797) pacientů ve srovnání s placebem, kde zemřelo 55 % (219 z 398). U pacientů léčených abirateron-acetátem bylo pozorováno statisticky významné zlepšení mediánu celkového přežití (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Celkové přežití pacientů léčených buď abirateron-acetátem, nebo placebem v kombinaci s prednisonem, nebo prednisolonem a zároveň analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií

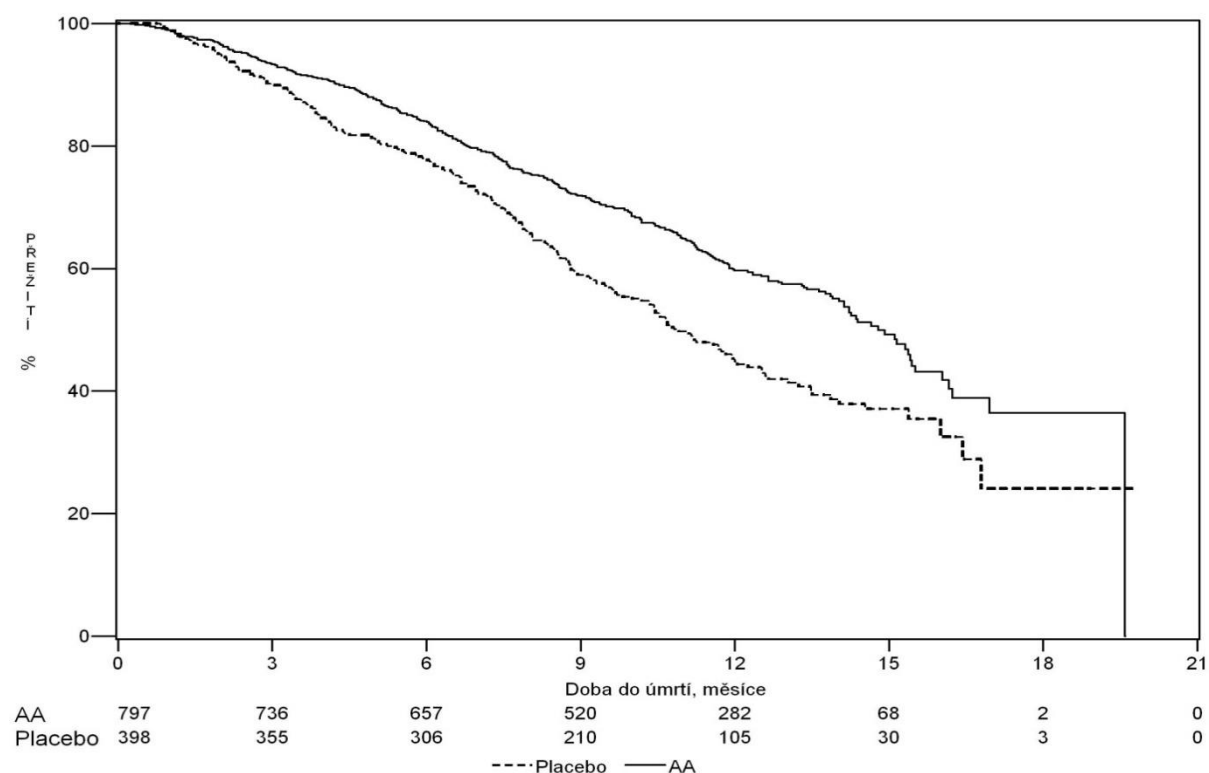
	Abirateron-acetát (n = 797)	Placebo (n = 398)
Primární analýza přežití		
Úmrtí (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Hodnota p ^a	< 0,0001	
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizovaná analýza přežití		
Úmrtí (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Hodnota p je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle ECOG skóre účinnosti (0–1 vs. 2), skóre bolesti (chybějící vs. přítomna), počtu předchozích chemoterapeutických režimů (1 vs. 2), a typu progresse onemocnění (pouze PSA vs. radiografická).

