

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati, mis vastab 446 mg abirateroonile.

### Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg abirateroonatsetaati, mis vastab 893 mg abirateroonile.

### Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

### Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 500 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 68 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

### Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 1000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 136 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

### Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruun ovaalne tablett, pikkus 19 mm ja laius 10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „500“.

### Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kuni valkjase õhukese polümeerikattega tablett, pikkus 23 mm ja laius 11 mm, ühel küljel on poolitusjoon ja teine külg on sile. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Abiraterone Mylan on näidustatud koos prednisooni või prednisolooniga:

- esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kes on peale ebaõnnestunud androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või väheste sümptomitega, ning kellel keemiaravi ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on progresseerunud dotsetakseelil põhineva keemiaravi ajal või järgselt.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit võib määrata vastava ettevalmistusega tervishoiutöötaja.

### Annustamine

Soovitav annus on 1000 mg (kaks 500 mg tabletti või üks 1000 mg tablett) ühekordse ööpäevase annusena, mida ei tohi võtta koos toiduga (vt allpool lõik „Manustamisviis“). Tablettide võtmine koos toiduga suurendab abiraterooni süsteemset saadavust (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

### *Prednisooni või prednisolooni annustamine*

Metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi (*metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) raviks kasutatakse Abiraterone Mylan'it koos 5 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (*metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) raviks kasutatakse Abiraterone Mylan'it koos 10 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kirurgiliselt kastreerimata patsientidel tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) analoogiga.

### Jälgimissoovitused

Seerumi transaminaase tuleb kontrollida enne ravi alustamist, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Igakuiselt tuleb jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust ja vedelikupeetust. Kuid patsiente, kellel on suurem risk südame paispuudulikkuse tekkeks, tuleb jälgida ravi esimese kolme kuu jooksul iga 2 nädala tagant ja seejärel iga kuu (vt lõik 4.4).

Olemasoleva hüpokaleemiaga patsientidel või neil patsientidel, kellel tekib hüpokaleemia ravi ajal Abiraterone Mylan'iga, tuleb kaaluda patsientide kaaliumisisalduse hoidmist väärtusel  $\geq 4,0$  mM. Patsientidel, kellel tekib  $\geq 3$ . astme toksilisus, sealhulgas hüpertensioon, hüpokaleemia, tursed ja muu mittemineralokortikoidne toksilisus, tuleb ravi peatada ja alustada sobiva raviga. Ravi Abiraterone Mylan'iga ei tohi uuesti alustada enne, kui toksilisuse sümptomid on vähenenud 1. astmeni või algtasemeni.

Kui Abiraterone Mylan'i, prednisooni või prednisolooni ööpäevane annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmisel päeval tavapärase ööpäevase annusega.

### *Hepatotoksilisus*

Patsientidel, kellel ravi ajal ilmneb hepatotoksilisusalaniini aminotransferaasi (ALAT) tõus või aspartaataminotransferaasi (ASAT) tõus rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN), tuleb ravi kohe katkestada (vt lõik 4.4). Pärast maksafunktsiooni testide tulemuste normaliseerumist võib ravi uuesti alustada vähendatud annusega 500 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle ravi uuesti alustati, tuleb seerumi transaminaaside aktiivsust määrata vähemalt iga kahe nädala järel esimese kolme kuu jooksul ning seejärel kord kuus. Kui hepatotoksilisus ilmneb vähendatud 500 mg annuse kasutamisel uuesti, tuleb ravi lõpetada.

Kui patsientidel tekib mingil hetkel ravi ajal raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT aktiivsuse tõus rohkem kui 20 korda üle ULN), tuleb ravi lõpetada ja patsiente ei tohi selle preparaadiga enam ravida.

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientide annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

### *Maksakahjustus*

Kerge olemasoleva maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass A) ei ole annust vaja kohandada.

On näidatud, et mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klass B) suurendab pärast abirateroonatsetaadi ühekordse 1000 mg suukaudse annuse manustamist süsteemset saadavust ligikaudu neli korda (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi mitmekordsete annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass B või C). Annust ei ole võimalik hinnanguliselt kohandada. Abiraterone Mylan'i

kasutamist mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb hoolega kaaluda ja ravist saadav kasu peab selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi Abiraterone Mylan'it kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed*

Puudub Abiraterone Mylan'i asjakohane kasutus lastel.

#### Manustamisviis

Abiraterone Mylan'it manustatakse suu kaudu.

Tablett (tabletid) tuleb võtta ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. Abiraterone Mylan'it tuleb võtta vähemalt kaks tundi pärast söömist ja pärast tablettide võtmist ei tohi vähemalt tund aega süüa. 500 mg tablett (tabletid) tuleb alla neelata tervelt koos veega.

Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tablette võib allaneelamise hõlbustamiseks poolitada. 1000 mg tablett (tabletid) tuleb alla neelata koos veega.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Naised, kes on või võivad olla rasedad (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustus [Child-Pugh klass C (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- Abiraterone Mylan'i ja prednisooni või prednisolooni ja Ra-223 kombinatsioon on vastunäidustatud.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Mineralokortikoidide liiast tingitud hüpertensioon, hüpokaleemia, vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Abiraterone Mylan võib põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust (vt lõik 4.8) CYP17 inhibeerimisest tuleneva mineralokortikoidide sisalduse suurenemise tõttu (vt lõik 5.1). Kortikosteroidi samaaegne manustamine pärsib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) mõju, mille tulemuseks on nende kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme vähenemine. Ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravis, kelle foonhaigusi võivad raskendada vererõhu tõus, hüpokaleemia (st südameglükosiide saavad patsiendid) või vedelikupeetus (st südamepuudulikkusega, raske või ebastabiilse stenokardiaga, äsja müokardiinfarkti või ventrikulaarset arütmiaat põdenud ning raske neerukahjustusega patsiendid).

Abiraterone Mylan'it tuleb kardiovaskulaarse haiguse anamneesiga patsientidel kasutada ettevaatlikult. Abiraterooniga läbi viidud III faasi uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli ravile allumatu hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või New Yorgi südameassotsiatsiooni (NYHA) III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtus < 50%. Uuringutest 3011 ja 302 jäeti välja atriaalse fibrillatsiooni või muud ravi vajava südame arütmiaaga patsiendid. Ravimi ohutus patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusmaht (LVEF) on < 50% või kellel on NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni järgi III või IV astme südamepuudulikkus (uuringus 301) või NYHA II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringutes 3011 ja 302), ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Enne ravi südame paispuudulikkuse suure riskiga (nt südamepuudulikkus anamneesis, ravile allumatu hüpertensioon või südameprobleemid, nagu isheemiline südamehaigus) patsientidel, tuleb kaaluda võimalust läbi viia südamefunktsiooni hindamine (nt ehokardiogramm). Enne ravi Abiraterone Mylan'iga tuleb korrigeerida südamepuudulikkus ja optimeerida südamefunktsioon. Korrigeerida ja kontrollida tuleb hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. Ravi ajal tuleb ravi esimese 3 kuu jooksul iga 2 nädala tagant ja hiljem kord kuus, jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust, vedelikupeetust (kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed), samuti ka teisi südame paispuudulikkuse nähte ja sümptomeid. Kõrvalekalded tuleb korrigeerida. Patsientidel, kellel abiraterooni raviga seoses tekib hüpokaleemia, on täheldatud QT-intervalli pikenedamist. Südamefunktsiooni tuleb kontrollida

nagu kliiniliselt vajalik, määrata asjakohane ravi ja kliiniliselt olulise südamefunktsiooni halvenemise korral kaaluda selle ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

#### Hepatotoksilisus ja maksakahjustus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärset tõusu, mis viis ravimi annuse muutmiseni või selle kasutamise lõpetamiseni (vt lõik 4.8). Seerumi transaminaaside aktiivsust tuleb määrata enne ravi alustamist, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Kui kliinilised sümptomid või nähud viitavad hepatotoksilisuse tekkimisele, tuleb kohe määrata seerumi transaminaaside aktiivsus. Kui mingil hetkel tõuseb ALAT või ASAT üle 5-kordse ULN, tuleb ravi kohe katkestada ja maksafunktsiooni hoolikalt jälgida. Ravimi kasutamist võib uuesti alustada ainult pärast patsiendi maksafunktsiooni näitajate normaliseerumist ja vähendatud annusega (vt lõik 4.2).

Kui patsientidel tekib mingil hetkel ravi ajal raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT tõus üle 20-kordse ULN), tuleb ravi lõpetada ja patsiente ei tohi selle ravimiga enam ravida.

Kliinilistest uuringutest jäeti välja aktiivse või sümptomaatilise viirushepatiidiga patsiendid; seega puuduvad andmed, mis toetaksid abiraterooni kasutamist sellistel patsientidel.

Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi mitmekordsete annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass B või C). Abiraterone Mylan'i kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravist saadav kasu selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi Abiraterone Mylan'it kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Turuletulekujärgselt on harva teatatud ägedast maksapuudulikkusest ja fulminantsest hepatiidist, mis mõnel korral on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

#### Kortikosteroidide kasutamise lõpetamine ja tegelemine stressisituatsioonidega

Kui patsient lõpetab prednisooni või prednisolooni kasutamise, tuleb olla ettevaatlik. Patsienti soovitatatakse jälgida neerupealiste koore puudulikkuse suhtes. Kui pärast kortikosteroidide kasutamise lõpetamist jätkatakse preparaadi Abiraterone Mylan kasutamist, tuleb patsiente jälgida mineralokortikoidide liiast tingitud sümptomite suhtes (vt teave eespool).

Patsientidele, kes kasutavad prednisooni või prednisolooni, kuid puutuvad kokku tavatu stressiga, võivad enne stressisituatsiooni, selle ajal ja pärast seda olla näidustatud suuremad kortikosteroidide annused.

#### Luutihedus

Metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga meestel võib väheneda luutihedus. Abiraterone Mylan'i kasutamine koos glükokortikoididega võib seda toimet tugevdada.

#### Eelnev ketokonasooli kasutamine

Ravivastus võib olla nõrgem patsientidel, kelle eesnäärmevähki on eelnevalt ravitud ketokonasooliga.

#### Hüperglükeemia

Glükokortikoidide kasutamine võib suurendada hüperglükeemiat, mistõttu suhkurtõvega patsientidel tuleb sageli mõõta veresuhkrut.

#### Hüpoglükeemia

Abirateroonatsetaadi pluss prednisooni/prednisolooni manustamisel olemasoleva diabeediga patsientidele, kes said pioglitasoni või repagliniidi on teatatud hüpoglükeemia juhtudest (vt lõik 4.5); seetõttu tuleb diabeediga patsientidel jälgida veresuhkru taset.

