

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta
Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta

500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként, ami 446 mg abirateronnak felel meg.

Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta

1000 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként, ami 893 mg abirateronnak felel meg.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta

500 mg-os filmtablettánként 68 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz (lásd 4.4 pont).

Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta

1000 mg-os filmtablettánként 136 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta

Barna, ovális formájú filmtabletta, egyik oldalán „500” jelzéssel, méretei: 19 mm hosszú és 10 mm széles.

Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta

Fehér-törtfehér, ovális formájú filmtabletta, az egyik oldalán törővonallal, a másik oldalán sima felülettel, méretei: 23 mm hosszú és 11 mm széles. A törővonal csak a szétválás elősegítésére szolgál, a könnyebb lenyelés elősegítése érdekében, és nem célja a tabletták egyenlő adagokra osztása.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Abiraterone Mylan prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban

- újonnan diagnosztizált, magas kockázatú, metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarák (*metastatic hormone sensitive prostate cancer* – mHSPC) kezelésére javallott felnőtt férfiaknál, androgén-deprivációs kezeléssel (*androgen deprivation therapy* - ADT) kombinálva (lásd 5.1 pont);
- olyan metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (*metastatic castration resistant prostate cancer* – mCRPC) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akik sikertelen androgén-deprivációs kezelést követően tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és akiknél a klinikai állapot alapján a kemoterápiás kezelés még nem javallott (lásd 5.1 pont);
- olyan mCRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akiknek a betegsége docetaxel alapú kemoterápia mellett vagy azt követően progrediált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert megfelelő egészségügyi szakembernek kell rendelnie.

Adagolás

Az ajánlott adag 1000 mg, napi egyszeri dózisban (két darab 500 mg-os tabletta vagy egy darab 1000 mg-os tabletta), amit tilos étkezéskor bevenni (lásd lent „Az alkalmazás módja” című részt). A tabletták étkezés közbeni bevétele emeli az abirateron szisztémás expozícióját (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A prednizon vagy prednizolon adagolása

A metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarák esetén az Abiraterone Mylan-t napi 5 mg prednizzonnal vagy prednizollal együtt alkalmazzák.

A metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarák esetén az Abiraterone Mylan-t napi 10 mg prednizzonnal vagy prednizollal együtt alkalmazzák.

A kezelés alatt olyan betegeknél, akiket nem sebészeti eljárással kasztráltak, a luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) analógokkal végzett gyógyszeres kasztrációt folytatni kell.

Javasolt monitorozás

A szérumtranszamináz-szintek értékeit a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta mérni kell. Havonta kell ellenőrizni a vérnyomást, a szérumkáliumszintet, illetve a folyadékretenciót. Azonban az olyan betegeket, akiknél a pangásos szívelégtelenség magas kockázata áll fenn, a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta kell ellenőrizni (lásd 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél már a kezelést megelőzően hypokalaemia áll fenn, vagy az abirateron-acetát-kezelés alatt hypokalaemia fejlődik ki, fontolóra kell venni, hogy a beteg szérumkáliumszintjét 4 mmol/l szinten vagy magasabb szinten tartsuk.

Az abirateron-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni azoknál a betegeknél, akiknél ≥ 3 -as súlyossági fokú toxicitás fejlődik ki, beleértve a hypertenziót, hypokalaemiát, oedemát és más, nem mineralokortikoid toxicitást. Az Abiraterone Mylan-kezelés nem kezdhető újra, amíg a toxicitás tünetei 1-es súlyossági fokúra nem enyhülnek vagy a kiindulási értékre vissza nem állnak.

Az Abiraterone Mylan, a prednizon vagy a prednizolon napi adagjának kihagyása esetén a kezelést a következő napon, a szokásos napi adaggal kell folytatni.

Hepatotoxicitás

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés alatt alakul ki hepatotoxicitás (a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] szintje a normálérték felső határának 5-szöröse fölé emelkedik), a kezelést azonnal abba kell hagyni (lásd 4.4 pont). A kezelés azután folytatható csökkentett, napi egyszeri 500 mg-os adaggal (egy tabletta), miután a beteg májfunkciós vizsgálati eredményei visszatértek a kiindulási értékekre. A kezelést újra kezdő betegek szérumtranszamináz-szintjeit három hónapon át legalább kéthetente, majd ezt követően havonta ellenőrizni kell. Amennyiben a csökkentett, napi 500 mg-os adag mellett a hepatotoxicitás ismételten kialakul, a kezelést abba kell hagyni.

Amennyiben a kezelés során bármikor súlyos hepatotoxicitás lép fel (a GPT vagy a GOT értéke a normálérték felső határának 20-szorosa), a kezelést abba kell hagyni, és a beteg kezelése nem kezdhető újra.

Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Azonban nincs klinikai tapasztalat prosztatarákban és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekkal. Ezeknél a betegeknél elővigyázatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az adag módosítása nem szükséges a kezelést megelőzően enyhe, Child–Pugh A stádiumú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A közepes fokú májkárosodás (Child–Pugh B stádium) körülbelül négyszeresére növelte az abirateron szisztémás expozícióját 1000 mg abirateron-acetát egyszeri *per os* alkalmazását követően (lásd 5.2 pont). A közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B vagy C stádium) betegeknél ismételt adagolással alkalmazott abirateron klinikai hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az adag módosítása előre nem határozható meg. Az Abiraterone Mylan alkalmazását közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél alaposan át kell gondolni, és esetükben a kezelés előnyei egyértelműen meg kell hogy haladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az Abiraterone Mylan-t nem szabad adni súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az abirateron-acetátnak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az Abiraterone Mylan szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettákat naponta egyszer, egy adagban, éhgyomorra kell bevenni. Az Abiraterone Mylan-t étkezés után legalább két órával kell bevenni, és a tabletták bevétele után legalább egy órán át nem szabad ételt fogyasztani. Az 500 mg-os tablettákat vízzel, egészben kell lenyelni.

Az Abiraterone Mylan 1000 mg-os filmtabletta ketté törhető, hogy a beteg könnyebben tudja lenyelni.

Az 1000 mg-os tablettát vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- terhes vagy fogamzóképes nők (lásd 4.6 pont);
- súlyos májkárosodás [Child–Pugh C stádium (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont)];
- az Abiraterone Mylan prednizonnal vagy prednizolonnal együttadva, Ra-223-mal kombinációban ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mineralokortikoid-túlsúly okozta hipertensio, hypokalaemia, folyadékretenció és szívelégtelenség

Az abirateron-acetát a CYP17-gátlás miatt megemelkedett mineralokortikoid-szintek (lásd 5.1 pont) következményeként hipertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat (lásd 4.8 pont).

Kortikoszteroid egyidejű alkalmazása elnyomja az adrenokortikotróp hormon (ACTH) hatását, ami csökkenti ezen mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát. Körültekintően kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiknél az alapbetegséget súlyosbíthatja a vérnyomás emelkedése, a hypokalaemia (ilyenek pl. a szívglükokozidokkal kezelt betegek) vagy a folyadékretenció (ilyenek pl. a szívelégtelenségben, súlyos vagy instabil angina pectorisban, a közelmúltban szívinfarktuson átesett vagy kamrai ritmuszavarban, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek).

Az abirateron-acetát fokozott körültekintéssel adható olyan betegnek, akinek kórelőzményében cardiovascularis betegség szerepel. Az abirateron-acetáttal végzett III. fázisú vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél nem kontrollált hipertensio, klinikailag jelentős szívbetegség, mint például bizonyított myocardialis infarctus vagy 6 hónapon belüli artériás thromboticus esemény, súlyos vagy instabil angina pectoris vagy NYHA (New York Heart Association) III., ill. IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat) vagy 50% alatti ejekciós frakció állt fenn. A 3011-es és 302-es vizsgálatból kizárták a pitvarfibrillációban vagy más, gyógyszeres kezelést igénylő szívritmuszavarban szenvedő betegeket. A biztonságosságot nem igazolták < 50%-os balkamrai ejekciós frakció (*left ventricular ejection fraction*; LVEF) vagy NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat) esetén (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Az abirateron-acetát kezelés megkezdése előtt a szív működést vizsgálni kell (pl. echokardiográfiával) olyan betegeknél, akiknél a pangásos szívelégtelenség magas kockázata áll fenn (pl. szívelégtelenség a kórelőzményben, nem kontrollált hypertensio, szíveredetű események, mint az ischaemiás szívbetegség). Az abirateron-acetát kezelés megkezdése előtt a szívelégtelenséget kezelni kell, és a szív működést optimalizálni. A hypertenziót, hypokalaemiát és a folyadékretenciót korrigálni kell és be kell állítani a megfelelő értékeket. A kezelés alatt a vérnyomást, a szérumszintjét, a folyadékretenciót (testtömeg növekedése, perifériás oedema), valamint a pangásos szívelégtelenségre utaló egyéb jeleket és tüneteket a kezelés első 3 hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta monitorozni kell, valamint korrigálni kell az eltéréseket. Azoknál a betegeknél, akiknél az abirateron-acetát-kezeléssel összefüggésben hypokalaemiát észleltek, QT-megnyúlást figyeltek meg. A klinikai állapotnak megfelelő kardiológiai kivizsgálást kell végezni, megfelelő ellátást kell biztosítani, és amennyiben a kardiológiai funkciók klinikailag jelentős mértékben csökkennek, meg kell fontolni ennek a kezelésnek a megszakítását (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás és májkárosodás

A kontrollos klinikai vizsgálatokban előfordult, hogy a májenzimek szintje olyan jelentős mértékben emelkedett, ami a kezelés megszakításához vagy az adag módosításához vezetett (lásd 4.8 pont). A szérumszintjeit a kezelés megkezdése előtt, majd három hónapon át kéthetente, ezt követően havonta kell ellenőrizni. Amennyiben hepatotoxicitásra utaló klinikai tünetek vagy jelek fordulnak elő, a szérumszintjeit azonnal meg kell mérni. Amennyiben a GPT- vagy GOT-érték bármikor meghaladja a normálérték felső határának 5-szörösét, a kezelést azonnal meg kell szakítani, és a májfunkciót szigorúan ellenőrizni kell. A kezelés csak akkor folytatható, ha a májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a beteg kiindulási értékeire, és akkor is csak csökkentett adaggal (lásd 4.2 pont).

Amennyiben a betegnél a kezelés során bármikor súlyos hepatotoxicitás alakul ki (a GPT vagy GOT értéke a normálérték felső határának 20-szorosa), a kezelést azonnal abba kell hagyni, és a beteg kezelése nem kezdhető újra.

A klinikai vizsgálatokból kizárták az aktív vagy tünetekkel járó vírusos hepatitis-fertőzésben szenvedő betegeket, ezért az Abirateron Mylan ezen betegcsoportban történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B vagy C stádium) betegeknél az ismételt adagolással alkalmazott abirateron-acetát klinikai biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az abirateron-acetát alkalmazását közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél alaposan át kell gondolni, és esetükben a kezelés előnyei egyértelműen meg kell hogy haladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az abirateron-acetátot nem szabad súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek adni (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

A forgalomba hozatalt követően ritkán akut májelégtelenséget és fulmináns hepatitist jelentettek, néhányat halálos kimenetellel (lásd 4.8 pont).

Kortikoszteroid-megvonás és a stresszhelyzetek kezelése

A prednizon vagy prednizolon megvonásakor körültekintéssel kell eljárni és a beteget a mellékvesekéreg-elégtelenség mielőbbi felismerése érdekében megfigyelés alatt kell tartani. Amennyiben az abirateron-acetát-kezelést a kortikoszteroid-megvonást követően is folytatják, a beteget folyamatosan ellenőrizni kell, hogy nem alakulnak-e ki a mineralokortikoid-túlsúlyra jellemző tünetek (lásd a fenti információkat).

Prednizzal vagy prednizollal kezelt, szokatlan stressznek kitett betegeknél nagyobb kortikoszteroid-adagra lehet szükség a stresszhelyzetet megelőzően, az alatt és azt követően.

Csontsűrűség

A metasztatizáló előrehaladott prosztatarákban szenvedő férfiaknál előfordulhat a csontsűrűség csökkenése. Az abirateron-acetát glükokortikoidokkal kombinált alkalmazása növelheti ezt a hatást.

Korábban alkalmazott ketokonazol

Alacsonyabb válaszarány várható olyan betegeknél, akiket a prosztatatarák miatt előzőleg ketokonazzal kezeltek.

Hyperglykaemia

A glükokortikoidok alkalmazása növelheti a hyperglykaemia előfordulását, ezért a diabeteses betegek vércukorszintjét gyakran kell mérni.