^b Poměr rizik je odvozen ze stratifikovaného proporcionálního modelu rizika. Poměr rizik < 1 je ve prospěch abirateron-acetátu

Ve všech časových bodech vyhodnocení po několika úvodních měsících léčby přežívalo více pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (viz obrázek 6).

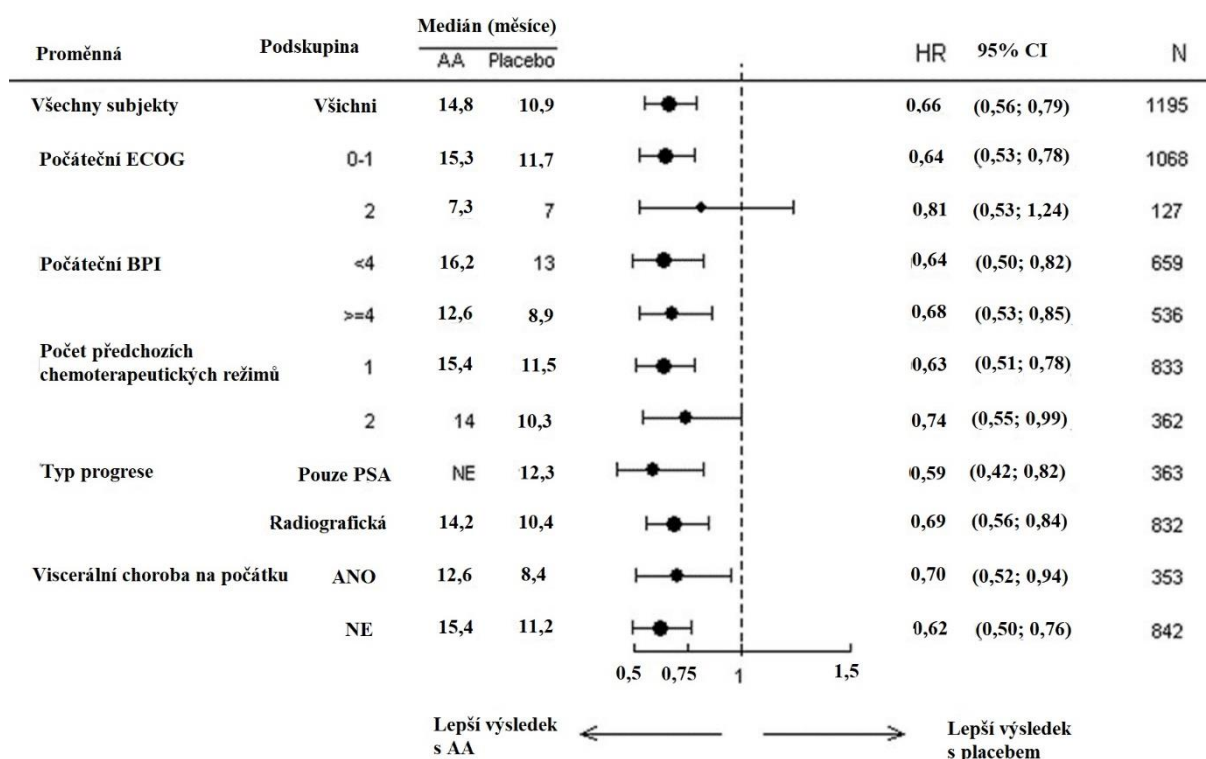
Obrázek 6: Kaplan Meierovy křivky přežití u pacientů léčených buď abirateron-acetátem, nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a zároveň analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií



AA = abirateron-acetát

Analýza přežití u podskupin ukázala přínos léčby abirateron-acetátem pro přežití (viz obrázek 7).