#### Kasutamine koos keemiaraviga

Abirateroonatsetaadi ohutus ja efektiivsus samaaegsel kasutamisel koos tsütotoksilise keemiaraviga ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

### Võimalikud riskid

Metastaatilise eesnäärmevähiga meestel (sh Abiraterone Mylan'iga ravi saavatel) võivad tekkida aneemia ja seksuaalfunktsiooni häired.

### Toime skeletilihastele

On esinenud juhtumeid, kus abirateroonatsetaadiga ravimisel on tekkinud müopaatia ja rabdomüolüüs. Enamik nendest juhtudest tekkis esimesel 6 ravikuul ja möödus ravi lõpetamisel abirateroonatsetaadiga. Patsientide puhul, kellel samal ajal kasutatakse ravimpreparaate, mis on seotud müopaatia või rabdomüolüüsiga, tuleb olla ettevaatlik.

### Koostoimed teiste ravimitega

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist, v.a juhul, kui puudub terapeutiline alternatiiv, sest esineb risk abiraterooni ekspositsiooni vähenemiseks (vt lõik 4.5).

### Abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni ning Ra-223 kombinatsioon

Ravi abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni ning Ra-223 kombinatsiooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest põhjustab suurenenud luumurru riski ja kalduvust suuremale suremusele asümptomaatilistel või kergete sümptomitega eesnäärmevähiga patsientidel, nagu on täheldatud kliinilistes uuringutes.

Soovitav on mitte alustada järgnevat ravi Ra-223-ga vähemalt 5 päeva jooksul pärast Abiraterone Mylan'i ja prednisooni/prednisolooni kombinatsiooni viimast manustamist.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Toidu mõju abirateroonile

Manustamine koos toiduga suurendab märkimisväärselt abiraterooni imendumist. Ravimi tõhusust ja ohutust manustamisel koos toiduga ei ole kindaks tehtud, mistõttu seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Koostoimed teiste ravimitega

#### *Teiste ravimite võime mõjutada abiraterooni ekspositsiooni*

Kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus, milles terved vabatahtlikud said eelravi tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga, mida manustati 600 mg päevas 6 päeva jooksul ja millele järgnes 1000 mg abirateroonatsetaadi üksikannus, täheldati abiraterooni keskmise plasma AUC<sub>∞</sub> 55% vähenemist.

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal, naistepuna ehk *Hypericum perforatum*) manustamist, v.a juhul, kui puuduvad teised terapeutilised alternatiivid.

Teises kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli koosmanustamisel kliiniliselt olulist toimet abiraterooni farmakokineetikale.

#### *Võime mõjutada teiste ravimite ekspositsioone*

Abirateroon on maksa ravimeid metaboliseerivate ensüümide CYP2D6 ja CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus hinnati abirateroonatsetaadi (koos prednisooniga) toimet ensüümi CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani ühekordsele annusele, suurenes dekstrometorfaani süsteemne ekspositsioon (AUC) ligikaudu 2,9 korda. Dekstrorfaani (dekstrometorfaani aktiivse metaboliidi) AUC<sub>24</sub> suurenes ligikaudu 33%.

Ettevaatlik tuleb olla manustamisel koos ravimitega, mis aktiveerivad või mida metaboliseeritakse ensüümi CYP2D6 vahendusel, eelkõige siis, kui sellistel ravimitel on kitsas terapeutiline indeks. Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite puhul tuleb kaaluda annuse vähendamist. CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite hulka kuuluvad näiteks metoprolool, propranolool, desipramiin, venlafaksiin, haloperidool, risperidoon, propafenoon, flekainiid, kodeiin, oksükodoon ja tramadool (viimased kolm ravimpreparaati vajavad ensüümi CYP2D6, et moodustada aktiivseid analgeetilise toimega metaboliite).

CYP2C8 ravimitevahelise koostoime uuringus tervetel osalejatel suurenes pioglitasoni AUC 46% ja pioglitasoni aktiivsete metaboliitide M-III ja M-IV AUC vähenes 10%, kui pioglitasoni manustati koos abirateroonatsetaadi 1000 mg üksikannusega. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente jälgida kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C8 substraadiga seotud mürgistusnähtude suhtes. CYP2C8 kaudu metaboliseeritavate ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks pioglitason ja repagliniid (vt lõik 4.4).

*In vitro* on näidatud, et peamised metaboliidid abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat inhibeerivad hepaatilist ülesvõtu transporterit OATP1B1 ja selle tulemusena võib suurene da OATP1B1 abil eritavate ravimpreparaatide kontsentratsioon. Kliinilised andmed transporteril põhineva interaktsiooni kinnitamiseks puuduvad.

#### *Kasutamine koos QT-intervalli pikendavate ravimitega*

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb olla ettevaatlik, kui Abiraterone Mylan'it manustatakse koos ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli või võivad põhjustada *torsades de pointes*'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, mofifloksatsiin, antipsühhootikumid jne.

#### *Kasutamine koos spironolaktooniga*

Spironolaktoon seondub androgeeni retseptoriga ja võib suurendada prostata spetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust. Kasutamine koos Abiraterone Mylan'iga ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Puuduvad andmed abiraterooni kasutamise kohta raseduse ajal. Viljakas eas naised ei tohi seda ravimit kasutada.

### Meeste ja naiste kontratseptsioon

Ei ole teada, kas abirateroon või selle metaboliidid erituvad spermaga. Kui patsient on seksuaalvahekorras raseda naisega, peab ta kasutama kondoomi. Kui patsient on seksuaalvahekorras fertiilses eas naisega, tuleb koos teise tõhusa rasestumisvastase meetodiga kasutada ka kondoomi. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

### Rasedus

Abiraterone Mylan ei ole mõeldud kasutamiseks naistel ja on vastunäidustatud naistele, kes on või võivad olla rasedad (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

### Imetamine

Abiraterone Mylan ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

## Fertiilsus

Abirateroonatsetaat mõjutas isas- ja emasrottide viljakust, kuid need toimed olid täielikult pöörduvad (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Abiraterone Mylan ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Abirateroonatsetaadi kombineeritud III faasi uuringutes esinenud kõrvaltoimete analüüsist selgus, et kõrvaltoimed, mida täheldati  $\geq 10\%$  patsientidest, olid perifeerne turse, hüpokaleemia, hüpertensioon, kuseteede infektsioon ningalaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus. Muude oluliste kõrvaltoimete hulka kuuluvad südamehäired, hepatotoksilisus, luumurrud ja allergiline alveoliit.

Abirateroon võib oma toimemehhanismi farmakodünaamika tõttu põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. III faasi uuringutes täheldati oodatavaid mineralokortikoidseid kõrvaltoimeid sagedamini patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes patsientidega, kes said platseebot: vastavalt hüpokaleemia 18% vs. 8%, hüpertensioon 22% vs. 16% ja vedelikupeetus (perifeerne turse) 23% vs. 17%. Patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, ja patsientidel, kes said raviks platseebot, täheldati kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpokaleemiat vastavalt 6%-l versus 1%-l, CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpertensiooni täheldati vastavalt 7%-l versus 5%-l ning 3. ja 4. astme vedelikupeetust (perifeerseid turseid) täheldati vastavalt 1%-l versus 1%-l. Mineralokortikoidseid toimeid sai üldiselt edukalt ravida. Kortikosteroidide samaaegne kasutamine vähendab nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Uuringutes patsientidel, kellel oli metastaatiline kaugelearenenud eesnäärmevähk ja kes kasutasid LHRH analoogi või keda oli ravitud orhidektoomiaga, manustati abiraterooni annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikeses annuses prednisooni või prednisolooniga (sõltuvalt näidustusest kas 5 või 10 mg ööpäevas).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduse alusel. Esinemissageduse kategooria on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime ja esinemissagedus</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	väga sage: kuseteede infektsioon sage: sepsis
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	teadmata: anafülaktilised reaktsioonid
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	aeg-ajalt: neerupealiste puudulikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	väga sage: hüpokaleemia sage: hüpertriglytserideemia



<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime ja esinemissagedus</b>
<b>Südame häired</b>	sage: südamepuudulikkus*, stenokardia, kodade fibrillatsioon, tahhükardia aeg-ajalt: muud arütmiaid teadmata: müokardiinfarkt, QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
<b>Vaskulaarsed häired</b>	väga sage: hüpertensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	harv: allergiline alveoliit <sup>a</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	väga sage: kõhulahtisus sage: düspepsia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	väga sage:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus <sup>b</sup> harv: fulminantne hepatiit, äge maksapuudulikkus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	sage: lööve
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	aeg-ajalt: müopaatia, rabdomüolüüs
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	sage: hematuuria
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	väga sage: perifeerne turse
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	sage: luumurrud**

\* Südamepuudulikkus sisaldab ka südame paispuudulikkust, vasaku vatsakese funktsioonihäiret ja väljutusmahu langust

\*\* Luumurdude hulka kuuluvad osteoporoos ja kõik luumurrud, välja arvatud patoloogilised murrud

<sup>a</sup> Spontaansed teated turuletulekujärgsest kogemusest

<sup>b</sup> Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus hõlmab ALAT tõusu, ASAT tõusu ja maksafunktsiooni kõrvalekaldeid.

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati järgnevaid CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. astme kõrvaltoimeid: hüpokaleemia 5%; kuseteede infektsioon 2%;alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus 4%; hüpertensioon 6%; luumurrud 2%; perifeerne turse, südamepuudulikkus ja kodade fibrillatsioon – kõiki 1%. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. astme hüpertriglütserideemia ja stenokardia tekkis < 1%-l patsientidest. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 4. astme kuseteede infektsioone,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõusu ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõusu, hüpokaleemiat, südamepuudulikkust, kodade fibrillatsiooni ja luumurde esines < 1%-l patsientidest.

Hüpertensiooni ja hüpokaleemiat täheldati suurema esinemissagedusega hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011). Hüpertensioonist teatati 36,7%-l patsientidest hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011) võrreldes 11,8% ja 20,2%-ga vastavalt uuringutes 301 ja 302. Hüpokaleemiat täheldati 20,4% patsientidest hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011) võrreldes 19,2% ja 14,9%-ga vastavalt uuringutes 301 ja 302.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus oli kõrgem nendes patsientide alarühmades, kus ravieelne sooritusvõime staatus oli ECOG2 aste, samuti eakatel patsientidel (≥ 75-aastastel).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed*

Kolmest III faasi uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravile allumatu hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või NYHA III või IV klassi

südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtus < 50%. Kõik patsiendid, kes uuringusse võeti (nii toimeainet kui ka platseebot saanud patsiendid), said samal ajal antiandrogeenset ravi, valdavalt koos LHRH analoogidega, mida on seostatud suhkurtõve, müokardiinfarkti, ajuinsuldi ja südame äkksurmaga. Kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete sagedus III faasi uuringutes oli abirateroonatsetaati võtvatel patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega järgmine: atriaalne fibrillatsioon 2,6% vs. 2,0%, tahhükardia 1,9% vs. 1,0%, stenokardia 1,7% vs. 0,8%, südamepuudulikkus 0,7% vs. 0,2% ja arütmia 0,7% vs. 0,5%.