Hypoglykaemia

Hypoglykaemia eseteit jelentették abirateron-acetát és prednizon/prednizolon adása kapcsán olyan, a kezelést megelőzően fennálló diabetesben szenvedő betegeknél, akik pioglitazont vagy repaglinidet kaptak (lásd 4.5 pont); ezért a diabeteses betegek vércukorszintjét gyakran kell mérni.

Kemoterápiával történő együttes alkalmazás

Az abirateron-acetát citotoxikus kemoterápiával történő egyidejű alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták (lásd 5.1 pont).

Lehetséges kockázatok

Anaemia és szexuális diszfunkció fordulhat elő metasztatizáló prosztatatarákban szenvedő felnőtt férfiaknál, beleértve az abirateron-acetát-kezelésben részesülőket is.

A vázizomzatra gyakorolt hatások

Abirateron-acetáttal kezelt betegeknél myopathia és rhabdomyolysis eseteit jelentették. Az esetek többsége a kezelés megkezdését követő első 6 hónapban alakult ki, és az abirateron-acetát-kezelés megszakítását követően rendeződött. Elővigyázatosság ajánlott olyan betegeknél, akiket egyidejűleg olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek ismertén myopathiát/rhabdomyolysist okoznak.

Gyógyszerkölsönhatások

Az abirateron-acetát-expozíció csökkenésének kockázata miatt a kezelés alatt kerülni kell a CYP3A4 erős induktorainak alkalmazását, hacsak nincs más kezelési lehetőség (lásd 4.5 pont).

Abirateron és prednizon/prednizolon kombinációja Ra-223-mal

Amint azt a klinikai vizsgálatokban megfigyelték, a tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató prosztatatarákos betegeknél a törések fokozott kockázata és az emelkedett mortalitási tendencia miatt az abirateron és prednizon/prednizolon kombinációs kezelés Ra-223-mal ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az abirateron-acetát és prednizon/prednizolon kombináció utolsó adagja után legalább 5 napig nem javasolt megkezdeni a következő, Ra-223-mal történő kezelést.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az étel hatása az abirateronra

Az étkezés közbeni bevétel jelentősen növeli az abirateron felszívódását. Hatásosságát és biztonságosságát étkezés közbeni bevétel esetén nem igazolták, ezért ezt a gyógyszert tilos étkezés közben bevenni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyógyszerkölcsonhatások

Egyéb gyógyszerek abirateron-expozícióra kifejtett hatásai

Egy farmakokinetikai interakciós klinikai vizsgálatban, amelyben egészséges önkénteseket erős CYP3A4-induktor rifampicinnel 6 napon át, naponta 600 mg adaggal előkezelték, majd ezt követően egyszeri adagban 1000 mg abirateron-acetátot adtak, az abirateron átlagos plazma-AUC_∞-értéke 55%-kal csökkent.

Az erős CYP3A4-induktorok (pl.: fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) alkalmazása a kezelés alatt kerülendő, hacsak nincs más kezelési lehetőség.

Egy másik, egészséges önkéntesek bevonásával végzett klinikai farmakokinetikai interakciós vizsgálatban a ketokonazol – egy erős CYP3A4-gátló – egyidejű alkalmazásának nem volt klinikailag jelentős hatása az abirateron-acetát farmakokinetikájára.

Egyéb gyógyszerek expozíciójára kifejtett hatás

Az abirateron-acetát gátolja a máj CYP2D6 és CYP2C8 gyógyszermetabolizáló enzimeit. Az abirateron-acetátnak (és prednizonnak) az egyszeri adagban adott CYP2D6-szubsztrát dextrometorfánra gyakorolt hatásának megállapítására elvégzett vizsgálatban a dextrometorfán szisztémás expozíciója (AUC) megközelítőleg 2,9-szeresére emelkedett. A dextrometorfán aktív metabolitjának, a dextrorfánnak az AUC₂₄-értéke megközelítőleg 33%-kal emelkedett.

Körültekintéssel kell eljárni, amikor az abirateront a CYP2D6 enzimrendszer által aktiválódó vagy metabolizálódó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, különös tekintettel az alacsony terápiás indexű gyógyszerekre. A CYP2D6 enzimrendszer által metabolizálódó, alacsony terápiás indexű gyógyszerek adagjának csökkentése megfontolandó. A CYP2D6 enzimrendszer által metabolizálódó gyógyszerek például: metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaxin, haloperidol, riszperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxikodon és tramadol (az utóbbi három gyógyszernél a CYP2D6 közreműködésével alakul ki az analgetikus hatással rendelkező aktív metabolit).

Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett CYP2C8 -gyógyszer interakciós vizsgálatban, melynek során a pioglitazont 1000 mg abirateron-acetát egyszeri adagjával adták együtt a pioglitazon AUC-értéke 46%-kal emelkedett, az aktív pioglitazon-metabolitok, az M-III és az M-IV AUC-értékei pedig 10-10%-kal csökkentek. Amennyiben alacsony terápiás indexű CYP2C8-szubsztrát egyidejű alkalmazására kerül sor, a betegeket az ilyen gyógyszerekkel összefüggésbe hozható toxicitás jeleinek mielőbbi felismerése érdekében szorosan monitorozni kell. A CYP2C8 által metabolizált gyógyszerekre példa a pioglitazon és a repaglinid (lásd 4.4 pont).

In vitro a major metabolit abirateron-szulfát és N-oxid abirateron-szulfát hepatikus OATP1B1-transzportergátló hatását mutatták ki, melynek következményeként az OATP1B1 által eliminált gyógyszerek koncentrációi emelkedhetnek. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a transzporterekkel összefüggő interakciókról.

Alkalmazása a QT-távolságot ismertén megnyújtó gyógyszerekkel

Mivel az androgén-deprivációs kezelés megnyújthatja a QT-távolságot, elővigyázatosság javasolt, amikor az Abiraterone Mylan-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot, vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek képesek *torsades de pointes*-t indukálni, mint például az IA osztályba (pl. kinidin, dizopiramid) vagy a III. osztályba tartozó antiarrhythmias szerek (pl. az amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid), a metadon, a moxifloxacin, az antipszichotikumok, stb.

Alkalmazása spironolaktonnal

A spironolakton kötődik az androgénreceptorhoz, és megnövelheti a prosztata-specifikus antigén (PSA) szintjét. Abiraterone-acetáttal történő alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Az abirateron-acetát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Ez a gyógyszer nem alkalmazható fogamzóképes korú nőknél.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nem ismert, hogy az abirateron-acetát vagy metabolitjai megjelennek-e a spermában. Amennyiben a beteg terhes nővel kerül szexuális kapcsolatba, kondomot kell használnia. Amennyiben a beteg fogamzóképes korú nővel kerül szexuális kapcsolatba, kondomot és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Terhesség

Az abirateron-acetát nők kezelésére nem alkalmazható és a terhes vagy fogamzóképes nők számára ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Szoptatás

Az Abiraterone Mylan nők kezelésére nem alkalmazható.

Termékenység

Az abirateron-acetát befolyásolta a hím és nőstény patkányok fertilitását, azonban ezek a hatások teljes mértékben reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Abiraterone Mylan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az abirateron-acetát összetett végpontú III. fázisú vizsgálatainak során tapasztalt mellékhatások egyik analizisében a következő mellékhatásokat a betegek $\geq 10\%$ -ánál figyelték meg: perifériás oedema, hypokalaemia, hypertensio, húgyúti fertőzés, és emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint.

További fontos mellékhatások közé tartoznak a szívbetegségek, a hepatotoxicitás, a törések és az allergiás alveolitis.

Az abirateron-acetátnak, hatásmechanizmusából fakadóan, a következő farmakodinámiai hatásai lehetnek: hypertensio, hypokalaemia és folyadékretenció okozhat. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a mineralokortikoidok előre látható mellékhatásait az abirateron-acetáttal kezelt betegeknek gyakrabban figyelték meg, mint a placebóval kezeltéknél: hypokalaemia 18% vs. 8%, hypertensio 22% vs. 16% és folyadékretenció (perifériás oedema) 23% vs. 17%. Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknek, szemben a placebóval kezelt betegekkel, a mellékhatásokra vonatkozó, közös terminológiai kritériumok (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*) (4.0 verzió) szerinti 3. és 4. fokozatú hypokalaemiát -az előbbi sorrendnek megfelelően- a betegek 6% vs. 1%-ánál figyelték meg, CTCAE (4.0 verzió) 3. és 4. fokozatú hypertensiót 7% vs. 5%-ánál figyelték meg, és 3. és 4. fokozatú folyadékretenciót (perifériás oedema) 1% vs. 1%-ánál figyelték meg. A mineralokortikoid reakciókat általában sikeresen kezelték gyógyszeresen. Kortikoszteroid egyidejű alkalmazása mérsékli ezen mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (lásd 4.4 pont).

Mellékhatások táblázatos felsorolása

Előrehaladott, metasztatizáló prosztatákban szenvedő, korábban LHRH-analóggal vagy sebészeti kasztrációval kezelt betegek klinikai vizsgálataiban az abirateront naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták kis dózisú prednizzonnal vagy prednizolonnal (napi 5 vagy 10 mg, az indikációtól függően).

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás és gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	nagyon gyakori: húgyúti fertőzés gyakori: sepsis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem ismert: anaphylaxiás reakciók
Endokrin betegségek és tünetek	nem gyakori: mellékvese-elégtelenség
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori: hypokalaemia gyakori: hypertriglyceridaemia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	gyakori: szívelégtelenség*, angina pectoris, pitvarfibrilláció, tachycardia nem gyakori: egyéb arrythmiák nem ismert: myocardialis infarctus, QT-megnyúlás (lásd 4.4 és 4.5 pont)
Érbetegségek és tünetek	nagyon gyakori: hypertensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	ritka: allergiás alveolitis ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori: diarrhoea gyakori: dyspepsia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	nagyon gyakori: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint ^b ritka: fulmináns hepatitis, akut májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori: bőrküítés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nem gyakori: myopathia, rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	gyakori: haematuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori: perifériás oedema
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	gyakori: törések**

* A szívelégtelenséghez tartoznak még a következők: pangásos szívelégtelenség, balkamra-elégtelenség valamint csökkent ejekciós frakció

** A törésekhez tartozik az osteoporosis és a patológiás töréseken kívül minden más törés.

^a A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó spontán bejelentések.

^b Az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszinthez és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszinthez tartozik az emelkedett GPT-szint, az emelkedett GOT-szint és a kóros májfunkció is.

Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél a következő CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú mellékhatások fordultak elő: hypokalaemia 5%; húgyúti fertőzés 2%, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 4%, hypertensio 6%, törések

2%; perifériás oedema, szívelégtelenség és pitvarfibrilláció 1-1%. A CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú hypertriglyceridaemia és angina pectoris a betegek < 1%-ánál alakult ki. A CTCAE (4. verzió) szerinti 4-es súlyossági fokú húgyúti fertőzés, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, hypokalaemia, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és törés a betegek < 1%-ánál fordult elő.

A hormonszenzitív betegcsoportban a hipertensio és a hypokalaemia magasabb incidenciáját figyelték meg (3011-es vizsgálat). Hypertenziót a hormonszenzitív betegcsoport (3011-es vizsgálat) betegeinek 36,7%-ánál jelentettek, szemben a 301-es vizsgálat betegeinek 11,8%-ával és a 302-es 20,2%-ával. Hypokalaemiát a hormonszenzitív betegcsoport (3011-es vizsgálat) betegeinek 20,4%-ánál figyelték meg, szemben a 301-es vizsgálat betegeinek 19,2%-ával és a 302-es 14,9%-ával.