Obrázek 7: Celkové přežití podle podskupin: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti



AA = Abirateron-acetát; BPI = Brief Pain Inventory (dotazník bolesti); C.I. = interval spolehlivosti; ECOG = skóre účinnosti východní pracovní onkologické skupiny; HR = poměr rizik; NE = nelze vyhodnotit

Navíc k pozorovanému zlepšení celkového přežití byly všechny sekundární cílové parametry studie lepší pro abirateron-acetát a zlepšení bylo po úpravě pro opakované testování statisticky signifikantní:

U pacientů dostávajících abirateron-acetát se objevil významně vyšší celkový počet odpovědí týkající se PSA (definováno jako $\geq 50\%$ snížení oproti výchozímu stavu), a to 38 % oproti placebo, kde byl podíl odpovědi 10 %, $p < 0,0001$.

Medián doby do progresse PSA byl 10,2 měsíce u pacientů léčených abirateron-acetátem a 6,6 měsíce u pacientů léčených placebem [HR = 0,580; 95% CI: (0,462; 0,728), $p < 0,0001$].

Medián přežití bez radiologické progresse byl 5,6 měsíce u pacientů léčených abirateron-acetátem a 3,6 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,673; 95% CI: (0,585; 0,776), $p < 0,0001$].

Bolest

Podíl pacientů se zmírněním bolesti byl statisticky významně vyšší ve skupině s abirateronem oproti skupině s placebem (44 % vs. 27 %, $p = 0,0002$). Pacient se zmírněním bolesti byl definován jako ten, u kterého došlo během 24 hodin alespoň ke 30% zmírnění od výchozího stavu dle BPI-SF skóre intenzity nejhorší bolesti, aniž by tomuto pacientovi byla podávána další analgetika, přičemž toto zlepšení bylo pozorováno ve dvou po sobě jdoucích vyhodnoceních s odstupem čtyř týdnů. Úleva od bolesti byla hodnocena pouze u pacientů s výchozím skóre bolesti ≥ 4 a nejméně jedním skóre bolesti po zahájení léčby ($n = 512$).

Ke zhoršení bolesti po 6 měsících (22 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 38 %) a po 18 měsících (35 % vs. 46 %) došlo u menšího podílu pacientů léčených abirateron-acetátem oproti placebu. Zhoršení bolesti bylo definováno jako zvýšení BPI-SF skóre intenzity nejhorší bolesti oproti výchozímu stavu o ≥ 30 % během předchozích 24 hodin, aniž došlo ke snížení podávání analgetik, a které bylo pozorováno ve dvou po sobě jdoucích návštěvách, nebo zvýšení skóre podávání analgetik pozorované na dvou po sobě jdoucích návštěvách. Doba do progresse bolesti u 25. percentilu byla 7,4 měsíce ve skupině s abirateronem oproti 4,7 měsíce ve skupině s placebem.

Skeletální účinky

Nižší podíl skeletálních účinků se projevil u skupiny pacientů léčených abirateronem oproti skupině s placebem po 6 měsících (18 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 40 %) a po 18 měsících (35 % vs. 40 %). Doba do prvního skeletálního účinku na 25. percentilu u skupiny s abirateronem (9,9 měsíce) byla dvojnásobná oproti kontrolní skupině (4,9 měsíce). Skeletální účinek byl definován jako patologická fraktura, komprese páteře, paliativní radiace kostí nebo chirurgie kostí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím abirateron-acetát u všech podskupin pediatrické populace u pokročilého karcinomu prostaty. Informace o pediatrickém použití viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika abirateronu po podání abirateron-acetátu byla studována u zdravých subjektů, pacientů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty a u subjektů bez zhoubného nádoru s poruchou funkce jater nebo ledvin. Abirateron-acetát je *in vivo* rychle konvertován na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů (viz bod 5.1)

Absorpce

Po perorálním podání abirateron-acetátu nalačno je doba do dosažení maximální koncentrace abirateronu v plazmě přibližně 2 hodiny.

Podání abirateron-acetátu s jídlem vede ve srovnání s podáním nalačno až k 10násobnému (AUC) a až 17násobnému (C_{max}) vzestupu průměrné hodnoty systémové expozice abirateronu v závislosti na obsahu tuku v potravě. Při obvyklém obsahu a složení jídel může podání abirateron-acetátu s jídlem vést k velmi variabilním expozicím. Proto se přípravek Abiraterone Mylan nesmí užívat spolu s jídlem. Abiraterone Mylan se musí užívat v jedné dávce jednou denně nalačno. Abiraterone Mylan se musí užívat alespoň dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití tablet. Tablety se musí spolknout celé a zapít vodou (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba ^{14}C -abirateronu na lidské plazmatické bílkoviny je 99,8 %. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 5 630 l, což ukazuje, že abirateron je extenzivně distribuován do periferních tkání.