### *Hepatotoksilisus*

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel on täheldatud hepatotoksilisust koos ALAT, ASAT tõusu ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisega. III faasi kliiniliste uuringute lõikes täheldati 3. ja 4. astme hepatotoksilisust (nt ALAT või ASAT tõus > 5-kordse normi ülemise piiri või bilirubiini tõus > 1,5-kordse normi ülemise piiri) ligikaudu 6%-l patsientidest, kes said abirateroonatsetaati ja tavaliselt esines see esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Uuringus 3011 täheldati 3. või 4. astme hepatotoksilisust 8,4%-l abiraterooniga ravitud patsientidest. Kümme abiraterooniga ravitud patsienti katkestasid ravi hepatotoksilisuse tõttu: neist kahel oli 2. astme hepatotoksilisus, kuuel 3. astme hepatotoksilisus ja kahel 4. astme hepatotoksilisus. Uuringus 3011 ei surnud hepatotoksilisuse tagajärjel ükski patsient. III faasi kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle ALAT või ASAT olid juba algselt kõrged, suurem tõenäosus maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemiseks. Kui täheldati ALAT või ASAT tõusu > 5-kordse normi ülemise piiri või bilirubiini tõusu > 3-kordse normi ülemise piiri, katkestati või lõpetati abirateroonatsetaadi kasutamine. Märkimisväärset maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemist esines kahel korral (vt lõik 4.4). Neil kahel patsiendil, kelle maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside algväärtused olid normis, esines ALAT või ASAT aktiivsuse tõus enam kui 15- kuni 40-korda üle normi ülemise piiri ja bilirubiini tõus enam kui 2 kuni 6 korda normi ülemise piiri. Ravi lõpetamisel normaliseerusid mõlema patsiendi maksafunktsiooni testide tulemused. Ühel patsiendil alustati ravimi kasutamist uuesti maksafunktsiooni näitajate edaspidise suurenemiseta. Uuringus 302 täheldati 3. või 4. astme ALAT või ASAT tõusu 35-l (6,5%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsiendil. Aminotransferaaside tõus lahenes kõigil patsientidel peale 3 (2 uute maksa hulgemetastaasidega ja 1 ASAT tõusuga ligikaudu 3 nädalat pärast viimast abirateroonatsetaadi annust). III faasi kliinilistes uuringutes teatati ravi katkestamisest ALAT ja ASAT tõusu või maksafunktsiooni kõrvalekallete tõttu 1,1%-l abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest ning 0,6%-l platseeboga ravitud patsientidest. Surmajuhtudest hepatotoksiliste sündmuste tõttu ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes vähendati hepatotoksilisuse riski, jättes välja patsiendid, kellel oli uuringu alguses hepatiit või olulised kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides. Uuringust 3011 jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT ja ASAT olid > 2,5 korda üle normi ülemise piiri, bilirubiin > 1,5 korda üle normi ülemise piiri ja patsiendid, kellel oli aktiivne või väljendunud sümptomitega viirushepatiit või krooniline maksahaigus, astsiit või mõni maksafunktsiooni häirest tingitud sekundaarne veritsushäire. Uuringust 301 jäeti välja patsiendid, kellel maksa metastaaside puudumisel oli algtasemel ALAT ja ASAT  $\geq$  2,5 korda üle normi ülemise piiri ning maksa metastaaside olemasolul > 5 korda üle normi ülemise piiri. Uuringusse 302 ei sobinud maksa metastaasidega patsiendid ning sellest jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT ja ASAT olid  $\geq$  2,5 korda üle normi ülemise piiri. Kliinilistes uuringutes osalevate patsientide maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemisega tegeldi aktiivselt: ravi katkestati ja lubati alustada alles pärast seda, kui patsiendi maksafunktsiooni testide tulemused olid jõudnud uuesti ravieelsele tasemele (vt lõik 4.2). Patsientidele, kelle ALAT või ASAT tõusis > 20 korda üle normi ülemise piiri, ei antud enam uuesti uuringuravimit. Ravi uuesti alustamise ohutus sellistel patsientidel ei ole teada. Hepatotoksilisuse mehhanism ei ole selge.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Abiraterooni üleannustamise kogemused inimesel on piiratud. Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb ravimi manustamine katkestada ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid, sh jälgimist arütmiate, hüpokaleemia ning vedelikupeetuse nähtude ja sümptomite suhtes. Lisaks tuleb hinnata maksafunktsiooni.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, teised hormoonide antagonistid ja sarnased ained, ATC-kood: L02BX03.

#### Toimemehhanism

Abirateroonatsetaat muudetakse *in vivo* abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor. Täpsemalt inhibeerib abirateroon selektiivselt ensüümi 17 $\alpha$ -hüdroksülaas/C17,20-lüaas (CYP17). See ensüüm on ekspresseerunud ja seda vajatakse androgeenide biosünteesiks munandite, neerupealise ja eesnäärme kasvajakudedes. CYP17 katalüüsib pregnenolooni ja progesterooni konverteerimist testosterooni prekursoriteks – vastavalt dehidroepiandrosterooniks (DHEA) ja androstenediooniks 17 $\alpha$ -hüdroksülaasiooni ja C17,20 sideme lõhustamise teel. CYP17 inhibeerimine põhjustab ka mineralokortikoidide suurenenud tootmist neerupealistes (vt lõik 4.4).

Androgeenide suhtes tundlik eesnäärme kartsinoom reageerib ravile, mis vähendab androgeenide sisaldust. Androgeen-deprivatsioonravid, nagu ravi LHRH analoogidega või orhidektoomia, vähendavad androgeenide tootmist munandites, kuid ei mõjuta androgeenide tootmist neerupealistes või kasvajas. Kasutatuna koos LHRH analoogidega (või orhidektoomiaga) vähendab ravi abiraterooniga testosteroonisisaldust vereseerumis sellisel määral, et seda ei saa enam tavapäraste üldkasutatavate analüüsidega määrata.

#### Farmakodünaamilised toimed

Abirateroonatsetaat vähendab testosterooni ja teiste androgeenide sisaldust vereseerumis rohkem kui saavutatakse ainult LHRH analoogide kasutamisel või orhidektoomia rakendamisel. See on tingitud androgeenide biosünteesiks vajaliku ensüümi CYP17 selektiivsest inhibeerimisest. Eesnäärmevähiga patsientidel on biomarkeriks PSA. III faasi kliinilises uuringus patsientidel, kellel eelnev taksaanidega tehtud kemoteraapia ebaõnnestus, langes PSA tase vähemalt 50% võrra 38%-l patsientidest, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes 10%-ga platseebot saanud patsientide hulgas.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tõhusust hinnati kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus (uuringud 3011, 302 ja 301) mHSPC ja mCRPC patsientidel. Uuringusse 3011 kaasati patsiendid, kellel oli esmakordselt diagnoositud (viimase 3 kuu jooksul enne randomiseerimist) mHSPC ning kellel olid prognostilised kõrge riski tegurid. Kõrge riski prognoos defineeriti kui vähemalt 2 riskiteguri esinemine järgmisest 3-st: (1) Gleasoni skoor  $\geq$  8; (2) 3 või rohkem kollet luuskaneeringul; (3) mõõdetava vistseraalse metastaasi esinemine (välja arvatud lümfisõlmede haigus). Toimeaine harus manustati abirateroonatsetaadi annus 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikese annuse prednisooniga (5 mg üks kord ööpäevas) lisaks ADT-le (LHRH agonist või orhidektoomia), mis oli standardravi. Kontrollrühma patsiendid said ADT ja platseebot nii abirateroonatsetaadi kui ka prednisooni asemel. Uuringusse 302 kaasati dotsetakseelravi mittesaanud patsiendid samas kui uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid varem saanud dotsetakseeli. Patsiendid kasutasid LHRH analooge või neil oli teostatud orhidektoomia. Aktiivse ravi rühmas manustati abirateroonatsetaati annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikeses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas. Kontrollrühma patsiendid said platseebot koos väikeses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas.

Muutused PSA vereseerumi kontsentratsioonides ei ennusta alati kliiniliselt kasulikku toimet. Seetõttu soovitati kõigis uuringutes patsientidele uuringuravimit manustada kuni ravi katkestamise kriteeriumide täitmiseni, mis on kõigi uuringute jaoks toodud allpool.

Üheski uuringus ei olnud spironolaktooni kasutamine lubatud, sest spironolaktoon seondub androgeenireseptoriga ja võib suurendada PSA sisaldust.

### ***Uuring 3011 (esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga mHSPC patsiendid)***

Uuringus 3011 (n = 1199) oli kaasatud patsientide vanuse mediaan 67 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rassiline kuuluvus oli järgmine: kaukaasia 832 (69,4%), aasia 246 (20,5%), mustanahalised või afroameeriklased 25 (2,1%), muud 80 (6,7%), teadmata/ei ole teatatud 13 (1,1%) ning ameerika indiaanlased või alaska päritolu 3 (0,3%). 97%-l patsientidest oli ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1. Uuringust jäeti välja teadaolevate aju metastaasidega, ravimata hüpertensiooniga, olulise südamehaigusega või NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsiendid. Patsiendid, kes olid eelnevalt saanud medikamentooset, kiiritusravi või läbinud kirurgilise operatsiooni metastaatilise eesnäärmevähi tõttu, välistati uuringust; erandiks olid patsiendid kuni 3 kuud pärast ADT või 1 palliatiivse kiiritusravi seansi või kirurgilist operatsiooni metastaatilise haiguse sümptomite ravimiseks. Põhilised efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Ravieelse valuskooi mediaan, mõõdetuna valu lühiküsimustiku abil (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*), oli nii ravirühmas kui ka platseeborühmas 2,0. Lisaks peamistele kaastulemusnäitajatele hinnati ravist saadavat kasu ka ajana, mis kulus skeletisüsteemiga seotud sündmuseni (*skeletal-related event*, SRE), eesnäärmevähi järgmise ravini, keemiaravi alustamiseni, valu progressioonini ning PSA progressioonini. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, nõusoleku tagasivõtmiseni, mittevastuvõetava toksilisuse ilmnemiseni või surmani.

Radiograafiline progressioonivaba elulemus defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni radiograafilise progressioonini või surmani mis tahes põhjusel. Radiograafiliseks progressiooniks loeti progressioon luuskaneeringul (modifitseeritud PCWG2 järgi) või pehmete kudede kahjustuste progressioon KT või MRT uuringul (RECIST 1.1 alusel (RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 2 ja joonis 1).