A nemkívánatos események incidenciája és súlyossági foka magasabb volt azoknak a betegeknek az alcsoportjában, akiknél a kiindulási ECOG-teljesítményszám 2 volt, valamint az időseknél (≥ 75 év).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Szív- és érrendszeri reakciók

A három III. fázisú vizsgálatból kizárták a következő betegségekben szenvedő alanyokat: nem kontrollált hipertensio, klinikailag jelentős szívbetegség, mint például bizonyított myocardialis infarctus, a megelőző 6 hónapban előfordult artériás thromboticus esemény, súlyos vagy instabil angina pectoris vagy NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat), illetve 50% alá csökkent ejekciós frakció. A vizsgálatba bevont összes beteg (az aktív készítménnyel és a placebóval kezelt betegek egyaránt) egyidejűleg androgén-deprivációs kezelést, többségében LHRH-analóggal végzett kezelést is kapott, amit összefüggésbe hoztak a kialakult cukorbetegséggel, myocardialis infarctussal, cerebrovascularis történéssel és hirtelen szívhalállal. A III. fázisú vizsgálatokban a szív- és érrendszeri mellékhatások incidenciája az abirateron-acetáttal kezelt csoportban, illetve a placebóval kezelt csoportban a következő volt: pitvarfibrilláció: 2,6% vs. 2,0%, tachycardia: 1,9% vs. 1,0%, angina pectoris: 1,7% vs. 0,8%, szívelégtelenség: 0,7% vs. 0,2%, arrhythmia: 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoxicitás

A GPT-, GOT- és összbilirubinszint emelkedésével járó hepatotoxicitásról számoltak be az abirateron-acetát-kezelést kapó betegeknél. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az abirateron-acetáttal kezelt betegek megközelítőleg 6%-ánál jelentettek 3. és 4. fokozatú hepatotoxicitást (pl. a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó GPT- vagy GOT-értékeket, vagy a normálérték felső határának 1,5-szeresét meghaladó bilirubinszinteket), jellemzően a kezelés megkezdését követő első 3 hónapban. A 3011-es vizsgálatban 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxicitást az abirateron-acetáttal kezelt betegek 8,4%-ánál figyelték meg. Tíz, abirateron-acetátot kapó betegnél állították le a kezelést hepatotoxicitás miatt: kettőnek 2. fokozatú hepatotoxicitása, hatnak 3. fokozatú hepatotoxicitása és kettőnek 4. fokozatú hepatotoxicitása volt. A 3011-es vizsgálatban nem halt meg beteg hepatotoxicitás miatt. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a májfunkciós értékek emelkedése gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknek GPT- és GOT-értéke már a kiinduláskor emelkedett volt, mint azoknál, akiknél a kiinduláskor normális értékeket mértek. Azokban az esetekben, amikor a GPT- vagy GOT-értékek meghaladták a normálérték felső határának 5-szörösét, illetve a bilirubin-értékek a normálérték felső határának 3-szorosát, az abirateron-acetát-kezelést átmenetileg megszakították vagy végleg abbahagyták. Két esetben a májfunkciós értékek jelentősen megemelkedtek (lásd 4.4 pont). Ennek a két betegnek, akiknek a kiinduláskor normális májfunkciós értékeket mértek, a GPT- illetve GOT-szintjei a normálérték felső határának 15-40-szeresére, bilirubinszintjei a normálérték felső határának 2-6-szorosára emelkedtek. A kezelés felfüggesztését követően mindkét beteg májfunkciós értékei normalizálódtak, és az egyik betegnél a kezelés folytatása után nem következett be újabb emelkedés. A 302-es vizsgálatban a 3-as vagy 4-es súlyossági fokú GPT- vagy GOT-szint emelkedést 35 (6,5%) abirateron-acetáttal kezelt betegnél figyelték meg. A transzaminázszint-emelkedések minden esetben rendeződtek, kivéve 3 beteget (2 beteg új, többszörös májmetasztázissal és 1 beteg GOT-szint emelkedéssel 3 héttel az abirateron-acetát utolsó adagját követően). A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a kezelés megszakítását GPT-, illetve GOT-szint emelkedése vagy káros májfunkció miatt az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél 1,1%, a placebóval kezelt betegeknél 0,6% gyakorisággal jelentették, hepatotoxicitás miatti halálesetet nem jelentettek.

A klinikai vizsgálatokban a hepatotoxicitás kockázatát úgy csökkentették, hogy kizárták azokat a betegeket, akiknél a kiinduláskor hepatitiszt vagy a májfunkciós vizsgálati eredményekben jelentős eltéréseket találtak. A 3011-es vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási GPT- és GOT-szintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának 2,5-szerese, a bilirubinszintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, valamint azokat is, akiknek aktív vagy tüneteket okozó vírusos hepatitisze vagy krónikus májbetegsége volt, illetve akiknek májműködési zavar miatt másodlagosan kialakuló ascitese vagy véralvadási zavara volt. A 301-es vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási GPT- és GOT-értéke a normálérték felső határának 2,5-szerese vagy annál magasabb volt és nem volt májmetasztázisuk, illetve azokat, akiknél májmetasztázis jelenlétében ezek az értékek a normálérték felső határának több mint 5-szöröse voltak. A 302-es vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknek májmetasztázisa volt, illetve kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási GPT- és GOT-értéke a normálérték felső határának 2,5-szerese vagy annál magasabb volt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél előforduló kóros májfunkciós értékeket kifejezetten csak a kezelés megszakításával kezelték, és a kezelés folytatását csak azt követően engedélyezték, ha a májfunkciós eredmények a beteg kiindulási értékeire visszaálltak (lásd 4.2 pont). Olyan betegek kezelését nem folytatták, akiknél a GPT- vagy GOT-értékek a normálérték felső határának 20-szorosa fölé emelkedtek. Nem ismert, hogy ilyen betegeknél a kezelés folytatása biztonságos-e. A hepatotoxicitás mechanizmusa nem ismert.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az abirateron-acetát túlادagolásáról szerzett tapasztalatok korlátozottak humán vonatkozásban. Nincs specifikus antidotum. Túlادagolás esetén az alkalmazást abba kell hagyni, és általános szupportív kezelést kell alkalmazni, beleértve a beteg monitorozását, hogy az arhythmikiák, a hypokalaemia, illetve a folyadékretencióra utaló jelek és tünetek mielőbb felismerésre kerüljenek. A májműködést is vizsgálni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: endocrin terápia, egyéb hormonantagonisták és rokon anyagok, ATC kód: L02BX03

Hatásmechanizmus

Az abirateron-acetát *in vivo* abirateronná alakul, ami gátolja az androgének bioszintézisét. Az abirateron kifejezetten a 17 α -hidroxiláz/C17,20-liáz (CYP17) enzim működését gátolja szelektíven. Ez az enzim a here-, a mellékvese- és a prosztatatumor-szöveteiben expresszálódik, és az androgén-bioszintézishez szükséges. A CYP17 katalizálja a pregnenolon és progeszteron 17 α -hidroxilációval és a C17,20 kötés hasításával történő átalakulását a tesztoszteron prekursoraivá, DHEA-vá, illetve androsztendionná. A CYP17 gátlása ugyanakkor a mellékvesékben fokozza a mineralokortikoidok termelődését (lásd 4.4 pont).

Az androgénérzékeny prosztatarák reagál az androgénszintet csökkentő kezelésre. Az androgén-deprivációs kezelések, mint pl. az LHRH-analógokkal történő kezelés vagy a sebészeti kasztráció, csökkentik a herék androgéntermelését, de nem befolyásolják a mellékvesék és a tumor androgéntermelését. Az abirateronnal történő kezelés a szérum tesztoszteronszintjét a kimutathatósági szint alá csökkenti (kereskedelmi forgalomban lévő assayvel vizsgálva), ha LHRH-analóggal (vagy sebészeti kasztrációval) együttesen alkalmazzák.

Farmakodinámiai hatások

Az abirateron-acetát nagyobb mértékben csökkenti a tesztoszteron, illetve egyéb androgének szintjét a szérumban, mint az önmagában alkalmazott LHRH-analóg-kezelés, vagy a sebészeti kasztráció. Ez az androgén-bioszintézishez szükséges CYP17 enzim szelektív gátlásának köszönhető. A PSA biomarkerként szolgál a prosztatárakos betegeknél. Egy olyan III. fázisú klinikai vizsgálatban, amiben olyan betegek vettek részt, akiknél a taxánokkal végzett korábbi kemoterápiás kezelés sikertelennek bizonyult, az abirateron-acetáttal kezelt betegek 38%-ának, míg a placebóval kezelt betegek 10%-ának csökkent legalább 50%-kal a kiindulási PSA-szintje.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hatásosságot három randomizált, placebokontrollos, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban (3011-es, 302-es és 301-es vizsgálat) igazolták, mHSPC-ben és mCRPC-ben szenvedő betegeknél. A 3011-es vizsgálatba olyan, újonnan (a randomizációtól számított 3 hónapon belül) diagnosztizált, mHSPC-ben szenvedő betegeket vontak be, akik magas kockázatú prognosztikai faktorokkal rendelkeztek. A magas kockázatú prognózis azt jelentette, hogy az alábbi 3 kockázati tényező közül legalább 2 jelen volt a betegnél: (1) ≥ 8 -as Gleason-pontszám; (2) 3 vagy több lézió jelenléte a csontszcintigráfián; (3) mérhető visceralis (a nyirokcsomó-betegséget kivéve) metasztázis jelenléte. Az aktív karon az abirateron-acetátot 1000 mg-os napi adagban, napi egyszeri 5 mg, kis dózisú prednizonnal kombinálva adták, a standard androgén-deprivációs kezelés (ADT) (LHRH-agonista vagy orchiectomia) kiegészítéseként. A kontrollkaron lévő betegek ADT-t és placebót kaptak az abirateron-acetát és a prednizon helyett is. A 302-es vizsgálatba korábban docetaxel-kezelésben nem részesült betegeket vontak be, míg a 301-es vizsgálatba bevont betegek korábban docetaxel-kezelésben részesültek. A betegeket LHRH-analóggal kezelték vagy előzetesen sebészi beavatkozás útján kasztrálták. Az aktív kezelési karon az abirateron-acetátot naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták, kis dózisú, naponta kétszer 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban. A kontrollcsoportban lévő betegek placebót és kis dózisban, naponta kétszer 5 mg prednizont vagy prednizolont kaptak.

A szérum-PSA-szintben észlelt változások önmagukban nem mindig jelzik előre a kezelés klinikai előnyét. Emiatt minden vizsgálatban azt javasolták, hogy a betegek mindaddig folytassák a vizsgálati kezelést, amíg az alábbiakban részletezett, az adott kezelés megszakítására vonatkozó feltételek nem teljesültek.

A spironolakton alkalmazása egyik vizsgálatban sem volt megengedett, mivel a spironolakton kötődik az androgénreceptorhoz, és megnövelheti a PSA-szintet.

3011-es vizsgálat (újonnan diagnosztizált, magas kockázatú mHSPC-ben szenvedő betegek)

A 3011-es vizsgálatban (n = 1199) a bevont betegek medián életkora 67 év volt. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek száma rasszok szerinti csoportosításban a következő volt: 832 (69,4%) kaukázusi, 246 (20,5%) ázsiai, 25 (2,1%) fekete bőrű vagy afro-amerikai, 80 (6,7%) egyéb, 13 (1,1%) nem ismert/nem jelentett és 3 (0,3%) amerikai indián vagy alaszakai bennszülött. A betegek 97%-ánál az ECOG-teljesítményszint 0 vagy 1 volt. Azokat a betegeket, akikről tudott volt, hogy agyi áttétekben, nem kontrollált hipertenzióban, jelentős szívbetegségben vagy NYHA II-IV-es stádiumú szívelégtelenségben szenvedtek, kizárták a vizsgálatból. Azokat a betegeket, akiket a metasztatizáló prosztatárak miatt korábban gyógyszerrel, irradiációval vagy műtéttel kezeltek, kizárták a vizsgálatból, kivéve a metasztatizáló betegség okozta tünetek miatt végzett, legfeljebb 3 hónapig tartó androgén-deprivációs kezelést vagy az 1 ciklus palliatív sugárkezelést vagy sebészeti kezelést. A társprimer (ko-primer) hatásossági végpont a teljes túlélés (*overall survival*, OS) és a radiológiai progressziómentes túlélés (*radiographic progression-free survival* – rPFS) volt. A rövid fájdalomértékelő kérdőívvel (*Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF) meghatározott medián kiindulási fájdalompontszám egyaránt 2,0 volt a kezelést kapó és a placebo-csoportban is. A kezelésből származó előny értékeléséhez a társprimer végpontok értékei mellett figyelembe vették még a csontrendszeri érintő események megjelenéséig eltelt időt, a prosztatárak következő kezelésének megkezdéséig eltelt időt, a kemoterápia megkezdéséig eltelt időt, a fájdalom progressziójáig eltelt időt és a PSA progressziójáig eltelt időt. A kezelést a betegség progressziójáig, a beteg beleegyezésének visszavonásáig, az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig vagy a halál bekövetkezéséig folytatták.

A radiológiai progressziómentes túlélést a randomizációtól a radiológiai progresszió megjelenéséig vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt időként definiálták. A radiológiai progresszió magában foglalta a csontszcintigráfiával kimutatott progressziót (a módosított PCWG2 – *Prostate Cancer Working Group 2* – szerint) vagy a lágyszöveti CT-vel vagy MR-rel kimutatott progresszióját (a RECIST 1.1 szerint).

Az rPFS tekintetében a terápiás csoportok között szignifikáns különbséget figyeltek meg (lásd 2. táblázat és 1. ábra).