Biotransformace

Po perorálním podání ^{14}C -abirateron-acetátu v tobolkách se abirateron-acetát hydrolyzuje na abirateron; ten je potom dále metabolizován, včetně sulfatace, hydroxylace a oxidace, převážně v játrech. Většina cirkulující radioaktivity (přibližně 92 %) je nalezena ve formě metabolitů abirateronu. Z 15 detekovatelných metabolitů jsou 2 metabolity hlavní, abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfátu, z nichž každý vykazuje přibližně 43 % celkové radioaktivity.

Eliminace

Průměrný plazmatický poločas abirateronu na základě stanovení u zdravých subjektů je přibližně 15 hodin. Po perorálním podání 1 000 mg ^{14}C -abirateron-acetátu se přibližně 88 % radioaktivity objeví ve stolici a přibližně 5 % v moči. Hlavní sloučeniny přítomné ve stolici jsou nezměněný abirateron-acetát a abirateron (přibližně 55 %, resp. 22 % podané dávky).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika abirateron-acetátu byla srovnávána u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu stabilizovaných na hemodialýze proti kontrolním subjektům s normální funkcí ledvin.

Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu na hemodialýze nezvýšila. Podání u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně těžké poruchy funkce ledvin, nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2).

U pacientů s karcinomem prostaty a s těžkou poruchou funkce ledvin však nejsou žádné klinické zkušenosti. U těchto pacientů se doporučuje opatrnost.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika abirateron-acetátu byla zkoumána u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh tříd A a B) a u zdravých kontrolních subjektů. Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila přibližně o 11 % a u pacientů se středně těžkou preexistující poruchou funkce jater přibližně o 260 %. Průměrný poločas rozpadu abirateronu je prodloužen přibližně na 18 hodin u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a na 19 hodin u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

V další studii byla zkoumána farmakokinetika abirateronu u subjektů s již existující těžkou (n = 8) poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a v kontrolní skupině u 8 zdravých subjektů s normální funkcí jater. AUC abirateronu se zvýšilo přibližně o 600 % a podíl volného léčiva se zvýšil o 80 % u subjektů s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater.

U pacientů s již existující lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití abirateron-acetátu důkladně posoudit, přínos má jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 4.4). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se abirateron-acetát nesmí podávat (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

U pacientů, u kterých vznikne hepatotoxicita během léčby, může být nutné léčbu přerušit nebo dávku upravit (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve všech studiích toxicity na zvířatech byly hladiny cirkulujícího testosteronu výrazně sníženy. V důsledku toho bylo pozorováno snížení hmotnosti orgánů, morfologické a/nebo histopatologické změny reprodukčních orgánů, nadledvin, hypofýzy a mléčných žláz. Všechny změny byly úplně nebo částečně reverzibilní. Změny na reprodukčních orgánech a na orgánech citlivých na androgeny jsou konzistentní s farmakologií abirateronu. Všechny hormonální změny související s léčbou se znormalizovaly nebo se zdálo, že se normalizují po 4týdenním rekonvalescenčním období.

Ve studiích fertility jak u samců, tak i samic potkanů snižoval abirateron-acetát fertilitu, což bylo kompletně reverzibilní mezi 4. až 16. týdnem po ukončení jeho podávání.

Ve studiích vývojové toxicity u potkanů ovlivňoval abirateron-acetát březost, včetně snížení hmotnosti plodu a přežití. Byly pozorovány účinky na zevní pohlavní orgány, ačkoli abirateron-acetát nebyl teratogenní.

V těchto studiích fertility a vývojové toxicity provedených u potkanů byly všechny účinky spojené s farmakologickou aktivitou abirateronu.