**Tabel 2. Radiograafiline progressioonivaba elulemus – stratifitseeritud analüüs; ravikavatsuslik populatsioon (uuring PCR3011)**

	AA-P	Platseebo
Randomiseeritud isikud	597	602
Sündmus	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Tsenseeritud	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Aeg sündmuseni (kuudes)		
Mediaan (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Vahemik	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

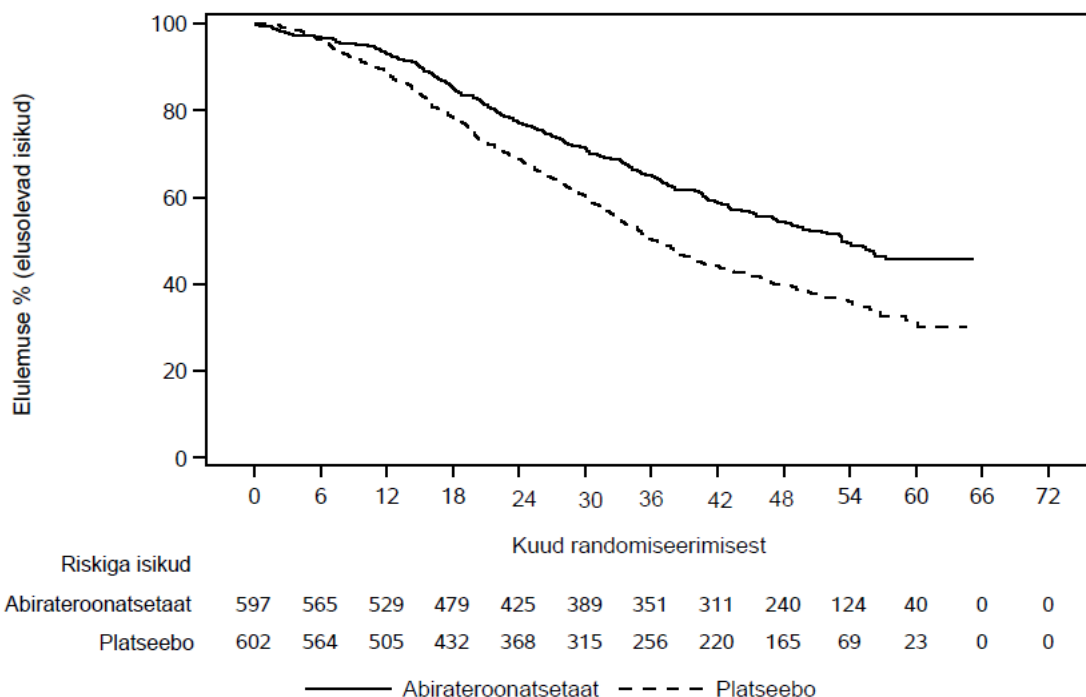
Märkus: += tsenseeritud vaatlus, NE=ei ole hinnatav. rPFS sündmuse definitsioon hõlmab radiograafilist progressiooni ja surma. AA-P= abirateroonatsetaati ja prednisooni saanud isikud.

<sup>a</sup> p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG sooritusvõime skoori (0/1 või 2) ja vistseraalse kahjustuse (esinemine või puudumine) alusel.

<sup>b</sup> Riskitiheduste suhe saadakse proportsionaalsest riskimudelist. Riskitiheduste suhe < 1 on AA-P kasuks.



**Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri diagramm; ravikavatsuslik populatsioon uuringu PCR3011 analüüsis**



Alarühma analüüsidest leiti püsivalt paremus abirateroonatsetaadi kasuks. AA-P ravitoime rPFS ja OS suhtes kõigis eelnevalt määratletud alarühmades oli läbivalt soodne ja ühtlane kogu uuringupopulatsioonis, välja arvatud ECOG skooriga 2 alarühmas, kus suundumust kasulikule toimele ei täheldatud, kuid valimi väike suurus (n=40) ei võimalda teha mingeid olulisi järeldusi.

Lisaks täheldatud üldise elulemuse ja rPFS paranemisele tõendati abirateroonatsetaadi kasulikkus võrreldes platseeboraviga kõigi prospektiivselt määratletud teiseste tulemusnäitajate puhul.

*Uuring 302 (keemiaravi varem mittesaanud patsiendid)*

Uuringusse kaasati keemiaravi varem mittesaanud patsiendid, kes olid asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ja kellele kemoterapia ei olnud veel kliiniliselt näidustatud. Kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory-Short Form*) järgi viimase 24 tunni jooksul mõõdetud tugevaima valu skoor 0...1 loeti asümptomaatiliseks ja skoor 2...3 loeti kergelt sümptomaatiliseks.

Uuringus 302 (n = 1088) oli abirateroonatsetaadi ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide mediaanne vanus 71 aastat ning platseebo ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide mediaanne vanus oli 70 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest kuulus valgesse rassi 520 (95,4%), musta rassi 15 (2,8%), Aasia rassi 4 (0,7%) ja muusse rassi 6 (1,1%) patsienti. Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) järgi oli sooritusstaatus 76%-l patsientidest 0 ja 24%-l patsientidest 1 mõlemas ravirühmas. Viiekümnel protsendil patsientidest esinesid ainult luumetastaasid, lisaks esinesid 31%-l patsientidest luude ja pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid ja 19%-l patsientidest esinesid ainult pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid. Vistseraalsete metastaasidega patsiente uuringusse ei kaasatud. Efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Kaastulemusnäitajate kõrval kasutati ravi kasulikkuse hindamiseks ka aega kuni opiaatide kasutamiseni vähi põhjustatud valu tõttu, aega kuni tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni, aega kuni ECOG staatuse halvenemiseni  $\geq 1$  punkti võrra ja aega kuni PSA progresseerumiseni eesnäärmevähi 2. töörühma (*Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2) kriteeriumide alusel.

Uuringuravi katkestati selge kliinilise progresseerumise korral. Samuti võidi ravi katkestada kinnitatud radioloogilise progresseerumise korral uurija äranägemisel.

Progressioonivaba elulemuse radiograafiliseks hindamiseks (*radiographic progression free survival*, rPFS) kasutati järjestikust kuvamist PCWG2 kriteeriumide (luukahjustuste jaoks) ja modifitseeritud vastuse hindamise kriteeriumide järgi soliidtuumorite korral (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (pehmete kudede kahjustuste jaoks). rPFSi analüüs kasutas tsentraalselt ülevaadatud progressiooni radiograafilist hindamist.

Plaanitud rPFSi analüüsis oli 401 sündmust, 150-l (28%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest ja 251-l (46%) platseeboga ravitud patsientidest olid radiograafilised tõendid progresseerumise kohta või nad surid. Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 4 ja joonis 3).

**Tabel 4. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga**

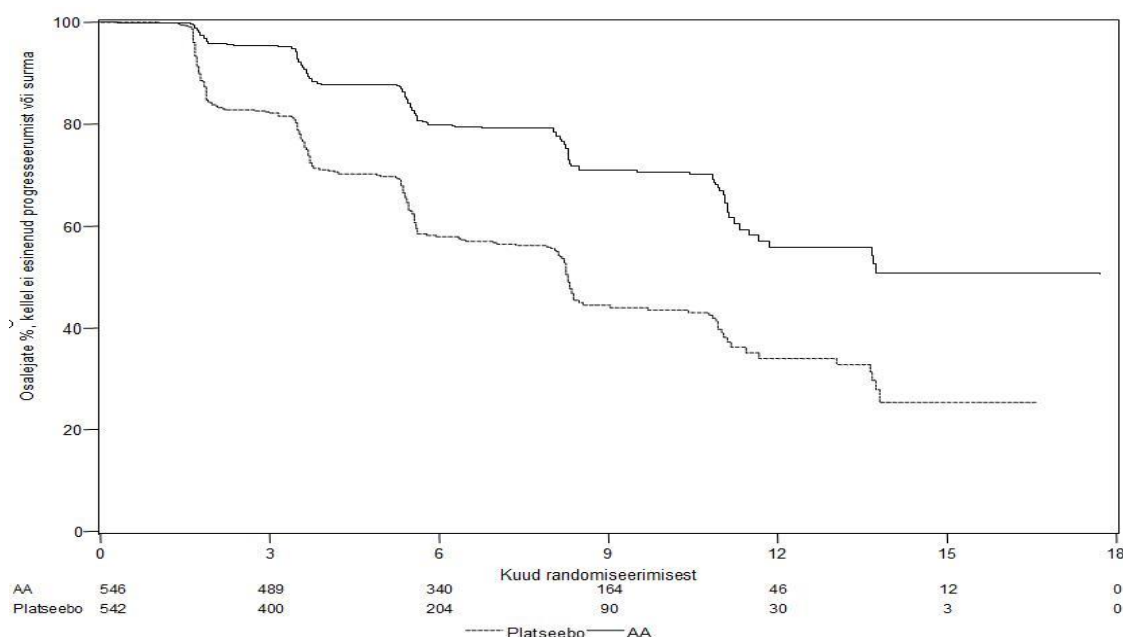
	Abirateroonatsetaat (N = 546)	Platseebo (N = 542)
<b>Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS)</b>		
Progresseerumine või surm	150 (28%)	251 (46%)
rPFS-i mediaan kuudes (95% CI)	Ei saavutatud (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-väärtus*	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ei ole hinnatud

\* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

\*\* Riskitiheduste suhe < 1 eelistab abirateroonatsetaati.

**Joonis 3. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga**



AA = abirateroonatsetaat

Üldise elulemuse (OS) teise vahepealse analüüsi ajal jätkati osalejate andmete kogumist. rPFS'i uurijapoolne radiograafiline ülevaatamine, mis sooritati tundlikkuse järelanalüüsina, on esitatud tabelis 5 ja joonisel 4.