2. táblázat: Radiológiai progressziómentes túlélés – rétegzett analízis, beválasztás szerinti betegcsoport (PCR3011-vizsgálat)

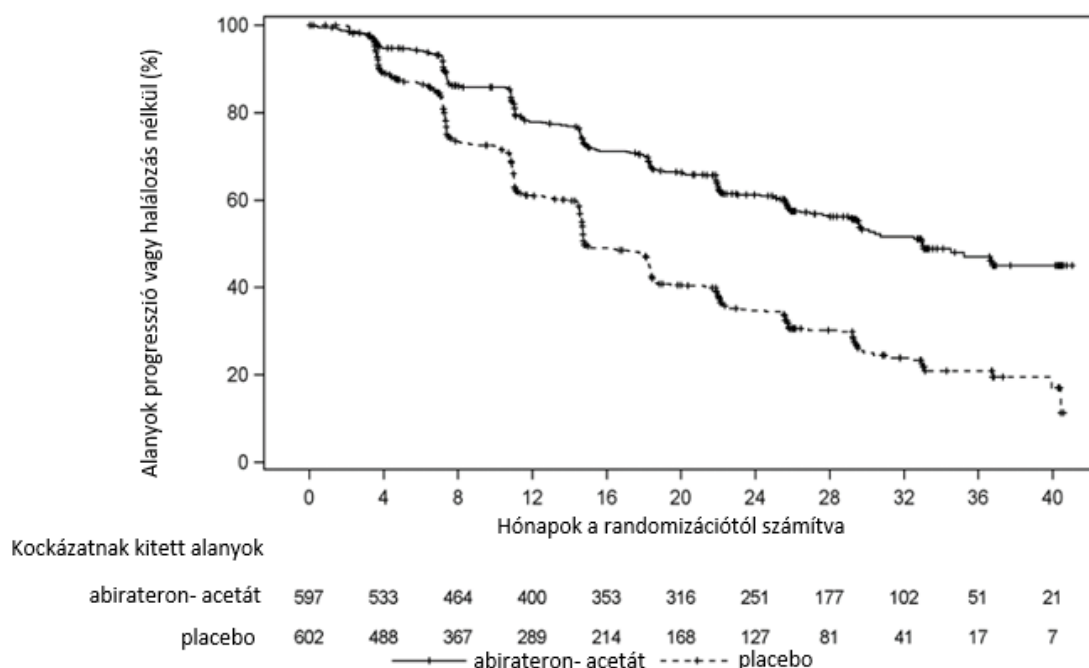
	Abirateron-acetát prednizzonnal AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzorált	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Az eseményig eltelt idő (hónap)		
Medián (95%-os CI)	33,02 (29,57, NB)	14,78 (14,69, 18,27)
Tartomány	(0,0+ -, 41,0+)	(0,0+ -, 40,6+)
p-érték ^a	<0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Megjegyzés: + = cenzorált megfigyelés, NB = nem becsülhető. A radiológiai progressziót és a halálozást tekintetbe vették az rPFS esemény definíciójakor. AA-P = alanyok, akik abirateron-acetátot és prednizont kaptak.

^a a p-érték egy ECOG-teljesítményszám (0/1 vagy 2) és egy visceralis lézió (hiányzik vagy jelen van) szerint rétegzett log-rank-próbából származik.

^b A relatív hazard egy rétegzett arányos hazard modellből származik. 1 alatti relatív hazard az AA-P-nek kedvez.

1. ábra: A radiológiai progresszió nélküli túlélés Kaplan–Meier görbéje beválasztás szerinti betegcsoport (PCR3011-vizsgálat)



A teljes túlélés AA-P-nek plusz ADT-nek kedvező, statisztikailag szignifikáns javulását észlelték, a halálozási kockázat 34%-os csökkenése mellett, a placebo plusz ADT-hez viszonyítva (relatív hazard = 0,66; 95%-os CI: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$), (lásd 3. táblázat és 2. ábra).

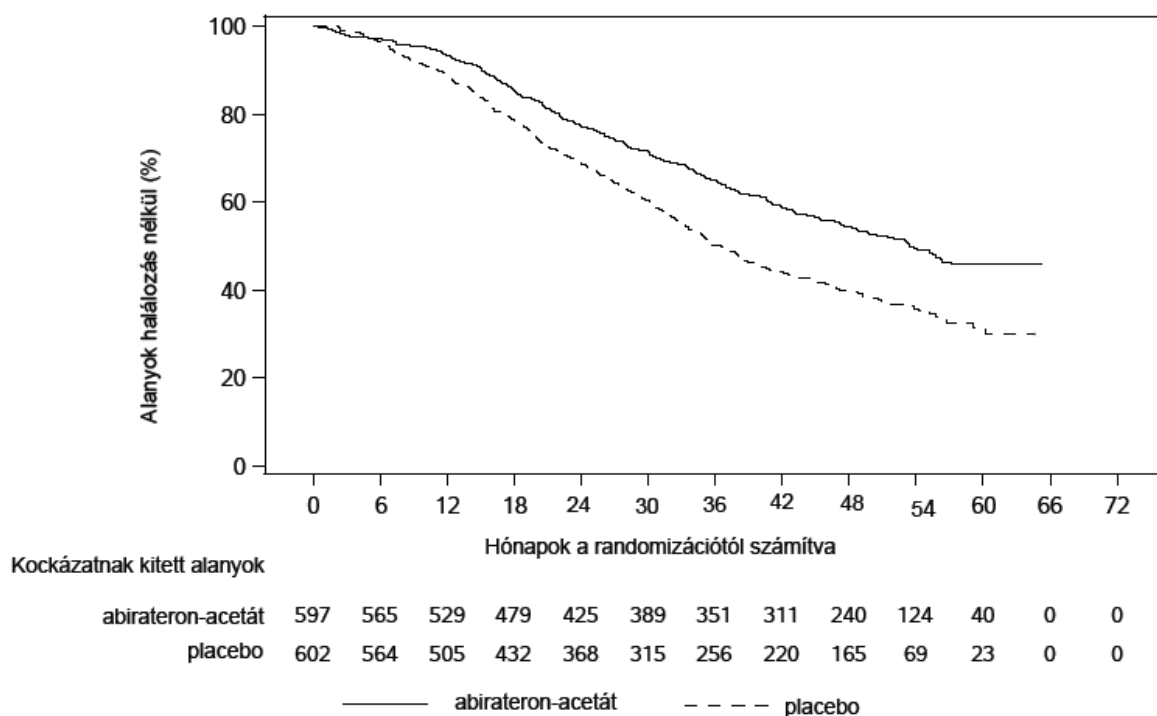
3. táblázat: A PCR3011-vizsgálatban abirateron-acetáttal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése (beválasztás szerinti analízis)

Teljes túlélés	Abirateron-acetát prednizzonnal (n=597)	Placebo (n = 602)
Halálozás (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medián túlélés (hónapok)	53,3	36,5
(95%-os CI)	(48,2, NB)	(33,5, 40,0)
Relatív hazard (95%-os CI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NB= nem becsülhető.

¹ A relatív hazard egy rétegzett arányos hazard modellből származik. Az 1 alatti relatív hazard az abirateron+prednizon előnyét mutatja.

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier -féle görbéje, beválasztás szerinti betegcsoport a PCR3011-vizsgálat analízisében



Az alcsoport-analízisek következetesen az abirateron-acetát-kezelésnek kedveznek. Az AA-P kezelés hatása az rPFS-re és az OS-re az előre meghatározott alcsoportokban kedvező volt, és összhangban volt a teljes vizsgálati betegcsoporttal, kivéve a 2-es ECOG-pontszámú alcsoportot, ahol nem észlelték a kedvező hatás irányába mutató tendenciát, ugyanakkor a kis mintaméret ($n = 40$) korlátozza bármilyen jelentőségteljes következtetés levonását.

A teljes túlélésben és az rPFS-ben észlelt javulások mellett az abirateron-acetát-kezelés placebokezeléshez viszonyított kedvező hatását minden, előre meghatározott másodlagos végpont esetén igazolták.

302-es vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült betegek)

Ebbe a vizsgálatba olyan, ezt megelőzően kemoterápiában nem részesült betegeket vontak be, akik tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és a klinikum alapján a kemoterápia még nem volt javallott számukra. A rövid fájdalomértékelő kérdőív (*Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) szerint, az elmúlt 24 órában észlelt legerősebb fájdalom alapján 0-1 pontra értékelt betegeket tünetmentesnek tekintették, a 2-3 pontra értékelt betegeket pedig enyhe tüneteket mutatóknak.

A 302-es vizsgálatba bevont betegek ($n = 1088$) medián életkora az abirateron-acetáttal és prednizzonnal vagy prednizolonnal kezeltéknél 71 év, illetve a placebóval és prednizzonnal vagy prednizolonnal kezeltéknél 70 év volt. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek rassz szerinti megoszlása az alábbi volt: kaukázusi: 520 (95,4%), fekete bőrű: 15 (2,8%), ázsiai: 4 (0,7%) és egyéb: 6 (1,1%). Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusza mindkét karon a betegek 76%-ának volt 0 pontos és 24%-ának volt 1 pontos. A betegek 50%-ának volt kizárólag csontmetasztázisa, a betegek további 31%-ának volt csont- és lágyrész- vagy nyirokcsomó-metasztázisa, és a betegek 19%-ának volt kizárólag lágyrész- vagy nyirokcsomó-metasztázisa. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek visceralis metasztázisa volt. A társprimer hatásosságí végpont a teljes túlélés (*overall survival*, OS) és a radiológiai progressziómentes túlélés (*radiographic progression-free survival*, rPFS) volt. A kezelésből származó előny értékeléséhez a társprimer végpontok értékei mellett figyelembe vették még a daganatos fájdalom miatt szükségessé váló opiátalkalmazásig eltelt időt, a citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt időt, az ECOG szerinti

teljesítménystátusz ≥ 1 pontos romlásáig és a Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) feltétele szerinti PSA szint emelkedéséig eltelt időt. A vizsgálat szerinti kezelést az egyértelmű klinikai progresszió esetén hagyták abba. A kezelést a vizsgáló döntése alapján akkor is abbahagyhatták, ha progressziót radiológiailag igazolták.

A radiológiai progressziómentes túlélést (rPFS) meghatározott időközönként végzett képalkotó vizsgálatok alapján értékelték a PCWG2 (csontelváltozásokra vonatkozó) feltételrendszere szerint és a szolid tumorok esetén észlelt terápiás válaszok értékelésére szolgáló (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) módosított kritériumrendszer szerint (a lágyrészelváltozások szempontjából). Az rPFS elemzéséhez a radiológiai progresszió központosított értékelését alkalmazták.

Az rPFS tervezett értékelésekor 401 esemény következett be. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek közül 150 (28%) esetben, míg a placeboval kezelt betegek közül 251 (46%) esetben találtak radiológiailag igazolt progressziót vagy halt meg a beteg. Az rPFS tekintetében jelentős különbséget találtak a kezelési csoportok között (lásd 4. táblázat és 3. ábra).

4. táblázat: 302. vizsgálat: A radiológiai progresszió nélküli túlélés abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy korábban sebészeti kasztráción átesett betegeknél.