Kromě změn na reprodukčních orgánech pozorovaných ve všech studiích toxicity na zvířatech neukazují neklinické údaje založené na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu na zvláštní riziko pro člověka. Abirateron-acetát nebyl kancerogenní v 6měsíční studii u transgenních myší (Tg.rasH2). Ve 24měsíční studii kancerogenity u potkanů zvýšil abirateron-acetát incidenci nádorů z intersticiálních buněk varlat. Tento nálezn je dáván do souvislosti s farmakologickým působením abirateronu a je považován za specifický pro potkany. Abirateron-acetát nebyl kancerogenní u samic potkanů.

Hodnocení rizik pro životní prostředí (ERA)

Léčivá látka abirateron představuje riziko pro životní prostředí zejména pro vodní toky a ryby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Natrium-lauryl-sulfát
Povidon
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Monohydrát laktosy
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Mastek (E 553b)

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety

Al-OPA/Al/PVC blistry obsahující 56, 60 tablet
Al-OPA/Al/PVC jednodávkové perforované blistry obsahující 56 × 1, 60 × 1 tabletu
Al-PVC/PE/PVDC blistry obsahující 56, 60 tablet
Al-PVC/PE/PVDC jednodávkové perforované blistry obsahující 56 × 1, 60 × 1 tabletu

Abiraterone Mylan 1 000 mg potahované tablety

Lahvičky z HDPE s nádobkou absorbující kyslík a uzavřené polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 28, 30 tablet. Lahvičky z vysokohustotního polyethylenu HDPE uzavřené polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 28, 30 tablet.
Al-OPA/Al/PVC blistry obsahující 28, 30 tablet

Al-OPA/Al/PVC jednodávkové perforované blistry obsahující 28 × 1, 30 × 1 tabletu
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Vzhledem k mechanismu účinku může tento léčivý přípravek poškodit vyvíjející se plod; proto těhotné ženy a ženy, které mohou být těhotné, nesmí zacházet s přípravkem bez ochrany, např. rukavic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1571/001
EU/1/21/1571/002
EU/1/21/1571/003
EU/1/21/1571/004
EU/1/21/1571/005
EU/1/21/1571/006
EU/1/21/1571/007
EU/1/21/1571/008
EU/1/21/1571/009
EU/1/21/1571/010
EU/1/21/1571/011
EU/1/21/1571/012
EU/1/21/1571/013
EU/1/21/1571/014
EU/1/21/1571/015
EU/1/21/1571/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Remedica Ltd.
Aharnon Street,
Limassol Industrial Estate,
3056 Limassol
Kypr

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety
abirateroni acetatas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetatas 500 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

56 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
56 × 1 potahovaná tableta
60 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání.

Užijte přípravek Abiraterone Mylan alespoň dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku Abiraterone Mylan.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Těhotné ženy a ženy, které mohou být těhotné, nesmějí zacházet s přípravkem Abiraterone Mylan bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1571/001
EU/1/21/1571/002
EU/1/21/1571/003
EU/1/21/1571/004
EU/1/21/1571/005
EU/1/21/1571/006
EU/1/21/1571/007
EU/1/21/1571/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

abiraterone mylan 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety
abirateroni acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A HDPE LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abiraterone Mylan 1 000 mg potahované tablety
abirateroni acetatas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetatas 1 000 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety

28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
28 × 1 potahovaná tableta
30 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání.