Kuuesaja seitsmel (607) osalejal esines radiograafiline progresseerumine või nad surid: 271 (50%) abirateroonatsetaadirühmas ja 336 (62%) platseeborühmas. Ravi abirateroonatsetaadiga vähendas radiograafilise progresseerumise või surma riski 47% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,530; 95% UI: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). rPFS-i mediaan oli 16,5 kuud abirateroonatsetaadirühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

**Tabel 5. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)**

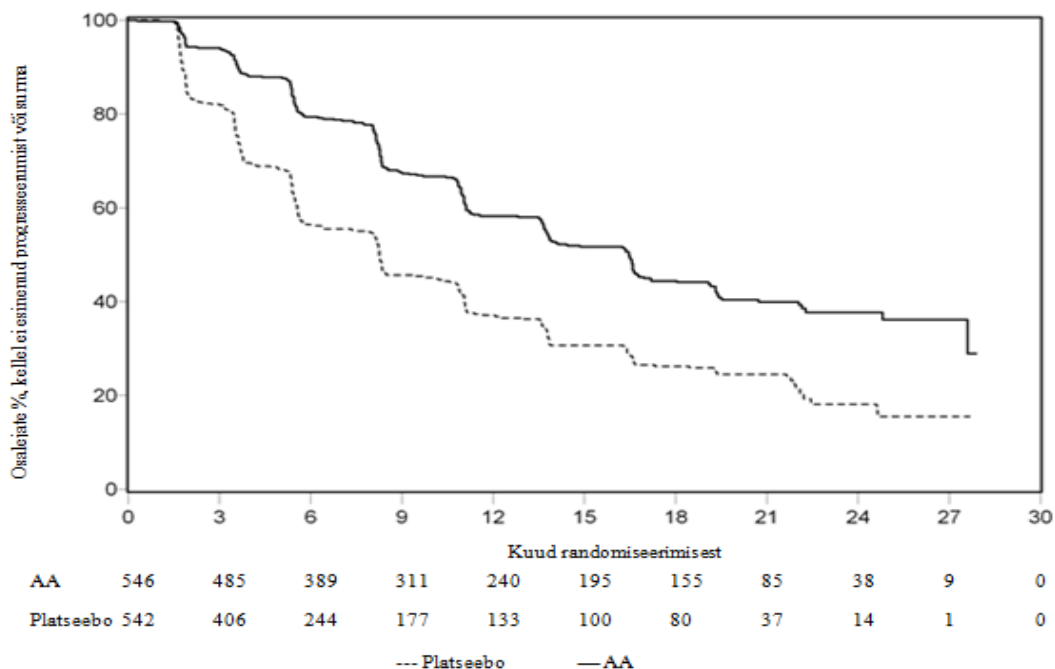
	<b>Abirateroonatsetaat (N = 546)</b>	<b>Platseebo (N = 542)</b>
<b>Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS)</b>		
Progresseerumine või surm	271 (50%)	336 (62%)
rPFS-i mediaan kuudes	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-väärtus*		< 0,0001
Riskitiheduste suhe** (95% UI)		0,530 (0,451; 0,623)

\* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

\*\* Riskitiheduste suhe < 1 eelistab abirateroonatsetaati.



**Joonis 4. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)**



AA = abirateroonatsetaat

Üldise elulemuse plaanitud vaheanalüüs viidi läbi pärast 333 surmajuhu esinemist. Uuring viidi läbi mitte-pimemeetodil, võttes aluseks täheldatud kliinilise kasulikkuse ulatuse. Platseeborühma patsientidele pakuti võimalust saada ravi abirateroonatsetaadiga. Üldine elulemus oli pikem abirateroonatsetaati saanud patsientidel kui platseeborühma patsientidel koos 25%-lise surma riski vähenemisega (riskitiheduste suhe = 0,752; 95% UI: [0,606...0,934], p = 0,0097), kuid üldine elulemus ei ole lõplik ja vahetulemused ei vastanud statistilise olulisuse eeldefineeritud piiridele (vt tabel 4). Elulemust jälgiti pärast seda vaheanalüüsi.

Üldise elulemuse kavandatud lõppanalüüs viidi läbi pärast 741 surmajuhu esinemist (järeljälgimise mediaan oli 49 kuud). Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli selleks hetkeks surnud 65% (354 546-st) ja platseeboga ravitud patsientidest 71% (387 542-st). Abirateroonatsetaadi rühmas näidati statistiliselt olulist paremust üldise elulemuse osas 19,4%-lise vähenemisega surmajuhtude riskis (riskitiheduste suhe = 0,806, 95% UI: [0,697...0,931], p = 0,0033) ja 4,4-kuulist üldise elulemuse mediaani paranemist (abirateroonatsetaat 34,7 kuud, platseebo 30,3 kuud) (vt tabel 6 ja joonis 5). Sellist paranemist näidati hoolimata sellest, et 44% patsientidest platseeborühmas said järgnevat ravi abirateroonatsetaadiga.

**Tabel 6. Uuring 302: üldine elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga**

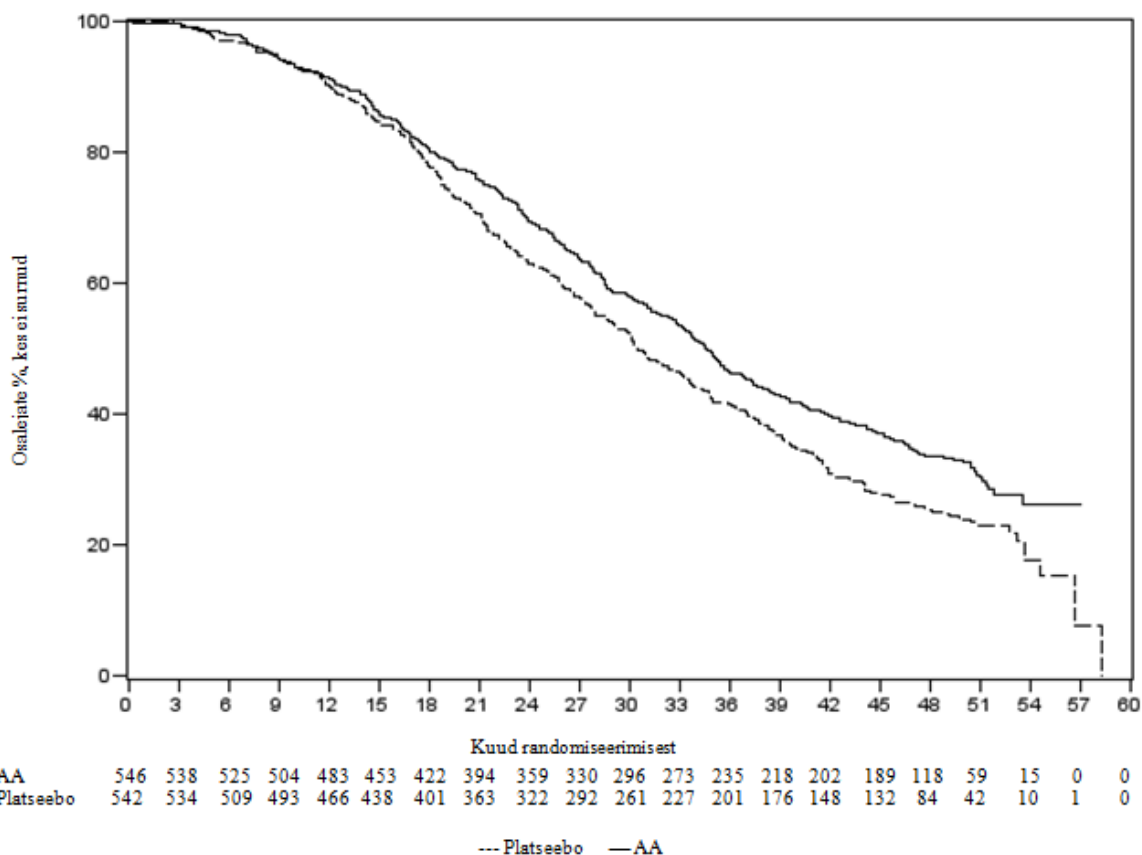
	<b>Abirateroonatsetaat (N = 546)</b>	<b>Platseebo (N = 542)</b>
<b>Elulemuse vaheanalüüs</b>		
Surmad (%)	147 (27%)	186 (34%)
Elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	Ei saavutatud (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-väärtus*		0,0097
Riskitiheduste suhe** (95% UI)		0,752 (0,606; 0,934)
<b>Elulemuse lõppanalüüs</b>		
Surmajuhud	354 (65%)	387 (71%)
Üldelulemuse mediaan (kuudes) (95% UI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-väärtus*		0,0033
Riskitiheduste suhe** (95% UI)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = ei ole hinnatud

\* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

\*\* Riskitiheduste suhe < 1 eelistab abirateroonatsetaati.

**Joonis 5. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga, lõppanalüüs**



AA = abirateroonatsetaat

Lisaks täheldatud üldelulemuse ja rPFSi paranemisele näidati ravi kasulikkus abirateroonatsetaadi ja platseebo võrdluses kõigi teiseste tulemusnäitajate osas:

Aeg PSA progresseerumiseni PCWG2 kriteeriumide alusel: aja mediaan PSA progresseerumiseni oli 11,1 kuud abirateroonatsetaati saanud patsientidel ja 5,6 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,488; 95% UI: (0,420; 0,568),  $p < 0,0001$ ]. Aeg PSA progresseerumiseni oli umbes kaks korda pikem abirateroonatsetaadiga ravimisel (riskitiheduste suhe = 0,488). Kinnitatud PSA vastusega osalejate osakaal oli suurem abiraterooni rühmas kui platseeborühmas (62% vs. 24%,  $p < 0,0001$ ). Pehme kude mõõdetava haigusega osalejatel esines abirateroonatsetaadiga ravimise puhul oluliselt suurem osalise ja täieliku kasvaja ravivastuse arv.

Aeg opiaadi kasutamiseni vähist tingitud valu tõttu: aja mediaan opiaadi kasutamiseni eesnäärmevähist tingitud valu tõttu lõppanalüüsi ajal oli abirateroonatsetaati saanud patsientidel 33,4 kuud ja platseebot saanud patsientidel 23,4 kuud [riskitiheduste suhe = 0,721; 95% UI: (0,614; 0,846),  $p < 0,0001$ ].

Aeg tsütotoksilise kemoteraapia alguseni: aja mediaan tsütotoksilise kemoteraapia alguseni oli 25,2 kuud abirateroonatsetaati saanud patsientidel ja 16,8 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,580; 95% UI: (0,487; 0,691),  $p < 0,0001$ ].

Aeg ECOG skoori halvenemiseni  $\geq 1$  punkti võrra: aja mediaan ECOG skoori halvenemiseni  $\geq 1$  punkti võrra oli 12,3 kuud abirateroonatsetaati saanud patsientidel ja 10,9 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,821; 95% UI: (0,714; 0,943),  $p = 0,0053$ ].

Järgnevad uuringu tulemusnäitajad näitasid abirateroonatsetaadiga ravimise statistiliselt olulisi eeliseid.

Objektiivne vastus: objektiivne vastus määratleti kui nende mõõdetava haigusega osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku või osalise vastuse RECIST'i kriteeriumide järgi (algne lümfisõlme suurus pidi olema  $\geq 2$  cm, et pidada seda sihtkahjustuseks). Uuringu alguses mõõdetava haigusega osalejate, kellel esines objektiivne vastus, osakaal oli 36% abiraterooni rühmas ja 16% platseeborühmas ( $p < 0,0001$ ).

Valu: ravi abirateroonatsetaadiga vähendas oluliselt keskmise valu intensiivsuse progresseerumise riski 18% võrra võrreldes platseeboga ( $p = 0,0490$ ). Aja mediaan progresseerumiseni oli 26,7 kuud abiraterooni rühmas ja 18,4 kuud platseeborühmas.

Aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni: ravi abirateroonatsetaadiga vähendas FACT-P (üldskoori) halvenemise riski 22% võrra võrreldes platseeboga ( $p = 0,0028$ ). Keskmine aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni oli 12,7 kuud abiraterooni rühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

#### *Uuring 301 (patsiendid, kes olid saanud varem keemiaravi)*

Uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid saanud varem dotsetakseeli. Patsientide haigus ei pidanud olema progresseerunud dotsetakseeli raviga, sest sellest kemoteraapiast põhjustatud toksilisus võis viia ravi katkestamiseni. Patsiendid said uuringuravi, kuni ilmnes PSA taseme progresseerumine (kinnitatuna 25% tõusuna patsientide algtasemest/madalaimast tasemest) koos protokollis määratletud radiograafilise progressiooni ja sümptomaatilise või kliinilise progresseerumisega. Sellest uuringust jäeti välja eesnäärmevähi raviks varem ketokonasooli saanud patsiendid. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemikus 39...95).

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest kuulus valgesse rassi 737 (93,2%), musta rassi 28 (3,5%), Aasia rassi 11 (1,4%) ja muusse rassi 14 (1,8%) patsienti. Üheteistkümnel protsendil uuringuga liitunud patsientidest oli ECOG sooritusvõime skoor 2; 70%-l esinesid radiograafilised tõendid haiguse progresseerumise kohta koos PSA taseme progresseerumisega või ilma; 70% oli juba saanud tsütotoksilist kemoteraapiat ühel korral ja 30% kahel korral. Maksametastaase esines 11%-l abirateroonatsetaati saanud patsientidest.

Plaanitud analüüsis, mis viidi läbi pärast 552 surmajuhtumi esinemist, oli surnud 42% (333 patsienti 797-st) abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest võrreldes 55%-ga (219 patsienti 398-st) platseebot saanud patsientidest. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist keskmise üldise elulemuse paranemist (vt tabel 7).

**Tabel 7. Üldine elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga**

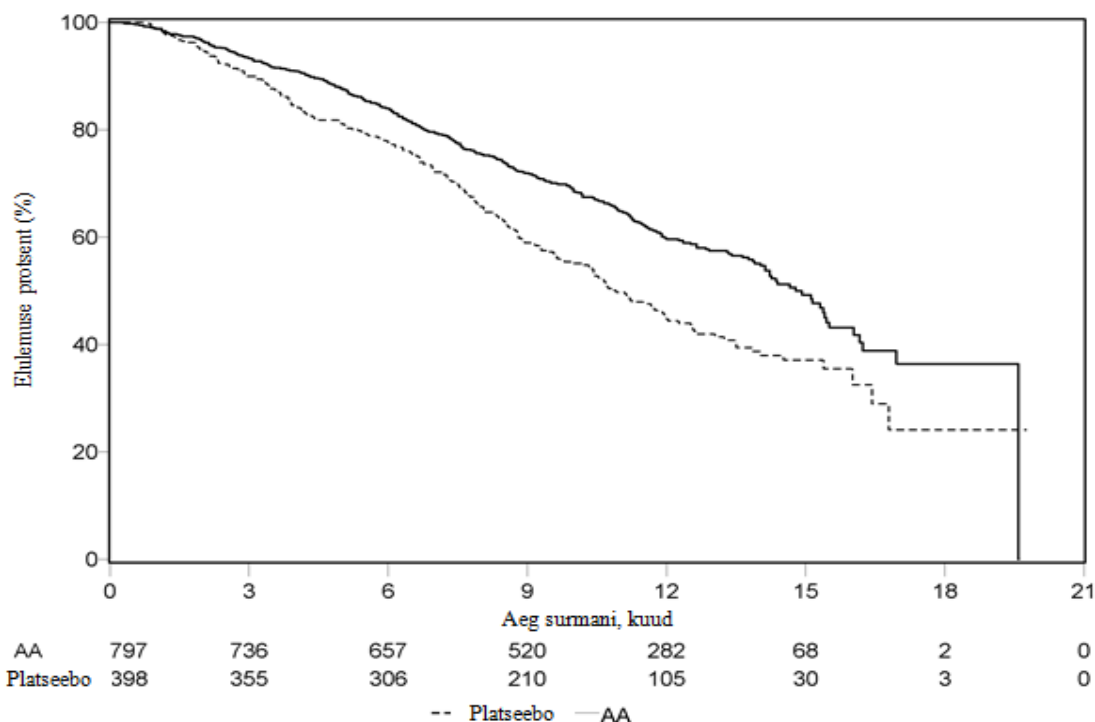
	<b>Abirateroonatsetaat (N = 797)</b>	<b>Platseebo (N = 398)</b>
<b>Esmane elulemusanalüüs</b>		
Surmad (%)	333 (42%)	219 (55%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Uuendatud elulemusanalüüs</b>		
Surmad (%)	501 (63%)	274 (69%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> p-väärtus on tuletatud ECOG sooritusvõime skoori (0–1 vs. 2), valu skoori (puudub vs. olemas), eelnevalt saadud kemoterapia ravikuuride arvu (1 vs. 2) ja haiguse progresseerumise (ainult PSA vs. radiograafiline progresseerumine) alusel stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

<sup>b</sup> Riskitiheduste suhe on tuletatud stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 abirateroonatsetaadi kasuks.

Kõigil hinnatavatel ajahetkedel pärast esimest paari ravikuud oli elusolevate patsientide osakaal suurem abirateroonatsetaati saanud patsientide hulgas võrreldes nende osakaaluga platseebot saanute hulgas (vt joonis 6).

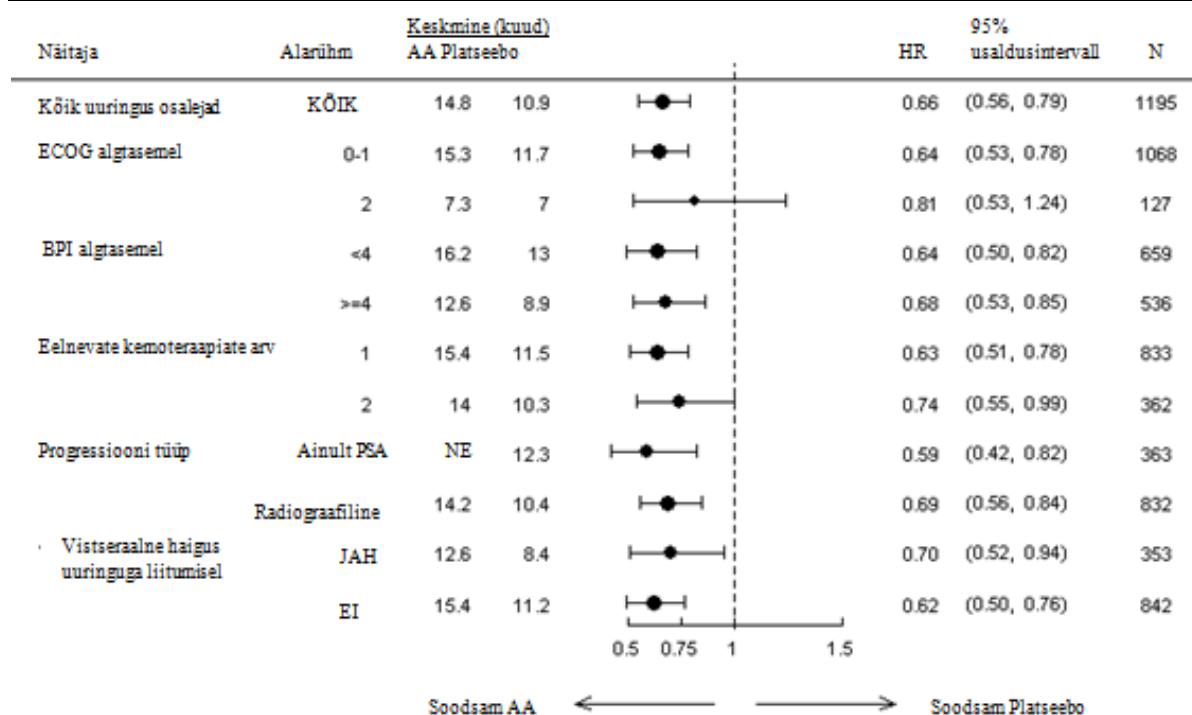
**Joonis 6. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientide hulgas, kes said kas abirateroonatsetaati või platseebot kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga**



AA = abirateroonatsetaat

Alarühma elulemuse analüüsid näitasid elulemuse seisukohalt püsivat kasulikku toimet ravi korral abirateroonatsetaadiga (vt joonis 7).

**Joonis 7. Üldine elulemus alarühmades: riskitiheduste suhe ja 95% usaldusintervall**



AA = abirateroonatsetaat; BPI = kinnitatud valu mõõteskaala (*Brief Pain Inventory*); UI (C.I.) = usaldusintervall; ECOG = (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor; HR = riskitiheduste suhe (*hazard ratio*); NE = ei ole võimalik hinnata (*not evaluable*)

Peale täheldatud üldise elulemuse paranemise oli abirateroonatsetaat parem ka kõigi uuringu teiseste tulemusnäitajate poolest. Need erinevused olid statistiliselt olulised pärast kohandamist mitmete testidele, nagu allpool toodud.

Patsientidel, kes said abirateroonatsetaati, näidati märkimisväärselt suuremat üldist PSA vastuse määra (defineeritud kui  $\geq 50\%$  langus võrreldes algtasemega) võrreldes patsientidega, kes said platseebot –  $38\%$  vs.  $10\%$ ,  $p < 0,0001$ .

Aja mediaan PSA taseme progresseerumiseni oli 10,2 kuud patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, ja 6,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,580; 95% usaldusintervall: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Radiograafilise progressioonivaba elulemuse mediaan oli 5,6 kuud patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, ja 3,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,673; 95% usaldusintervall: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Valu

Leevenenud valuga patsientide osakaal oli statistiliselt olulisel määral suurem abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas võrreldes platseeborühmaga ( $44\%$  vs.  $27\%$ ,  $p = 0,0002$ ). Leevenenud valuga patsiendiks loeti patsient, kellel esines kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF)) kõige tugevama valu intensiivsuse skoori vähemalt  $30\%$  langus võrreldes algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamiseskoori suurenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel neljanädalase vahega hindamisel. Valu leevenemise suhtes analüüsiti ainult patsiente, kelle algtaseme valu skoor oli  $\geq 4$  ja kellel oli valu skoori mõõdetud vähemalt ühel korral pärast algtaseme määramist ( $N=512$ ).

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide hulgas oli valu progresseerumisega patsientide osakaal võrreldes platseeborühmaga väiksem 6 ( $22\%$  vs.  $28\%$ ), 12 ( $30\%$  vs.  $38\%$ ) ja 18 kuu ( $35\%$  vs.  $46\%$ ) pärast. Valu progresseerumise all mõisteti BPI-SF-i kõige tugevama valu intensiivsuse skoori  $\geq 30\%$  tõusu võrreldes algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamise skoori vähenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel visiidil, või valuvaigistite kasutamise skoori  $\geq 30\%$  tõusu, mida jälgiti kahel järjestikusel visiidil. Valu progresseerumiseni kulunud aeg oli 25. protsentiilis 7,4 kuud abiraterooni rühmas võrreldes 4,7 kuuga platseeborühmas.