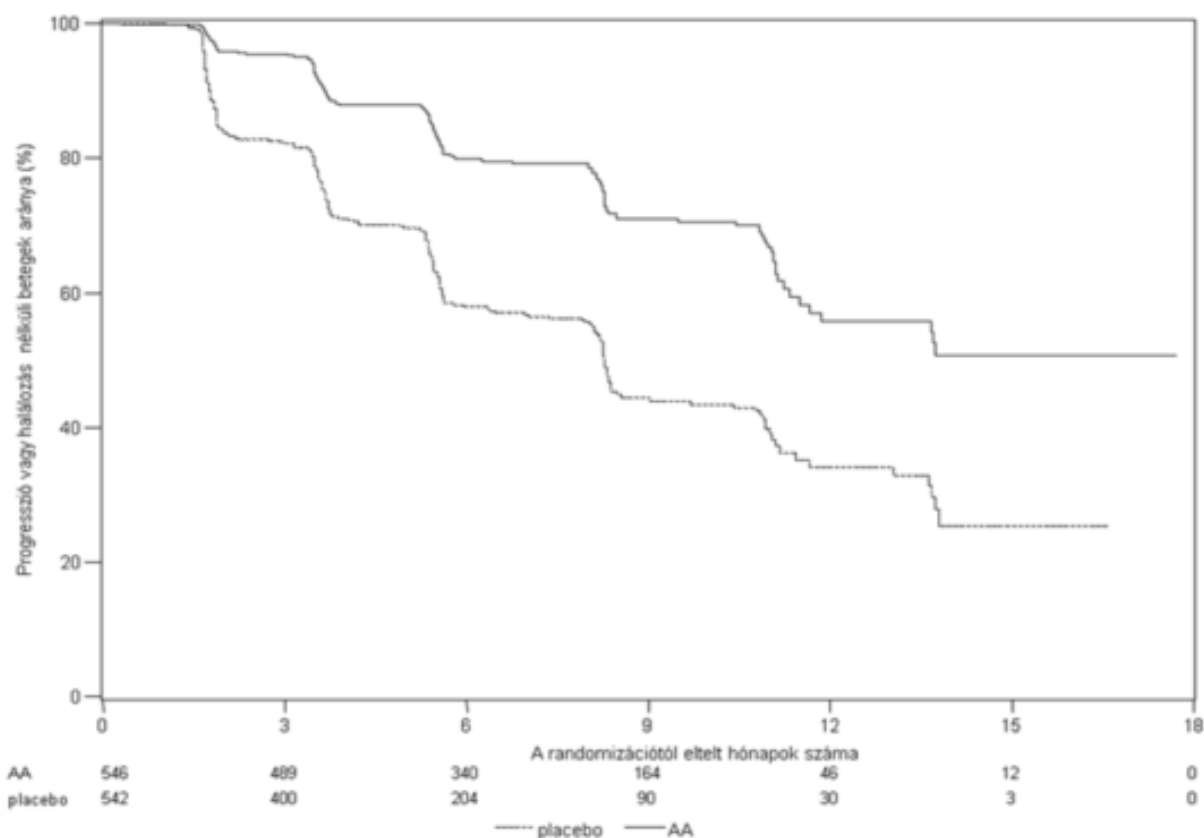
	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
Radiológiai progresszió nélküli túlélés (rPFS)		
Progresszió vagy halál	150 (28%)	251 (46%)
Medián rPFS (hónap)	nem elért	8,3
(95%-os CI)	(11,66; NB)	(8,12; 8,54)
p-érték*	<0,0001	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NB: Nem becsült.

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítménystátusz pontszám (0 vagy 1) szerint rétegezett lograng-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív hazard az abirateron-acetát előnyét jelenti

3. ábra: Az abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy korábban sebészeti kasztrációval kezelt betegek radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi



AA = abirateron-acetát

A résztvevők teljes túlélésre (OS) vonatkozó adatait folyamatosan gyűjtötték a második időközi értékelést követően is. Az rPFS vizsgálatok által végzett radiológiai áttekintését, mint követő érzékenységi elemzést, az 5. táblázat és a 4. ábra mutatja.

Hatszázhet (607) beteg progrediált radiológiaiilag vagy halt meg: 271 (50%) az abirateron-acetát-csoportban és 336 (62%) a placebocsoportban. Az abirateron-acetát-kezelés a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázatát 47%-kal csökkentette a placebohoz képest (relatív hazard = 0,530; 95%-os CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Az rPFS mediánja 16,5 hónap volt az abirateron-acetát-csoportban és 8,3 hónap a placebocsoportban.

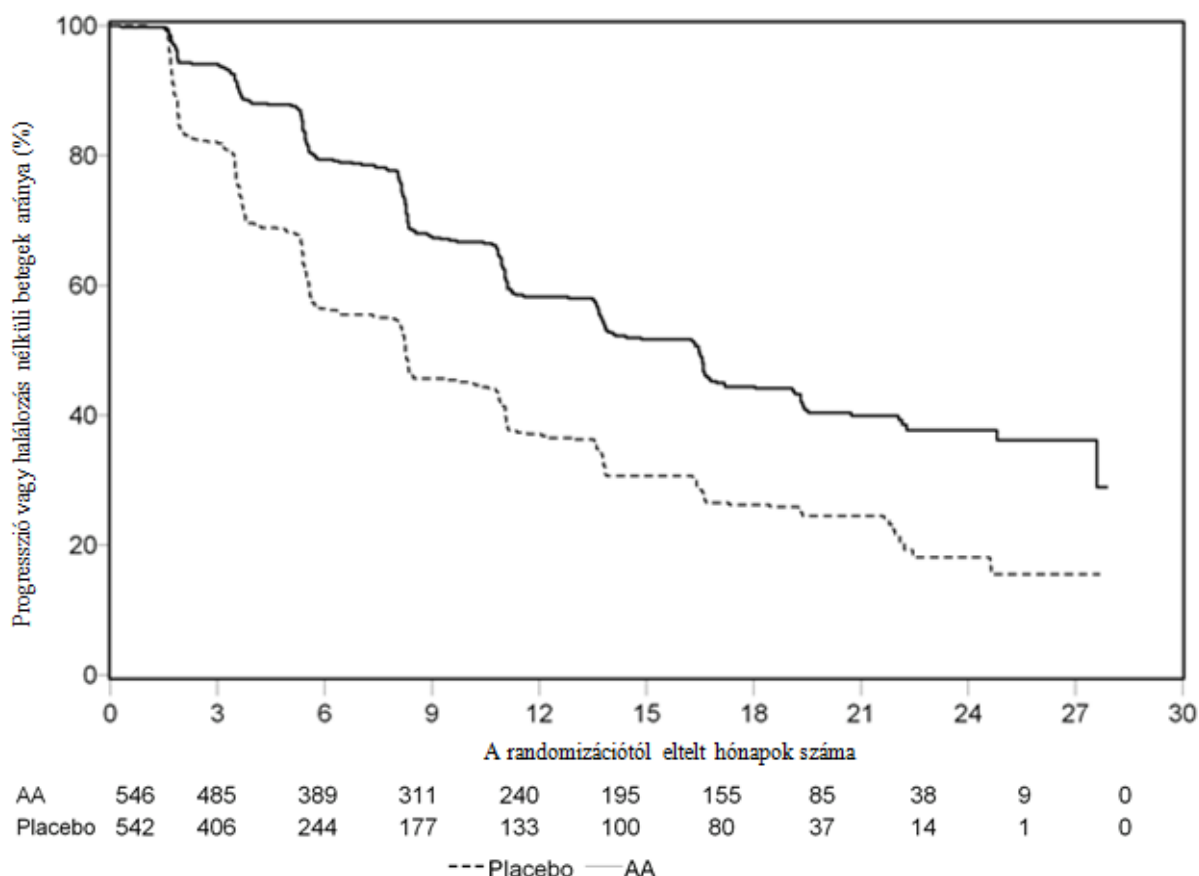
5. táblázat: 302. vizsgálat A radiológiai progresszió nélküli túlélés abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy korábban sebészeti kasztráción átesett betegeknél (az OS második időközi értékelésekor – vizsgáloi áttekintés)

	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
Radiológiai progresszió nélküli túlélés (rPFS)		
Progresszió vagy halál	271 (50%)	336 (62%)
Medián rPFS (hónapok)	16,5	8,3
(95%-os CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-érték*	<0,0001	
Relatív hazard **	0,530 (0,451; 0,623)	
(95%-os CI)		

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítményszám (0 vagy 1) szerint rétegezett lograng-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív hazard az abirateron-acetát előnyét jelenti.

4. ábra: Az abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy korábban sebészeti kasztrációval kezelt betegekre vonatkozó radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi (az OS második időközi értékelésekor – vizsgáloi áttekintés)



AA = abirateron-acetát

Az OS szempontjából tervezett időközi értékelést (*interim analysis*; IA) 333 haláleset bekövetkezése után végezték. A vizsgálatot az észlelt klinikai előnyök mértéke alapján nyílt elrendezésűvé tették és a placebokezelést kapó betegek részére felajánlották az abirateron-acetát-kezelést. A teljes túlélés hosszabb volt az abirateron-acetáttal kezeltéknél, mint a placebóval kezeltéknél, 25%-kal csökkent a

halálozás kockázata (relatív hazard = 0,752; 95%-os CI: [0,606-0,934], p=0,0097), azonban az OS értéke nem ért be, és az időközi eredmények nem érték el a leállítás előre meghatározott statisztikai szignifikancia szintjét (lásd 4. táblázat). A túlélés követése folytatódott ezen időközi értékelés után.

Az OS tervezett végső értékelését 741 haláleset bekövetkezése után végezték (követés medián értéke: 49 hónap). Az abirateron-acetát-kezelést kapó betegek 65%-a halt meg (546 beteg közül 354), míg a placebót kapó betegek 71%-a (542 beteg közül 387). Az abirateron-kezelést kapó csoport javára statisztikailag szignifikáns OS-előnyt mutattak ki a halálozási kockázat 19,4%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,806; 95%-os CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) és a medián OS 4,4 hónapos javulásával (abirateron-acetát 34,7 hónap, placebo 30,3 hónap) (lásd 6. táblázat és 5. ábra). Ezt a javulást annak ellenére kimutatták, hogy a placebocsoport 44%-a későbbi kezelésként abirateron-acetátot kapott.

6. táblázat: 302. vizsgálat A teljes túlélés abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy korábban sebészeti kasztráción átesett betegeknél

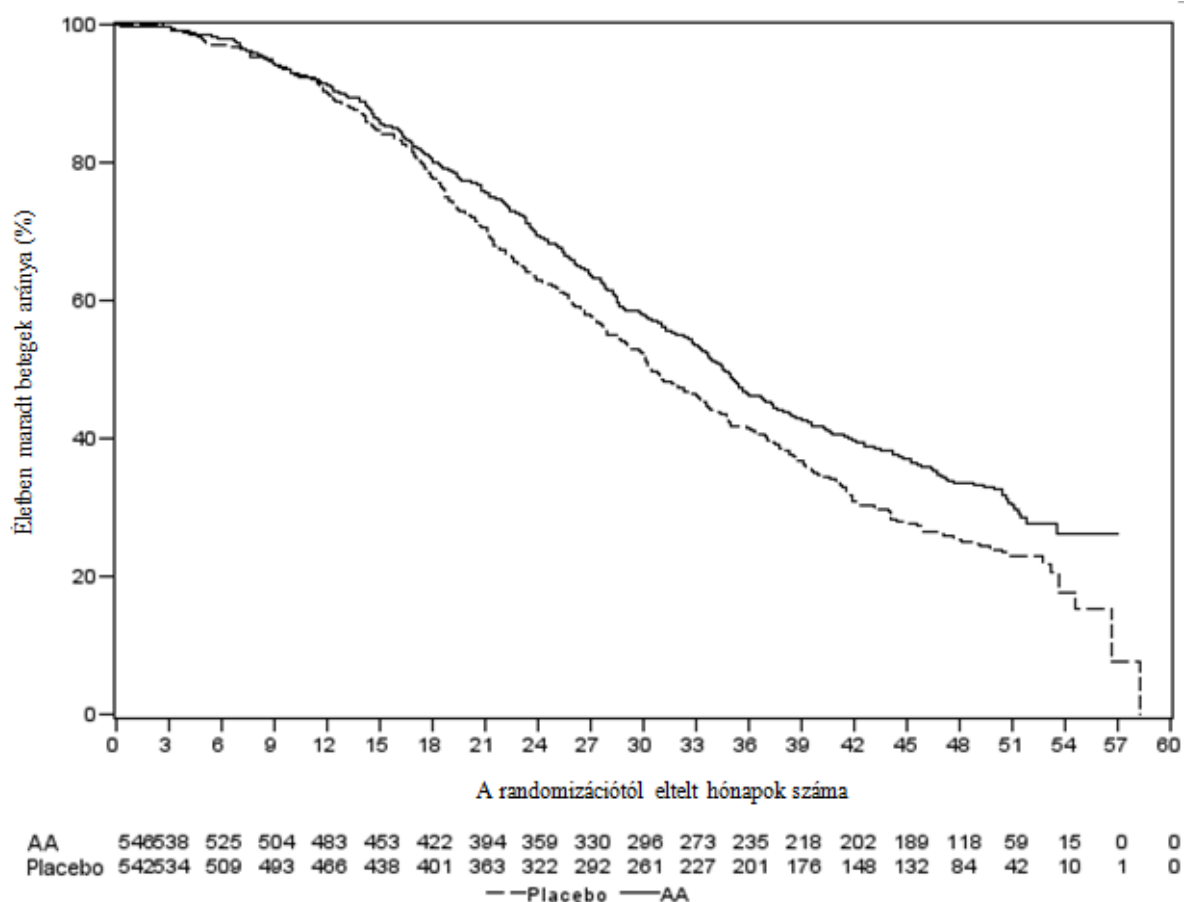
	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
Túlélés időközi értékelése		
Halál (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medián túlélés (hónap)	nem elért	27,2
(95%-os CI)	(NB; NB)	(25,95; NB)
p-érték*	0,0097	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Túlélés végső értékelése		
Halál	354 (65%)	387 (71%)
Medián túlélés hónapokban	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
(95%-os CI)		
p-érték*	0,0033	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NB: Nem becsült.