Užijte přípravek Abiraterone Mylan alespoň dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku Abiraterone Mylan.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Těhotné ženy a ženy, které mohou být těhotné, nesmějí zacházet s přípravkem Abiraterone Mylan bez rukavic.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin, 13
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1571/009
EU/1/21/1571/010
EU/1/21/1571/011
EU/1/21/1571/012
EU/1/21/1571/013
EU/1/21/1571/014
EU/1/21/1571/015
EU/1/21/1571/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pouze krabička:
abiraterone mylan 1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Pouze krabička
2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Pouze krabička

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety
abirateroni acetat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety Abiraterone Mylan 1 000 mg potahované tablety abirateroni acetatas

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Abiraterone Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Abiraterone Mylan užívat
3. Jak se Abiraterone Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Abiraterone Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Abiraterone Mylan a k čemu se používá

Abiraterone Mylan obsahuje léčivou látku zvanou abirateron-acetát. Užívá se k léčbě rakoviny prostaty u dospělých mužů, která se rozšířila do dalších částí těla. Abiraterone Mylan brání Vašemu tělu produkovat testosteron; to může zpomalit růst zhoubného nádoru prostaty.

Pokud je přípravek Abiraterone Mylan předepsán na časně stadium nemoci, které stále odpovídá na hormonální léčbu, používá se spolu s léčbou, která snižuje testosteron (androgen-deprivační léčba).

Užíváte-li tento léčivý přípravek, lékař Vám také předepíše další léčivý přípravek nazývaný prednison nebo prednisolon. To snižuje riziko vysokého krevního tlaku, zadržování tekutin v těle (retence tekutin) nebo nízkých hladin chemické látky známé jako draslík v krvi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Abiraterone Mylan užívat

Neužívejte přípravek Abiraterone Mylan

- Jestliže jste alergický na abirateron-acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Pokud jste žena, zejména pokud jste těhotná. Abiraterone Mylan je určen pouze pro použití u mužů.
- Máte-li závažnou poruchu funkce jater.
- V kombinaci s Ra-223 (který se používá k léčbě rakoviny prostaty).

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Nejste-li si jistý, poraďte se před užíváním tohoto přípravku s lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem:

- pokud máte problémy s játry;
- pokud Vám bylo sděleno, že máte vysoký krevní tlak nebo srdeční selhání nebo nízkou hladinu draslíku v krvi (nízká hladina draslíku v krvi může zvýšit riziko poruchy srdečního rytmu);
- pokud máte jiné problémy se srdcem nebo cévami;
- pokud máte nepravidelný nebo rychlý srdeční tep;
- pokud jste dušný;
- pokud se Vám rychle zvýšila tělesná hmotnost;
- otékají-li Vám chodidla, kotníky nebo dolní končetiny;
- pokud jste dříve na rakovinu prostaty užíval léčivý přípravek zvaný ketokonazol;
- o potřebě užívat tento léčivý přípravek s prednisonem nebo prednisolonem;
- o možných účincích na kosti;
- pokud máte vysokou hladinu cukru v krvi.

Informujte svého lékaře, pokud Vám bylo sděleno, že máte jakékoli srdeční nebo cévní onemocnění, včetně potíží se srdečním rytmem (arytmie) nebo užíváte přípravky k léčbě těchto onemocnění.

Informujte svého lékaře, pokud Vám zežloutla kůže nebo oči, ztmavla moč, máte silný pocit na zvracení nebo zvracíte, protože to může být známkou nebo příznakem problémů s játry. Vzácně se může objevit selhání jaterních funkcí (nazývané akutní selhání jater), což může vést k úmrtí.

Může se vyskytnout pokles počtu červených krvinek, snížení sexuální touhy (libida), svalová slabost a/nebo bolest svalů.

Přípravek Abiraterone Mylan se nesmí užívat v kombinaci s Ra-223 z důvodu možného zvýšení rizika kostních zlomenin nebo úmrtí.

Jestliže po léčbě přípravkem Abiraterone Mylan a prednisonem/prednisolonem plánujete používat Ra-223, musíte počkat 5 dní, než léčbu Ra-223 zahájíte.

Pokud si nejste jistý, zda se Vás něco z výše uvedeného týká, poraďte se před užíváním tohoto léčivého přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kontroly krve

Abiraterone Mylan může mít vliv na játra, ale nemusejí se objevit žádné příznaky. Užíváte-li tento léčivý přípravek, bude Vám lékař pravidelně kontrolovat krev a sledovat účinky na Vaše játra.