### Luustikuga seotud toimed

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas oli luustikuga seotud kõrvalnähtudega patsientide osakaal väiksem kui platseeborühmas nii 6 kuu ( $18\%$  vs.  $28\%$ ), 12 kuu ( $30\%$  vs.  $40\%$ ) kui ka 18 kuu ( $35\%$  vs.  $40\%$ ) pärast. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas oli aeg, mis kulus esimese luustikuga seotud kõrvalnähu ilmnemiseks 25. protsentiilis, kaks korda pikem kui kontrollrühmas 9,9 kuud vs. 4,9 kuud. Luustikuga seotud kõrvalnähtude all mõisteti patoloogilist murdu, seljaaju kompressiooni, luu palliatiivset kiiritusravi või luude opereerimist.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada abirateroonatsetaadiga läbi viidud uuringute tulemused kaugelearenenud eesnäärmevähiga laste kõigi alarühmade kohta. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Abiraterooni farmakokineetikat pärast abirateroonatsetaadi manustamist on uuritud tervetel vabatahtlikel, metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel ja ilma vähita uuringus osalejatel, kellel esines kas maksa- või neerukahjustus. Abirateroonatsetaat muudetakse *in vivo* kiiresti abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor (vt lõik 5.1).

### Imendumine

Tühja kõhuga suu kaudu abirateroonatsetaadi võtmise järgselt saabus abiraterooni maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 tunni pärast.

Abirateroonatsetaadi koos toiduga manustamisel suurenes kuni 10 korda (AUC) ja kuni 17 korda ( $C_{max}$ ) abiraterooni süsteemne ekspositsioon võrreldes tühja kõhuga manustamisega ning see sõltus toidu rasvasisaldusest. Arvestades toidukordade koostise ja sisu tavapärase varieeruvusega, võib abirateroonatsetaadi võtmine koos toiduga põhjustada ekspositsiooni väga suurt kõikumust. Seetõttu ei tohi abirateroonatsetaati võtta koos toiduga. Abiraterone Mylan'it tuleb võtta ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. Abiraterone Mylan'it tuleb võtta vähemalt kaks tundi pärast sööki ja vähemalt üks tund pärast tablettide võtmist ei tohi süüa. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega (vt lõik 4.2).

#### Jaotumine

Inimese vereplasmas on  $^{14}C$ -abiraterooni seonduvus plasmavalkudega 99,8%. Näiv jaotusruumala on ligikaudu 5630 l, mis viitab sellele, et abirateroon jaotub ulatuslikult perifeersetesse kudedesse.

#### Biotransformatsioon

Pärast  $^{14}C$ -abirateroonatsetaadi kapslite suu kaudu manustamist hüdrolüüsib abirateroonatsetaati abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdroksüülmise ja oksüdeerumise teel. Enamik vereringes leiduvast radioaktiivsusest (ligikaudu 92%) leiti abiraterooni metaboliitidena. Täheldatud 15 metaboliidist moodustasid ligikaudu 43% kogu radioaktiivsusest kaks peamist metaboliiti abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat.

#### Eritumine

Tervetelt uuringus osalejatelt saadud andmete alusel on abiraterooni keskmine plasma poolväärtusaeg ligikaudu 15 tundi. Pärast 1000 mg  $^{14}C$ -abirateroonatsetaadi suukaudset manustamist oli 88% radioaktiivsest annusest tuvastatav roojast ning ligikaudu 5% uriinist. Peamised roojast leitud ühendid olid abirateroonatsetaati muutumatu kujul ja abirateroon (vastavalt ligikaudu 55% ja 22% manustatud annusest).

#### Neerukahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat võrreldi lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel, kes said stabiilset hemodialüüsravi, ja normaalse neerufunktsiooniga kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suu kaudu manustamist ei olnud abiraterooni süsteemne ekspositsioon lõppfaasis neeruhaigusega dialüüsravi saavatel uuringus osajatel suurenenud. Manustamisel neerukahjustusega, sh raske neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja annust vähendada (vt lõik 4.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

#### Maksakahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat uuriti olemasoleva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega uuringus osajatel (vastavalt Child-Pugh klass A ja B) ning tervetel kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suu kaudu manustamist oli abiraterooni süsteemne ekspositsioon kerge maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 11% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 260%. Abiraterooni keskmine poolväärtusaeg oli kerge maksakahjustusega patsientidel pikenenud ligikaudu 18 tunnini ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 19 tunnini.

Teises uuringus uuriti abiraterooni farmakokineetikat olemasoleva raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel (n = 8) ja 8 tervel normaalse maksafunktsiooniga isikul. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega suurenes abiraterooni AUC raske maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 600% ja vaba ravimi fraktsioon 80% võrra.

Olemasoleva kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Abirateroonatsetaadi kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravi kasulikkus selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi abirateroonatsetaati kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Patsientide puhul, kellel tekib ravi ajal hepatotoksilisus, võib olla vajalik ravi katkestamine ja annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).



### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõigis loomade toksilisuse uuringutes oli tsirkuleeriva testosterooni sisaldus oluliselt vähenenud. Selle tulemusena täheldati elundite kaalu vähenemist ja morfoloogilisi ja/või histopatoloogilisi muutusi reproduktiivorganites ning neerupealistes, hüpofüüsis ja rinnanäärmes. Kõik muutused näitasid täielikku või osalist pöörduvust. Reproduktiivorganite ja androgeenide suhtes tundlike organite muutused vastavad abiraterooni farmakoloogiale. Kõik raviga seotud hormonaalsed muutused pöördusid või näidati nende lahenemist pärast 4-nädalast taastumisperioodi.

Nii isas- kui ka emasrottide fertiilsuse uuringutes vähendas abirateroonatsetaat fertiilsust, mis oli täielikult pöörduv 4...16 nädalat pärast abirateroonatsetaadi manustamise lõpetamist.

Arengutoksilisuse uuringus rottidel mõjutas abirateroonatsetaat tiinust, vähendades sealhulgas loodete kaalu ja elulemust. Täheldati mõju välisgenitaalidele, kuigi abirateroonatsetaat ei olnud teratogeenne.

Neis fertiilsus- ja arengutoksilisuse uuringutes rottidel olid kõik toimed seotud abirateroonatsetaadi farmakoloogilise aktiivsusega.

Peale loomade toksikoloogilistes uuringutes täheldatud reproduktiivorganite muutuste ei leitud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilistes uuringutes spetsiifilisi kahjulikke toimeid inimestele. Abirateroonatsetaat ei olnud 6-kuulises uuringus transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel kantserogeenne. 24-kuulises uuringus rottidel suurendas abirateroonatsetaat interstitsiaalsete rakkude neoplasmade esinemissagedust munandites. Seda leidu seostatakse abirateroonatsetaadi farmakoloogilise toimega ja rottidele spetsiifiliseks. Abirateroonatsetaat ei olnud kantserogeenne emastel rottidel.

#### Keskkonnaohu hindamine

Toimeaine abirateroon on keskkonnaohtlik veekeskkonnas, eeskätt kaladele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos (E468)  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Povidoon  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Laktoosmonohüdraat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
Magneesiumstearaat (E470b)

#### Tableti kate

Polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (E1521)  
Talk (E553b)

*Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

## 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

### Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Al-OPA/Al/PVC blisterpakend, mis sisaldab 56 või 60 tabletti

Al-OPA/Al/PVC perforeeritud üksikannusega blisterpakend, mis sisaldab 56 × 1 või 60 × 1

Al-PVC/Al/PVDC blisterpakend, mis sisaldab 56 või 60 tabletti

Al-PVC/PE/PVDC perforeeritud üksikannusega blisterpakend, mis sisaldab 56 × 1 või 60 × 1 tabletti

### Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid hapnikueemaldiga ning millel on lastekindel polüpropüleenist (PP) kork ja mis sisaldavad 28 või 30 tabletti.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, millel on polüpropüleenist (PP) kork ja mis sisaldavad 28 või 30 tabletti

Al-OPA/Al/PVC blisterpakend, mis sisaldab 28 või 30 tabletti

Al-OPA/Al/PVC perforeeritud üksikannusega blisterpakend, mis sisaldab 28 × 1 või 30 × 1 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Toimemehhanismi tõttu võib see ravim kahjustada arenevat loodet; seetõttu ei tohi rasedad või naised, kes võivad olla rasedad, käsitseda seda ilma kaitsevahenditeta, nt kinnasteta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. See ravimpreparaat võib olla ohtlik veekeskkonnale (vt lõik 5.3).

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*abirateroni acetas*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet vt pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

56 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**Võtke Abiraterone Mylan'it vähemalt kaks tundi pärast sööki ja pärast Abiraterone Mylan'i võtmist ei tohi vähemalt tund aega süüa.**

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**Rasedad või naised, kes võivad olla rasedad, ei tohi Abiraterone Mylan'it kinnasteta käsitseda.**



**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Abiraterone Mylan 500 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*abirateroni acetas*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP JA HDPE PUDEL

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*abirateroni acetas*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg abirateroonatsetaat

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.  
Lisateavet vt pakendi infolehel.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**Võtke Abiraterone Mylan'it vähemalt kaks tundi pärast sööki ja pärast Abiraterone Mylan'i võtmist ei tohi vähemalt tund aega süüa.**

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**Rasedad või naised, kes võivad olla rasedad, ei tohi Abiraterone Mylan'it kinnasteta käsitseda.**

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ainult pappkarp:  
Abiraterone Mylan 1000 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Ainult pappkarp  
Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ainult pappkarp

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTERPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*abirateroni acetat*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid abirateroonatsetaat (*abirateroni acetat*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Abiraterone Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Abiraterone Mylan'i võtmist
3. Kuidas Abiraterone Mylan'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Abiraterone Mylan'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Abiraterone Mylan ja milleks seda kasutatakse

Abiraterone Mylan sisaldab toimeainet nimega abirateroonatsetaat. Seda kasutatakse täiskasvanud meestel eesnäärmevähi raviks, kui haigus on levinud teistesse kehapiirkondadesse. Abiraterone Mylan peatab teie organismis testosterooni tootmise; see võib aeglustada eesnäärmevähi progresseerumist.

Juhul kui Abiraterone Mylan on määratud haiguse varajases staadiumis, kui haigus veel allub hormoonravile, siis kasutatakse seda koos testosteroonitaset langetava raviga (androgeen-deprivatsioonravi).

Kui te võtate seda ravimit, määrab teie arst teile ka teise ravimi, mille nimi on prednisoon või prednisoloon. Seda kasutatakse, et vältida teie vererõhu liigset tõusu, liigse vee kogunemist teie kehasse (vedelikupeetus) või teie vere kaaliumisisalduse liigset vähenemist.