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítménystatusz pontszám (0 vagy 1) szerint rétegezett logrank-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív hazard az abirateron-acetátnak előnyét jelenti.

5. ábra: Az abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy korábban sebészeti kasztráción átesett betegek Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi, végső értékelés



AA = abirateron-acetát

A teljes túlélésben és az rPFS-ben megfigyelt javuláson túl, minden további mért másodlagos végpontban előnyt mutatott az abirateron-acetát a placebohoz képest a következők szerint:

PSA-progresszióig eltelt idő a PCWG2 feltételrendszer szerint: a PSA-progresszióig eltelt idő 11,1 hónap volt az abirateron-acetát kezelésben részesülőknél és 5,6 hónap a placeboval kezeltéknél (relatív hazard = 0,488; 95%-os CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Az abirateron-acetát-kezeléssel megközelítőleg megduplázódott a PSA-progresszióig eltelt idő (relatív hazard = 0,488). Az igazolt PSA-választ mutató betegek aránya magasabb volt az abirateron-acetát-csoportban, mint a placebo-csoportban (62% vs. 24%; $p < 0,0001$). Olyan betegeknél, akiknél a lágyszöveti betegség mérhető volt, a teljes és részleges tumorválaszt mutatók száma jelentősen emelkedett abirateron-acetát-kezeléssel.

A daganatos fájdalom miatt szükséges opiátalkalmazásig eltelt idő: a prosztatarák okozta fájdalom miatt szükséges opiátalkalmazásig eltelt idő medián értéke 33,4 hónap volt az abirateron-acetáttal kezeltéknél, míg a placeboval kezeltéknél 23,4 hónap (relatív hazard = 0,721; 95%-os CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$) a végső értékeléskor.

A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő: A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő mediánja 25,2 hónap volt az abirateron-acetáttal kezeltéknél, és 16,8 hónap a placeboval kezeltéknél (relatív hazard = 0,580; 95%-os CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Az ECOG szerinti teljesítménystatusz ≥ 1 ponttal történő romlásáig eltelt idő: Az ECOG szerinti teljesítménystatusz ≥ 1 ponttal történő romlásáig eltelt idő mediánja 12,3 hónap volt az

abirateron-acetáttal kezelteknél, és 10,9 hónap a placebóval kezelteknél (relatív házard = 0,821; 95%-os CI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

A következő vizsgálati végpontok statisztikailag szignifikáns előnyt mutattak az abirateron-acetát-kezelés javára:

Objektív terápiás válasz: Az objektív terápiás választ a mérhető betegségben szenvedő betegek közül a teljes vagy részleges választ elérők arányaként határozták meg, a RECIST kritériumok szerint (kiinduláskor a nyirokcsomó méretének legalább 2 cm-esnek kellett lennie ahhoz, hogy céllezióknak tekinthessenek). A kiinduláskor a mérhető betegségben szenvedő betegek közül az objektív terápiás választ adók aránya 36% volt az abirateron-acetát-csoportban és 16% a placebocsoportban ($p < 0,0001$).

Fájdalom: Az abirateron-acetát-kezelés az átlagos fájdalomintenzitás progresszióját jelentősen, 18%-kal ($p = 0,0490$) csökkentette a placebóhoz képest. A progresszióig eltelt idő mediánja 26,7 hónap volt az abirateron-csoportban és 18,4 hónap a placebocsoportban.

A FACT-P (összpontszám) romlásáig eltelt idő: Az abirateron-acetát-kezelés 22%-kal ($p=0,0028$) csökkentette a FACT-P (összpontszám) romlás kockázatát a placebóhoz képest. A FACT-P (összpontszám) romlásáig eltelt idő mediánja 12,7 hónap volt az abirateron-acetát-csoportban, és 8,3 hónap a placebocsoportban.

301-es vizsgálat (olyan betegek bevonásával, akik korábban kemoterápiás kezelésben részesültek)

A 301-es vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik ezt megelőzően docetaxel-kezelésben részesültek. Nem volt elvárás a betegség progressziója a docetaxel-kezelés mellett, mert a kezelés megszakítását a kemoterápia kiváltotta toxicitás is okozhatta volna. A betegek a vizsgálat szerinti kezelést folytatták a PSA progressziójáig (a kiindulási értéktől/nadírtól számított igazolt 25%-os emelkedés), valamint a protokollban meghatározott radiológiai progresszióig és a tünetek súlyosbodásáig vagy klinikai progresszióig. Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a prosztatarákot korábban ketokonazollal kezelték. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt.

A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 69 év (tartomány: 39–95) volt. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: kaukázusi: 737 (93,2%), fekete bőrű: 28 (3,5%), ázsiai: 11 (1,4%) és egyéb: 14 (1,8%). A vizsgálatba bevont betegek 11%-ának 2 pont volt az ECOG- teljesítménystátusz pontszáma; 70%-ánál igazolták radiológiai vizsgálattal a betegség PSA-emelkedéssel járó vagy anélküli progresszióját; 70% részesült előzetesen egy, 30% pedig két kemoterápiás kezelésben. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek 11%-ának volt májráktája.

Az 552 haláleset bekövetkezése után elvégzett tervezett értékelés során azt figyelték meg, hogy az abirateron-acetáttal kezelt betegek 42%-a halt meg (333 a 797-ből) szemben a placebóval kezeltekkel, ahol 55% volt a halálozások aránya (219 a 398-ból). Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél a medián teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: A teljes túlélés abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy korábban sebészeti kasztráción átesett betegeknél

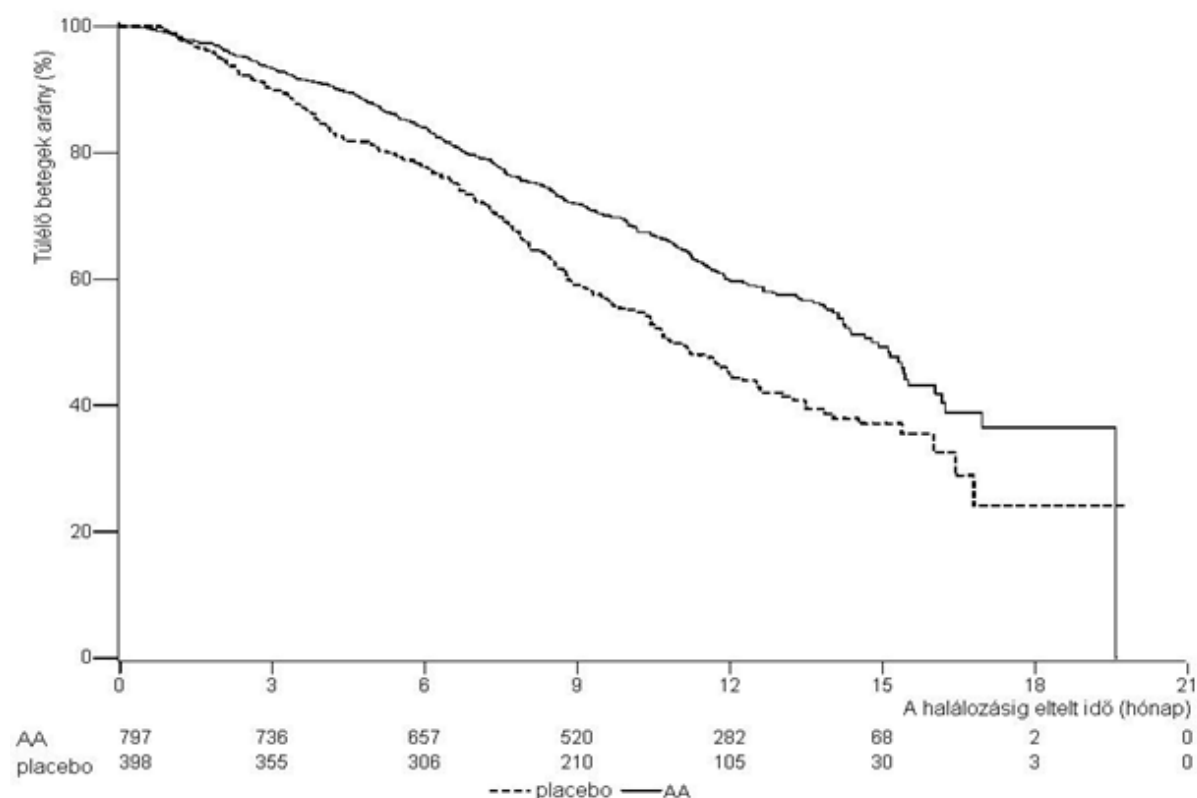
	Abirateron-acetát (n = 797)	Placebo (n = 398)
Elsődleges túlélés elemzés		
Halálozás (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medián túlélés (hónap) (95%-os CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-érték ^a	<0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizált túlélési elemzés		
Halálozás (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medián túlélés (hónap) (95%-os CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a A p-értéket az ECOG-teljesítményszám (0-1 vs. 2), a fájdalompontszám (van vagy nincs), a korábbi kemoterápiás kezelések száma (1 vs. 2), és a betegségprogresszió típusa (csak PSA v. radiológiai) szerint rétegezett logrank-próba alapján határozták meg.

^b A relatív hazard egy rétegezett arányos hazard modell alapján került meghatározásra. Az 1 alatti relatív hazard az abirateron-acetát előnyét jelenti.

A kezelés megkezdése után néhány hónappal az összes értékelési időpontban magasabb volt a túlélők aránya az abirateron-acetáttal kezelték körében, mint a placebóval kezeltéknél (lásd 6. ábra).

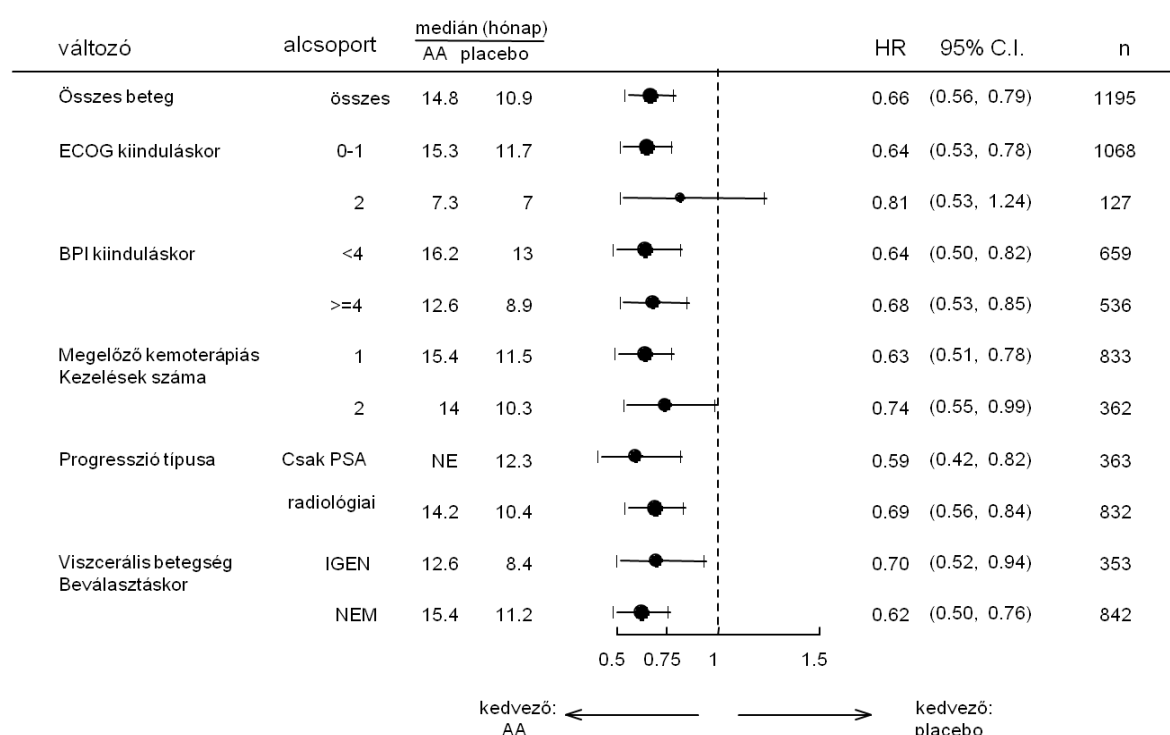
6. ábra: Az abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy korábban sebészeti kasztráción átesett betegek Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi



AA = abirateron-acetát

A túlélési alcsoport elemzés következtetesen az abirateron-acetáttal kezelték túlélési előnyét igazolta (lásd 7. ábra)

7. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként: relatív hazard és 95%-os konfidenciaintervallum



AA = abirateron-acetát; BPI = rövid fájdalomértékelő skála; C.I. = konfidenciaintervallum; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = relatív hazard; NE = nem értékelhető

A teljes túlélésben észlelhető javuláson túlmenően, az összes másodlagos vizsgálati végpont tekintetében is kedvezőbb eredmények születtek az abirateron-acetáttal kezeltéknél, és ezek többszöri vizsgálatra történt korrekció után is statisztikailag szignifikánsak voltak a következő esetekben.