Děti a dospívající

Tento přípravek není určen k používání u dětí a dospívajících. Pokud by nedopatřením došlo ke spolknutí přípravku Abiraterone Mylan dítětem nebo dospívajícím, okamžitě vyhledejte nemocniční zařízení a vezměte s sebou příbalovou informaci, abyste ji ukázal na pohotovosti lékaři.

Další léčivé přípravky a Abiraterone Mylan

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem před užíváním jakéhokoli léčivého přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval, nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože Abiraterone Mylan může zvyšovat účinek řady léčivých přípravků včetně léčivých přípravků na srdce, zklidňujících přípravků, některých přípravků k léčbě cukrovky, rostlinných přípravků (např. třezalka tečkovaná) a dalších. Lékař může chtít změnit dávkování těchto léčivých přípravků. Některé léčivé přípravky mohou také zvýšit nebo snížit účinek přípravku Abiraterone Mylan. To pak může vést k nežádoucím účinkům nebo Abiraterone Mylan nebude účinkovat tak, jak by měl.

Androgen-deprivační léčba může zvyšovat riziko poruchy srdečního rytmu. Informujte svého lékaře, pokud užíváte přípravky:

- k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol);
- o kterých je známo, že zvyšují riziko poruch srdečního rytmu [např. methadon (používaný k úlevě od bolesti a jako součást detoxikační léčby u drogových závislostí), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika (užívaná k léčbě závažných duševních onemocnění)].

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených přípravků.

Abiraterone Mylan s jídlem

- Tento léčivý přípravek se nesmí užívat s jídlem (viz bod 3 „Jak se Abiraterone Mylan užívá“).
- Užívání přípravku Abiraterone Mylan s jídlem může způsobovat nežádoucí účinky.

Těhotenství a kojení

Přípravek Abiraterone Mylan není určen k podávání ženám.

- **Tento léčivý přípravek může poškodit nenarozené dítě, pokud je užíván těhotnými ženami.**
- **Těhotné ženy nebo ženy, které by mohly být těhotné, musejí nosit rukavice, pokud potřebují zacházet s přípravkem Abiraterone Mylan nebo se ho dotýkat.**
- **Máte-li pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, použijte kondom a další účinnou metodu kontroly početí.**
- **Máte-li pohlavní styk s těhotnou ženou, použijte kondom, abyste ochránil nenarozené dítě.**

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by tento léčivý přípravek ovlivňoval Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Abiraterone Mylan obsahuje laktosu a sodík

- Tento přípravek obsahuje laktosu (druh cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Abiraterone Mylan užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká dávka se užívá

Doporučená dávka je 1 000 mg (dvě 500mg tablety nebo jedna 1 000mg tableta) jednou denně.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- Přípravek užívejte ústy.
- **Neužívejte přípravek Abiraterone Mylan s jídlem. Užívání přípravku Abiraterone Mylan s jídlem může způsobit, že se do těla vstřebá více léku, než je potřeba, což může způsobit nežádoucí účinky.**
- **Tablety přípravku Abiraterone Mylan užívejte v jedné dávce jednou denně nalačno. Přípravek Abiraterone Mylan se musí užívat alespoň dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku Abiraterone Mylan (viz bod 2 „Abiraterone Mylan s jídlem“).**
- Tablety zapijte vodou.
- **Pro 500 mg:** Tablety nelámejte.
- **Pro 1 000 mg:** Tablety lze rozdělit, aby se snáze polykaly.
- Abiraterone Mylan se užívá spolu s léčivým přípravkem nazývaným prednison nebo prednisolon. Užívejte prednison nebo prednisolon přesně dle pokynů svého lékaře.
- Během užívání přípravku Abiraterone Mylan je nutno užívat prednison nebo prednisolon každý den.

- Je možné, že z vážných zdravotních důvodů bude třeba dávku prednisonu nebo prednisolonu změnit. Lékař Vám řekne, pokud bude potřeba změnit množství užívaného prednisonu nebo prednisolonu. Nepřestávejte užívat prednison nebo prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Během užívání přípravku Abiraterone Mylan a prednisonu nebo prednisolonu Vám může lékař předepsat i jiné léčivé přípravky.