#### 2. Mida on vaja teada enne Abiraterone Mylan'i võtmist

##### Abiraterone Mylan'it ei tohi võtta

- kui olete abirateroonatsetaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete naine, eriti kui olete rase. Abiraterone Mylan on ette nähtud kasutamiseks ainult meespatsientidel;
- kui teil on tõsine maksakahjustus;
- kombinatsioonis Ra-223-ga (mida kasutatakse eesnäärmevähi raviks).

Kui teil esinevad ülalnimetatud seisundid, ei tohi te seda ravimit võtta. Kui te ei ole kindel, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arsti või apteekriga.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu arsti või apteekriga:

- kui teil on maksaprobleemid;
- kui teile on öeldud, et teie vererõhk on tõusnud, teil on südamepuudulikkus või vere kaaliumisisaldus on vähenenud (vähenenud kaaliumisisaldus veres võib suurendada südame rütmihäirete riski);
- kui teil on muud südame või veresoontega seotud probleemid;
- kui teil on ebaregulaarne või kiire südamerütm;
- kui te hingeldate;
- kui teie kehakaal on kiiresti tõusnud;
- kui teil on labajalgade, pahklude või jalgade turse;
- kui te olete varasemalt eesnäärmevähi raviks kasutanud ravimit, mida nimetatakse ketokonasooliks;
- võimalikust vajadusest võtta seda ravimit koos prednisooni või prednisolooniga;
- võimalikust mõjust teie luudele;
- kui teie veresuhkruisisaldus on suur.

Pidage nõu oma arstiga, kui teile on öeldud, et teil esineb mis tahes probleem südame või veresoontega, sealhulgas probleemid südamerütmiga (arütmia) või kui te võtate ravimeid nende seisundite tõttu.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb naha või silmade kollasus, uriini tumedaks muutumine või tugev iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla maksaprobleemide sümptomid. Harva võib tekkida häireid maksa töös (nimetatakse ägedaks maksapuudulikkuseks), mis võib lõppeda surmaga.

Esineda võib punaste vereliblede arvu vähenemine, suguiha (libiido) langus, lihasnõrkus ja/või lihasvalud.

Abiraterone Mylan'it ei tohi manustada kombinatsioonis Ra-223-ga, sest see võib suurendada luumurru või surma riski.

Kui teil on plaanis võtta Ra-223 pärast ravi Abiraterone Mylan'i ja prednisooni/prednisolooniga, peate ootama 5 päeva, enne kui tohite alustada ravi Ra-223-ga.

Kui te ei ole kindel, kas mõni ülalpool loetletud seisunditest kehtib teie kohta, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arsti või apteekriga.

## **Vere jälgimine**

Abiraterone Mylan võib mõjutada teie maksa tööd ja teil ei pruugi avalduda mingid sümptomid. Kui te võtate seda ravimit, kontrollib teie arst kindlate ajavahemike järel teie verd, et näha, kas preparaat avaldab mõju teie maksale.

## **Lapsed ja noorukid**

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Kui laps või nooruk on kogemata võtnud Abiraterone Mylan'it, pöörduge otsekohe haiglasse ja võtke pakendi infoleht kaasa, et saaksite seda näidata erakorralise meditsiini osakonna arstile.

## **Muud ravimid ja Abiraterone Mylan**

Enne mistahes ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on oluline, sest Abiraterone Mylan võib tugevdada mitmete ravimite toimet, sealhulgas südameravimite, rahustite, mõnede diabeediravimite, taimsete ravimite (nt naistepuna) ja teiste ravimite toimet. Teie arst võib soovida nende ravimite annuseid muuta. Samuti võivad mõned ravimid Abiraterone Mylan'i toimet tugevdada või nõrgendada. See võib põhjustada kõrvaltoimeid või Abiraterone Mylan'i toimimist mitte nii tõhusalt, kui see on ette nähtud.

Androgeenide tootmist pärssiv ravi võib suurendada südame rütmihäirete riski. Öelge oma arstile, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt kinidiini, prokainamiidi, amiodarooni ja sotalooli);
- ravimeid, mis võivad suurendada südame rütmihäirete riski [nt metadooni (kasutatakse valu ravis ja narkomaania võõrutusravis), moksifloksatsiini (antibiootikum), antipsühhootikume (kasutatakse raskete vaimsete häirete ravis)].

Teatage oma arstile, kui te võtate mõnda eespool loetletud ravimitest.

#### **Abiraterone Mylan koos toiduga**

- Seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõik 3 „Kuidas Abiraterone Mylan’it võtta”).
- Abiraterone Mylan’i võtmine koos toiduga võib põhjustada kõrvaltoimeid.

#### **Rasedus ja imetamine**

**Abiraterone Mylan ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.**

- **Raseduse ajal võetuna võib see ravim kahjustada sündimata last.**
- **Rasedad või naised, kes võivad olla rasedad, peavad kandma kindaid, kui nad peavad Abiraterone Mylan’it puudutama või käsitsema.**
- **Kui te olete seksuaalvahekorras rasestumisvõimelise naise, peate te kasutama kondoomi ja tõhusat rasestumisvastast lisameetodit.**
- **Kui te olete seksuaalvahekorras raseda naise, kasutage sündimata lapse kaitsmiseks kondoomi.**

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot ja käsitseda tööriistu või masinaid.

#### **Abiraterone Mylan sisaldab laktoosi ja naatriumi**

- See ravim sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **3. Kuidas Abiraterone Mylan’it võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Kui palju ravimit võtta**

Soovitav annus on 1000 mg (kaks 500 mg tabletti või üks 1000 mg tablett) üks kord ööpäevas.

#### **Ravimi võtmine**

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- **Ärge võtke Abiraterone Mylan’it koos toiduga. Abiraterone Mylan’i võtmisel koos toiduga võib organismis imenduda rohkem ravimit kui vaja ning see võib põhjustada kõrvaltoimeid.**
- **Võtke Abiraterone Mylan’i tablette ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. Abiraterone Mylan’it tuleb võtta vähemalt kaks tundi pärast sööki ja pärast Abiraterone Mylan’i võtmist ei tohi vähemalt tund aega süüa.** (vt lõik 2 „Abiraterone Mylan koos toiduga”).
- Neelake tabletid alla tervelt koos veega.
- **500 mg tablett:** Ärge tehke tablette katki.
- **1000 mg tablett:** Tablette võib allaneelamise hõlbustamiseks poolitada.
- Abiraterone Mylan’it võetakse koos ravimiga, mida kutsutakse prednisooniks või prednisolooniks. Võtke prednisooni või prednisolooni alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud.

- Kui te võtate Abiraterone Mylan'it, peate te iga päev võtma ka prednisooni või prednisolooni.
- Kui teil tekib erakorraline meditsiiniline seisund, tuleb võib-olla muuta prednisooni või prednisolooni annust. Teie arst ütleb teile, kui te peate prednisooni või prednisolooni annust muutma. Ärge lõpetage prednisooni või prednisolooni võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Teie arst võib teile Abiraterone Mylan'i ja prednisooni või prednisolooni kasutamise ajal määrata ka teisi ravimeid.

#### **Kui võtate Abiraterone Mylan'it rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate ravimit rohkem kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse.

#### **Kui unustasite Abiraterone Mylan'it võtta**

- Kui te unustate Abiraterone Mylan'it või prednisooni või prednisolooni võtta, võtke oma tavapärane annus järgmisel päeval.
- Kui te unustate Abiraterone Mylan'it või prednisooni või prednisolooni võtta rohkem kui ühe päeva jooksul, pöörduge kohe oma arsti poole.

#### **Kui te lõpetate Abiraterone Mylan'i võtmise**

Ärge lõpetage Abiraterone Mylan'i või prednisooni või prednisolooni võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Lõpetage Abiraterone Mylan'i võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest toimetest:**

- lihasnõrkus, lihastõmbused või südamepekslemine (palpitatsioon). Need võivad olla märgiks sellest, et teie vere kaaliumisisaldus on liiga väike.

#### **Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad:**

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Vedeliku kogunemine kätesse või jalgadesse, vere kaaliumisisalduse vähenemine, maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemine, liigne vererõhu tõus, kuseteede infektsioonid, kõhulahtisus.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Vere suur rasvasisaldus, valu rinnus, ebaregulaarsed südamelöögid (kodade fibrillatsioon), südamepuudulikkus, südame löögisageduse kiirenemine, raske infektsioon, mida nimetatakse sepsiseks, luumurrud, seedehäired, veri uriinis, lööve.

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Neerupeatliste probleemid (seotud soolade ja vee tasakaalu probleemidega), ebanormaalne südamerütm (arütmia), lihasnõrkus ja/või lihasvalu.

**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Kopsuärritus (nimetatakse ka allergiliseks alveoliidiks).

Maksatalitlushäired (nimetatakse ka ägedaks maksapuudulikkuseks).

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Südameinfarkt, muutused elektrokardiogrammis – EKG-s (QT-intervalli pikenemine) ja tõsised allergilised reaktsioonid koos neelamis- või hingamisraskuste, näo, huulte, keele või kurgu turse või sügeleva lööbega.

Eesnäärmevähi ravi saavatel meestel võib väheneda luutihedus. Abiraterooni kasutamine koos prednisooni või prednisolooniga võib luuhõrenemist süvendada.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Abiraterone Mylan'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pappkarbil, blistril või pudelil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Abiraterone Mylan sisaldab**

Toimeaine on abirateroonatsetaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg või 1000 mg abirateroonatsetaati.

Abiained on:

Tableti sisu: naatriumkroskarmelloos (E468), naatriumlaaurüülsulfaat, povidoon, mikrokristalliline tselluloos (E460), laktoosmonohüdraat, kolloidne veevaba ränidioksiid (E551) ja magneesiumstearaat (E470b).

Polümeerkate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool (E1521) ja talk (E553b). Lisaks sisaldavad 500 mg tabletid punast raudoksiidi (E172) ja musta raudoksiidi (E172).

Vt lõik 2 „Abiraterone Mylan sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

### **Kuidas Abiraterone Mylan välja näeb ja pakendi sisu**

**Abiraterone Mylan 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid** on pruunid, ovaalse kujuga (19 mm pikk × 10 mm lai), mille ühel küljel on pimetrukk „500“ ja mis on saadaval 56 või 60 tabletti sisaldavates blisterpakendites ja 56 × 1 või 60 × 1 tabletti sisaldavates perforeeritud üksikannusega blisterpakendites.

**Abiraterone Mylan 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid** on valged kuni valkjad ovaalse kujuga (23 mm pikk × 11 mm lai), mille üks külg on murdejoonega ja teine külg on sile, ravim on saadaval 28 või 30 tabletti sisaldavates pudelites ja samuti 28 või 30 tabletti sisaldavates blisterpakendites ning 28 × 1 või 30 × 1 tabletti sisaldavates perforeeritud üksikannusega blisterpakendites. Pudelis on ka hapnikueemaldi. Ärge neelake alla hapnikueemaldit, kuna see võib olla teie tervisele kahjulik.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.