Az abirateron-acetát-kezelést kapó betegeknél szignifikánsan nagyobb volt az össz-PSA-válaszarány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os csökkenéssel definiáltak), a placebokezelésben részesülőkhöz képest, 38% vs. 10% $p < 0,0001$.

A PSA-progresszióig eltelt idő mediánja $10,2$ hónap volt az abirateron-acetáttal kezeltéknél és $6,6$ hónap a placebóval kezeltéknél (relatív hazard = $0,580$; 95% -os CI: $[0,462; 0,728]$, $p < 0,0001$).

A radiológiai progressziómentes túlélés medián értéke $5,6$ hónap volt az abirateron-acetáttal kezeltéknél és $3,6$ hónap a placebóval kezelt betegeknél (relatív hazard = $0,673$; 95% -os CI: $[0,585; 0,776]$, $p < 0,0001$).

Fájdalom

Az abirateron-acetáttal kezeltéknél a placebocsoportéhoz képest statisztikailag szignifikánsan magasabb volt azon betegek aránya, akiknek fájdalma enyhült (44% vs. 27% , $p = 0,0002$). A fájdalom enyhítésére reagálóknak azt a beteget tekintették, akinél a BPI-SF szerinti legrosszabb fájdalomintenzitás-pontszám az utolsó 24 órában legalább 30% -kal csökkent anélkül, hogy a fájdalomcsillapító-használati pontszám növekedett volna, egymás után két vizsgálat során, amiket négy hét különbséggel végeztek el. A fájdalom csökkenése szempontjából csak azoknak a betegeknél

az adatait elemezték, akiknek a kiindulási fájdalompontszáma ≥ 4 volt, és rendelkezésre állt legalább egy, a vizsgálat megkezdése után meghatározott fájdalompontszám (N = 512).

Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknek a placebocsoportéhoz képest kisebb arányú volt a fájdalom progressziója 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) és 18 (35% vs. 46%) hónap után. A fájdalomprogresszió meghatározása: a BPI-SF szerinti legrosszabb fájdalompontszám kiindulási értéktől számított $\geq 30\%$ -os emelkedése az előző 24 órában, a fájdalomcsillapító-használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt csökkenése nélkül, vagy a fájdalomcsillapító használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt $\geq 30\%$ -os emelkedése. A fájdalom progressziójáig eltelt idő 25. percentilise az abirateron-acetáttal kezelt csoportjában 7,4 hónap, míg a placebokezelést kapó betegeknek 4,7 hónap volt.

A csontrendszeret érintő események

Az abirateron-acetáttal kezelt betegek csoportjában a placebocsoportéhoz képest alacsonyabb volt a csontrendszeret érintő események száma, 6 (18% vs. 28%), 12 (30% vs. 40%) és 18 (35% vs. 40%) hónap után. Az első csontrendszeret érintő eseményig eltelt idő 25. percentilise az abirateron-acetáttal kezelt csoportjában a kontrollcsoporténak a kétszerese volt (9,9 hónap vs. 4,9 hónap). A csontrendszeret érintő esemény meghatározása: patológiás törés, gerincvelő-kompresszió, palliatív csontbesugárzás vagy csontsebészeti beavatkozás.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az abirateron-acetátot tartalmazó referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől előrehaladott prosztatarák indikációban. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az abirateron-acetát adagolását követően vizsgálták az abirateron farmakokinetikáját egészséges alanyoknál, metasztatikus prosztatarákos betegeknek és máj- vagy vesekárosodásban szenvedő, daganatos betegségben nem szenvedő alanyoknál. Az abirateron-acetát *in vivo* gyorsan átalakult az androgén-bioszintézist gátló abirateronná (lásd 5.1 pont).

Felszívódás

Éhomi állapotban, a szájon át alkalmazott abirateron-acetát megközelítőleg 2 óra alatt éri el a maximális plazmakoncentrációt.

Az abirateron-acetát étkezés közben történő alkalmazása az éhomi bevételhez képest az abirateron átlagos szisztémás expozíciójának akár 10-szeres (AUC) és akár 17-szeres (C_{max}) emelkedését eredményezi, az étel zsírtartalmától függően. Mivel az étkezések tartalma és összetétele általában változó, az abirateron-acetát étkezés közbeni bevétele egymástól nagyon eltérő expozíciókat eredményezhet. Emiatt az abirateron-acetátot tilos étkezés közben bevenni. Az Abiraterone Mylan-t naponta egyszer, egy adagban, éhgyomorra kell bevenni. Az Abiraterone Mylan-t étkezés után legalább két órával kell bevenni, és a tabletták bevétele után legalább egy órán át nem szabad ételt fogyasztani. A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A ^{14}C -abirateron 99,8%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. A látszólagos eloszlási térfogat kb. 5630 l, ami arra utal, hogy az abirateron-acetát jelentősen eloszlik a perifériás szövetekben.

Biotranszformáció

A ^{14}C -abirateron-acetát-kapszula formájában történő *per os* bevételét követően az abirateron-acetát abirateronná hidrolizálódik, ami azután elsősorban a májban szulfatálással, hidroxilációval és oxidációval tovább metabolizálódik. A keringésben lévő radioaktivitás nagyobb része (kb. 92%-a) az abirateron metabolitjaiból mutatható ki. A 15 kimutatható metabolitból, 2 fő metabolit, az abirateron-szulfát és az abirateron-szulfát-N-oxid, amik a teljes radioaktivitásnak mintegy 43-43%-át adják.

Elimináció

Egészséges alanyok adatai alapján az abirateron átlagos plazmafelezési ideje kb. 15 óra. Az 1000 mg ¹⁴C-abirateron-acetát *per os* alkalmazása után a radioaktivitás 88%-a a székletből, kb. 5%-a pedig a vizeletből volt kimutatható. A székletben jelenlévő fő komponensek a változatlan abirateron-acetát és az abirateron voltak (sorrendben a beadott dózisnak kb. 55%-a és 22%-a).

Vesekárosodás

Az abirateron-acetát farmakokinetikáját tartós művesekezést kapó, végstádiumú vesebetegségben szenvedők és normális veseműködésű, megfeleltetett kontroll alanyok között hasonlították össze. Egyszeri, szájon át adott 1000 mg-os dózis alkalmazását követően a szisztémás abirateron-acetát-expozíció nem volt magasabb a dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás (beleértve a súlyos vesekárosodást is) esetén nem szükséges a dózis csökkentése (lásd 4.2 pont). Azonban nincsen klinikai tapasztalat prosztatarákban és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekkal. Ilyen betegeknél fokozott körültekintéssel kell eljárni.

Májkárosodás

Az abirateron-acetát farmakokinetikáját meglévő enyhe és közepes fokú májkárosodásban (Child–Pugh A és B stádium) szenvedő betegeknél és egészséges kontroll személyeknél vizsgálták. Egyszeri, szájon át adott 1000 mg-os dózis alkalmazását követően a meglévő enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a szisztémás abirateron-acetát-expozíció 11%-kal, a közepes fokú májkárosodásban szenvedőknél 260%-kal emelkedett. Az abirateron-acetát átlagos plazmafelezési ideje kb. 18 órára emelkedett a meglévő enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél és kb. 19 órára a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Egy másik klinikai vizsgálatban az abirateron-acetát farmakokinetikáját meglévő súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeken (n = 8), valamint 8, normál májfunkciójú, egészséges kontroll alanyon vizsgálták. A súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál az abirateron-acetát AUC-értéke megközelítőleg 600%-kal, a szabad gyógyszerfrakció 80%-kal emelkedett a normál májfunkciójú alanyokhoz képest.

A meglévő enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Az abirateron-acetát alkalmazását közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél alaposan át kell gondolni, és esetükben a kezelés előnyei egyértelműen meg kell hogy haladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az abirateron-acetátot nem szabad adni súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés alatt alakul ki a hepatotoxicitás, a kezelés felfüggesztése vagy a dózis módosítása válhat szükségessé (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatokon végzett összes toxikológiai vizsgálatban a keringő tesztoszteron szintje jelentősen csökkent. Ennek eredményeként, a szervek súlyának csökkenése, valamint a reproduktív szervek, a mellékvesék, a hypophysis és az emlők morfológiai és/vagy hisztopatológiai elváltozásai voltak megfigyelhetők. Minden változás teljesen vagy részlegesen reverzibilis volt. A reproduktív és androgénszenzitív szervekben bekövetkezett változások összhangban voltak az abirateron-acetát farmakológiai hatásával. Egy 4 hetes regenerálódási időszakot követően a kezeléssel összefüggő összes hormonális elváltozás megszűnt vagy megszűnőben volt.

Mind a nőstény, mind a hím patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban az abirateron-acetát csökkentette a fertilitást, ami az abirateron-acetát-kezelés befejezése után 4–16 héttel teljesen rendeződött.

Egy patkányokon végzett fejlődéstudósági vizsgálatban az abirateron-acetát hatással volt a vemhességre, csökkentette a magzat súlyát és túlélését. A külső nemi szervekre kifejtett hatást is megfigyelték, noha az abirateron-acetát nem volt teratogén

Ezekben a patkányokon végzett fertilitási és fejlődéstudicitási vizsgálatokban minden hatás az abirateron farmakológiai hatásával függött össze.

A reprodukív szervekben bekövetkezett elváltozásoktól eltekintve a hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási potenciál – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az abirateron-acetát egy transzgénikus (Tg.rasH2) egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban nem volt karcinogén. Egy patkányokkal végzett 24 hónapos karcinogenitási vizsgálatban az abirateron-acetát növelte a herékben az intersticiális sejt neoplasiák előfordulási gyakoriságát. Erről az eredményről úgy gondolják, hogy összefügg az abirateron-acetát farmakológiai hatásával, és specifikus a patkányokra. Az abirateron-acetát nőstény patkányoknál nem volt karcinogén.

Környezeti kockázateértékelés

Az abirateron-acetát hatóanyag környezeti kockázatot jelent a vízi környezetre, különösképpen a halakra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Nátrium-lauril-szulfát
Povidon
Cellulóz, mikrokristályos (E460)
Laktóz-monohidrát
Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid (E551)
Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat:

Poli(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Talkum (E553b)

Abiraterone Mylan 500 mg filmdtabletta

Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompabilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta:

56 db, 60 db tablettát tartalmazó alu-OPA/alu/PVC buboréksomagolás
56 x 1 db, 60 x 1 db tablettát tartalmazó perforált egységadagos alu-OPA/alu/PVC buboréksomagolás
56 db, 60 db tablettát tartalmazó PVC/PE/PVDC buboréksomagolás
56 x 1 db, 60 x 1 db filmtablettát tartalmazó perforált egységadagos PVC/PE/PVDC buboréksomagolás

Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta:

Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárt, oxigénelnyelő tartályt magában foglaló, 28 db, 30 db tablettát tartalmazó tartály.
Nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén (PP) gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárt, 28 db, 30 db tablettát tartalmazó tartály
28 db, 30 db tablettát tartalmazó alu-OPA/alu/PVC buboréksomagolás
56 x 1 db, 30 x 1 db tablettát tartalmazó perforált egységadagos alu-OPA/alu/PVC buboréksomagolás
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A hatásmechanizmus alapján ez a gyógyszer károsíthatja a magzat fejlődését, ezért az abirateron-acetátot terhes vagy fogamzóképes nők védőfelszerelés (mint pl. védőkesztyű) nélkül nem kezelhetik.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a vízi környezetre (lásd 5.3 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. augusztus 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta
abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

56 db filmtabletta
60 db filmtabletta
56 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

Az Abiraterone Mylan-t étkezés után legalább két órával kell bevenni, és a tabletták bevétele után legalább egy órán át nem szabad ételt fogyasztani.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes vagy fogamzóképes nők nem foghatják a kezükbe az Abiraterone Mylan-t kesztyű nélkül.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Abiraterone Mylan 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta
abirateron-acetát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ ÉS HDPE TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta
abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 db filmtabletta
30 db filmtabletta
28 × 1 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Abiraterone Mylan-t étkezés után legalább két órával kell bevenni, és a tabletták bevitelét követően legalább egy órán át nem szabad ételt fogyasztani.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes vagy fogamzóképes nők nem foghatják a kezükbe az Abiraterone Mylan-t kesztyű nélkül.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Csak a dobozon:
Abiraterone Mylan 1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Csak a dobozon
Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Csak a dobozon

PC

SN

NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta
abirateron-acetát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta abirateron-acetát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Abiraterone Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Abiraterone Mylan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Abiraterone Mylan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Abiraterone Mylan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Abiraterone Mylan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Abiraterone Mylan egy abirateron-acetát nevű hatóanyagot tartalmaz. Ezt a gyógyszert felnőtt férfiak esetén olyan prosztatarák kezelésére használják, amely a szervezet más részeire is áttért. Az Abiraterone Mylan megakadályozza az Ön szervezetében a tesztoszteron képződését, ami lassíthatja a prosztatarák növekedését.