Jestliže jste užil více přípravku Abiraterone Mylan, než jste měl

Jestliže jste užil více přípravku, než jste měl, poraďte se s lékařem nebo jděte okamžitě do nemocnice.

Jestliže jste zapomněl užít přípravek Abiraterone Mylan

- Jestliže jste zapomněl užít přípravek Abiraterone Mylan nebo prednison nebo prednisolon, užijte obvyklou dávku následující den.
- Jestliže jste zapomněl užívat přípravek Abiraterone Mylan nebo prednison nebo prednisolon déle než jeden den, poraďte se okamžitě s lékařem.

Jestliže jste přestal užívat přípravek Abiraterone Mylan

Nepřestávejte užívat přípravek Abiraterone Mylan, nebo prednison nebo prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Abiraterone Mylan a okamžitě vyhledejte lékaře, pokud se objeví cokoli z dále uvedeného:

- Svalová slabost, svalové záškuby nebo bušení srdce (palpitace). Mohou to být příznaky nízké hladiny draslíku v krvi.

Další nežádoucí účinky jsou:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

Hromadění tekutiny v dolních končetinách, nízká hladina draslíku v krvi, zhoršení výsledků jaterních testů, vysoký krevní tlak, infekce močových cest, průjem.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Vysoké hladiny tuků v krvi, bolest na hrudi, nepravidelný tep (fibrilace síní), srdeční selhání, rychlý srdeční tep, závažné infekce nazývané sepse, zlomeniny kostí, poruchy trávení, krev v moči, vyrážka.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

Problémy s nadledvinami (spojeno s problémy se solí a vodou), abnormální srdeční tep (arytmie), svalová slabost a/nebo bolest svalů.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

Podráždění plic (také nazývané alergická alveolitida).

Selhání jaterních funkcí (také nazývané akutní selhání jater).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

Srdeční příhoda (infarkt), změny na EKG – elektrokardiogramu (prodloužení QT intervalu) a závažné alergické reakce s obtížným polykáním nebo dýcháním, otokem obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla nebo svědivou vyrážkou.

U mužů léčených kvůli nádoru prostaty se může vyskytnout úbytek kostní hmoty. Abiraterone Mylan v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem může úbytek kostní hmoty zvýšit.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Abiraterone Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Abiraterone Mylan obsahuje

Léčivou látkou je abirateroni acetat. Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg nebo 1 000 mg.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: sodná sůl kroskarmelosy (E 468), natrium-lauryl-sulfát, povidon, mikrokrystalická celulóza (E 460), monohydrát laktózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551) a magnesium-stearát (E470b).

Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521) a mastek (E 553b). Tablety o síle 500 mg navíc obsahují červený oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172).

Viz bod 2 „Abiraterone Mylan obsahuje laktosu a sodík“.

Jak Abiraterone Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Abiraterone Mylan 500 mg potahované tablety jsou hnědé oválné (19 mm dlouhé × 10 mm široké), s vyraženým nápisem „500“ na jedné straně a jsou dostupné v blistrech, které obsahují 56, 60 tablet, a v jednodávkových perforovaných blistrech, které obsahují 56 × 1, 60 × 1 tabletu.

Abiraterone Mylan 1 000 mg potahované tablety jsou bílé až téměř bílé, oválné (23 mm dlouhé × 11 mm široké), s půlicí rýhou na jedné straně a hladké na druhé straně, které jsou dostupné v lahvičkách obsahujících 28 nebo 30 tablet a také v blistrech, které obsahují 28, 30 tablet, a v jednodávkových perforovaných blistrech, které obsahují 28 × 1, 30 × 1 tabletu. Lahvička také obsahuje nádobku absorbující kyslík. Nádobku absorbující kyslík nepolykejte, protože to může uškodit Vašemu zdraví.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Výrobce

Remedica Ltd.
Aharnon Street
Limassol Industrial Estate
3056 Limassol
Kypr

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S.
Tél: +33 4 37 25 75 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.