Amikor az Abiraterone Mylan-t a betegség korai stádiumában rendelik, amikor az még reagál a hormonkezelésre, akkor azt olyan kezeléssel együtt alkalmazzák, ami csökkenti a tesztoszteronszintet (androgénszint- csökkentő kezelés).

Ha ezt a gyógyszert szedi, kezelőorvosa egy másik, prednizon vagy prednizolon nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszert is fel fog írni. Ez csökkenti annak az esélyét, hogy magas legyen a vérnyomása, hogy túl sok folyadék halmozódjon fel a szervezetében (folyadék-visszatartás) vagy lecsökkenjen vérében a kálium szintje.

2. Tudnivalók az Abiraterone Mylan szedése előtt

Ne szedje az Abiraterone Mylan-t:

- ha allergiás az abirateron-acetátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön nő, különösen ha terhes. Az Abiraterone Mylan-t csak férfiak alkalmazhatják;
- ha súlyos májkárosodása van;
- rádium-223-mal kombinációban (amit a prosztatarák kezelésére alkalmaznak).

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével ennek a gyógyszernek a szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt ezt a gyógyszert elkezdi szedni:

- ha májbetegsége van;
- ha azt mondták Önnek, hogy magas a vérnyomása, szívelégtelensége van vagy alacsony a vér káliumszintje (a vér alacsony káliumszintje növelheti a szívritmuszavarok kockázatát);
- ha előfordult Önnél egyéb szív- vagy érrendszeri betegség;
- ha szabálytalan vagy szapora szívverése van;
- ha légszomja van;
- ha testsúlya gyorsan növekszik;
- ha láb-, boka- vagy lábszárvízenyője van;
- ha prosztatatarák kezelésére korábban ketokonazol nevű gyógyszert szedett;
- arról, hogy ezt a gyógyszert prednizonnal vagy prednizolonnal kell szedni;
- arról, hogy ez milyen lehetséges hatással lehet csontjaira;
- ha magas a vércukorszintje.

Mondja el kezelőorvosának, ha az mondták Önnek, hogy bármilyen szív- vagy érbetegsége van, beleértve a szívritmuszavarokat is (aritmia), vagy ha ezekre a betegségekre gyógyszert szed.

Mondja el kezelőorvosának, ha sárgás színű lett a bőre vagy a szemfehérje, sötétebb lett a vizelete vagy erős hányingere van vagy hányt, mivel ezek a jelek és tünetek májbetegsége utalhatnak. Ritkán elégtelen májműködés (más néven akut májelégtelenség) alakulhat ki, mely halálhoz vezethet.

Vörösvértestszám-csökkenés, csökkent nemi vágy (libidó), izomgyengeség és/vagy izomfájdalom előfordulhat.

Az Abiraterone Mylan-t a csonttörések vagy halálozás kockázatának lehetséges emelkedése miatt tilos rádium-223-mal kombinációban adni.

Amennyiben rádium-223-kezelést terveznek Önnél az Abiraterone Mylan és prednizon/prednizolon-kezelést követően, legalább 5 napot várnia kell a rádium-223-kezelés elkezdése előtt.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek közül valamelyik vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Vérvizsgálatok

Ez a gyógyszer hatással lehet a májára, miközben Ön semmiféle tünetet nem érez. Ennek a gyógyszernek a szedése alatt kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat fog végeztetni, hogy figyelje a máját érintő esetleges hatásokat.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekek és serdülők kezelésére nem alkalmazható. Ha egy gyermek vagy serdülő véletlenül lenyel egy Abiraterone Mylan tablettát, azonnal menjenek kórházba, és vigyék magukkal a betegtájékoztatót, hogy meg tudják mutatni a sürgősségi osztály orvosának.

Egyéb gyógyszerek és az Abiraterone Mylan

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdeneszedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert az Abiraterone Mylan fokozhatja számos gyógyszer, köztük a szívgyógyszerek, nyugtatók, cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, gyógynövénykészítmények (pl.: közönséges orbáncfű) és más gyógyszerek hatását. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának változtatnia kell ezeknek a gyógyszereknek az adagján. Hasonlóan, néhány gyógyszer az Abiraterone Mylan hatását fokozhatja vagy csökkentheti. Ez mellékhatásokhoz vezethet, illetve gátolhatja az Abiraterone Mylan-t abban, hogy a megfelelő módon fejtsse ki hatását.

Az androgénszintet (a férfi nemi hormonok szintjét) csökkentő kezelés növelheti a szívritmuszavarok kockázatát. Mondja el kezelőorvosának, ha olyan gyógyszereket kap:

- amelyeket a szívritmuszavarok kezelésére alkalmaznak (pl. kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol);
- amelyekről ismert, hogy növelik a szívritmuszavarok kockázatát (pl. metadon [fájdalomcsillapításra és a kábítószerfüggők méregtelenítő kezelésében alkalmazzák], moxifloxacin [egy antibiotikum], antipszichotikumok [súlyos mentális betegségekben alkalmazzák]).

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

Az Abiraterone Mylan egyidejű bevétele étellel

- Ezt a gyógyszert tilos étkezés közben bevenni (lásd 3. pont „A gyógyszer bevitelével kapcsolatos tudnivalók”)
- Az Abiraterone Mylan étkezés közbeni bevétele mellékhatásokat okozhat.

Terhesség és szoptatás

Az Abiraterone Mylan nők nem alkalmazhatják.

- Amennyiben a gyógyszert terhes nő veszi be, az árthat a születendő gyermeknek.
- Terhes vagy fogamzóképes nők számára kesztyű viselése kötelező, ha hozzá kell érniük ehhez a gyógyszerhez, vagy a munkájukból kifolyólag kezükbe kell venniük azt.
- Ha fogamzóképes nővel kerül szexuális kapcsolatba, használjon kondomot és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert.
- Ha terhes nővel kerül szexuális kapcsolatba, a születendő gyermek védelme érdekében használjon kondomot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer valószínűleg nem befolyásolja az Ön gépjárművezetési és bármilyen szerszámmal vagy géppel való munkavégzéshez szükséges képességeit.

Az Abiraterone Mylan laktózt és nátriumot tartalmaz

- A készítmény laktózt (a cukor egyik fajtája) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.
- Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Abiraterone Mylan-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 1000 mg (két darab 500 mg-os tabletta vagy egy darab 1000 mg-os tabletta).

A gyógyszer bevitelével kapcsolatos tudnivalók

- Szájon át vegye be ezt a gyógyszert.
- **Ne étkezés közben vegye be az Abiraterone Mylan-t.** Ha az Abiraterone Mylan-t étellel együtt veszi be, akkor előfordulhat, hogy a szükségesnél több gyógyszer szívódik fel a szervezetben, és ez mellékhatásokat okozhat.
- **Az Abiraterone Mylan tablettákat naponta egyszer, egy adagban, éhgyomorra kell bevenni.** Az Abiraterone Mylan-t étkezés után legalább két órával kell bevenni, és a tabletták bevétele után legalább egy órán át nem szabad ételt fogyasztani. (Lásd 2. pont „Az Abiraterone Mylan egyidejű bevétele étellel”)
- A tablettát vízzel nyelje le.

- **500 mg-os filmtabletta esetében:** Ne törje szét a tablettát.
- **1000 mg-os filmtabletta esetében:** A tablettát ketté törhető, hogy könnyebb legyen lenyelni.
- Az Abiraterone Mylan-t egy prednizon vagy prednizolon nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszerrel kell bevennie. A prednizont vagy prednizolont a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje.
- Az Abiraterone Mylan-kezelés ideje alatt a prednizont vagy prednizolont minden nap szednie kell.
- Amennyiben sürgősségi orvosi ellátásra van szüksége, előfordulhat, hogy a prednizon vagy prednizolon adagját módosítani kell. Kezelőorvosa el fogja mondani, ha a prednizon vagy prednizolon adagját változtatni kell. Ne hagyja abba a prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa ezt mondja Önnek.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is rendelhet az Abiraterone Mylan és a prednizon vagy a prednizolon mellett.

Ha az előírtnál több Abiraterone Mylant vett be

Ha az előírtnál többet vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy azonnal menjen kórházba.

Ha elfelejtette bevenni az Abiraterone Mylant

- Ha elfelejtette bevenni az Abiraterone Mylan-t, illetve a prednizont vagy a prednizolont, a következő nap a szokásos adagot vegye be.
- Ha több napja elfelejtette bevenni az Abiraterone Mylan-t, illetve a prednizont vagy a prednizolont, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Ha idő előtt abbahagyja az Abiraterone Mylan szedését

Ne hagyja abba az Abiraterone Mylan vagy prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba az Abiraterone Mylan szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli:

- izomgyengeség, izomrángás vagy heves szívdobogás érzése (palpitáció). Ezek a vér alacsony káliumszintjét jelezhetik.

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

vizenyő a lábszárában vagy a lábában, a vér alacsony káliumszintje, a máj működését jelző értékek emelkedése, magas vérnyomás, húgyúti fertőzés, hasmenés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

magas vérzsírszint, mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció), szívelégtelenség, szapora szívverés, szepszisnek nevezett súlyos fertőzés, csonttörések, emésztési zavar, vér a vizeletben, bőrkíütés.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

mellékvese-problémák (só- és vízháztartási problémákkal összefüggésben), rendellenes szívritmus (aritmia), izomgyengeség és/vagy izomfájdalom.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):
tüdőirritáció (allergiás alveolitisznek is nevezik),
elégtelen májműködés (akut májelégtelenségnek is nevezik).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
szívinfarktus, EKG (elektrokardiogram) elváltozások (QT-megnyúlás), és súlyos allergiás reakciók
nyelési vagy légzési nehézségekkel, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzadásával vagy viszkető
kiütéssel.

A prosztatarák miatt kezelt férfiaknál csontvesztés fordulhat elő. Az abirateron prednizonnal vagy
prednizolonnal együtt alkalmazva fokozhatja a csontvesztést.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a
betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A
mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található
elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több
információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Abiraterone Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a
gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg
gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik
a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Abiraterone Mylan?

A készítmény hatóanyaga az abirateron-acetát. 500 mg vagy 1000 mg abirateron-acetátot tartalmaz
filmtablettaként.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium (E468), nátrium-lauril-szulfát, povidon, mikrokristályos cellulóz
(E460), laktóz-monohidrát, vízmentes, koloid szilícium-dioxid (E551) és magnézium-sztearát
(E470b).

Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol (E1521) és talkum (E553b). Emellett
az 500 mg-os tabletták vörös vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) is tartalmaznak.

Lásd 2. pont: „Az Abiraterone Mylan laktózt és nátriumot tartalmaz”.

Milyen az Abiraterone Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Abiraterone Mylan 500 mg filmtabletta barna, ovális formájú (19 mm hosszúságú x 10 mm
szélességű), egyik oldalon „500” jelzéssel, és 56 db, 60 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban,
valamint 56 x 1 db, 60 x 1 db tablettát tartalmazó perforált egységadagos buboréksomagolásban
kapható.

Az Abiraterone Mylan 1000 mg filmtabletta fehér-törtfehér, ovális formájú (23 mm
hosszúságú x 11 mm szélességű), az egyik oldalán törővonallal, a másik oldalán sima felülettel, 28 db
vagy 30 db tablettát tartalmazó tartályban, valamint 28 db, 30 db tablettát tartalmazó

buboréksomagolásban és 28 × 1 db , 30 × 1 db tablettát tartalmazó perforált egységadagos buboréksomagolásban is kapható. A tartály emellett egy oxigénelnyelő tartályt is magában foglal. Ne nyelje le az oxigénelnyelő tartályt, mert az káros lehet az egészségére.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel.: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel.: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel.: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel.: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel.: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf.: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel.: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél.: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.
Tél.: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited
Tél.: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.
Tél.: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tél.: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.
Tél.: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tél.: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tél.: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tél.: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB
Tél.: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tél.: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.