

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės
Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg abiraterono acetato (*abirateroni acetatas*), atitinkančio 446 mg abiraterono.

Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1000 mg abiraterono acetato (*abirateroni acetatas*), atitinkančio 893 mg abiraterono.

Pagalbinė(ės) medžiaga(os), kurių poveikis žinomas

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 500 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 68 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 1000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 136 mg laktozės monohidrato (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės

Ruda, ovalios formos plėvele dengta tabletė su „500“ įspaudu vienoje pusėje, 19 mm ilgio ir x 10 mm pločio.

Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos ar balkšvos spalvos, ovalios formos plėvele dengta tabletė, su laužimo linija vienoje pusėje ir lygi kitoje pusėje, 23 mm ilgio x 11 mm pločio. Laužimo linija skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Abiraterone Mylan kartu su prednizonu arba prednizolonu yra skiriama:

- naujai diagnozuoto didelės rizikos metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio (mHJPV) gydymui suaugusiems vyrams, vartojant kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT) (žr. 5.1 skyrių).
- metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (mKAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems nėra simptomų arba pasireiškia nedideli simptomai po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos ir dar nėra klinikinių indikacijų skirti chemoterapiją (žr. 5.1 skyrių).
- suaugusių vyrų, kurių liga progresavo taikant chemoterapiją su docetakseliu arba po jos, mKAPV gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą turi skirti atitinkamas sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 1000 mg (dvi 500 mg tabletės arba viena 1000 mg tabletė), vartojama vieną kartą per parą, kuri privalo nebūti vartojama su maistu (žr. „Vartojimo metodas“ toliau). Tablečių vartojimas su maistu padidina abiraterono sisteminę ekspoziciją (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Prednizono ar prednizolono dozavimas

Esant mHJPV Abiraterone Mylan vartojamas kartu su 5 mg prednizono ar prednizolono per parą. Esant mKAPV Abiraterone Mylan vartojamas kartu su 10 mg prednizono ar prednizolono per parą.

Pacientams, kuriems nėra atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją į liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojantį hormoną (LHAH) panašiu vaistiniu preparatu.

Rekomenduojamas stebėjimas

Serumo transaminazių aktyvumas turi būti nustatytas prieš pradedant gydymą, pirmuosius tris gydymo mėnesius kas dvi savaites, o vėliau – kas mėnesį. Kas mėnesį turi būti tikrinamas kraujospūdis, kalio koncentracija serume ir skysčių susilaikymas. Vis dėlto pacientus, kuriems yra reikšminga stazinio širdies nepakankamumo rizika, per pirmuosius tris gydymo mėnesius reikia stebėti kas 2 savaites, o vėliau – kas mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo hipokalemija arba hipokalemija išsivysto gydant Abiraterone Mylan, apsvarstykite kalio koncentracijos palaikymą ties ≥ 4.0 mmol/l riba.

Pacientams, kuriems pasireiškia ≥ 3 sunkumo laipsnio toksiškumas, įskaitant hipertenziją, hipokalemiją, edemą ir kitą nemineralkortikoidinį toksiškumą, gydymą reikia sustabdyti ir skirti tinkamas gydomasias priemones. Gydymo Abiraterone Mylan negalima atnaujinti tol, kol toksinio poveikio simptomai nesumažėja iki 1 sunkumo laipsnio arba pradinio lygmens. Praleidus Abiraterone Mylan, prednizono ar prednizolono paros dozę, gydymą reikia tęsti kitą dieną įprastine paros doze.

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, kuriems gydymo metu išsivysto toksinis poveikis kepenims (alaninaminotransferazės [ALT] aktyvumas arba aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas padidėja daugiau kaip 5 kartus virš viršutinės normos ribos [VNR]), gydymas turi būti nedelsiant sustabdomas (žr. 4.4 skyrių). Paciento kepenų funkcijos tyrimų rezultatams grįžus į pradinį lygį, pakartotinis gydymas gali būti taikomas skiriant sumažintą dozę – po 500 mg (viena tabletė) vieną kartą per parą. Pakartotinai gydomiems pacientams serumo transaminazių aktyvumas pirmuosius tris mėnesius turi būti tikrinamas mažiausiai kas dvi savaites, vėliau – kas mėnesį. Jei toksinis poveikis kepenims pasikartoja skiriant sumažintą 500 mg per parą dozę, gydymas turi būti nutrauktas.

Jeigu taikant gydymą pacientams bet kuriuo metu išsivysto sunkus toksinis poveikis kepenims (ALT arba AST aktyvumas 20 kartų didesnis už VNR), gydymas turi būti nutrauktas ir pacientai neturi būti pakartotinai gydomi.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto, klinikinės patirties su prostatos vėžiu sergančiais pacientais, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Gydant šiuos pacientus reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams su jau prieš gydymą esančiu nesunkiu kepenų pakenkimu (*Child-Pugh* klasė A) dozės koreguoti nereikia.

Įrodyta, kad vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (*Child-Pugh* klasė B) sisteminę abiraterono ekspoziciją po vienkartinį geriamųjų 1000 mg abiraterono acetato dozių padidina apytiksliai keturis

kartus (žr. 5.2 skyrių). Klinikinio saugumo ir veiksmingumo duomenų apie kartotinių abiraterono acetato dozių vartojimą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų pakenkimu (Child-Pugh klasė B arba C), nėra. Dozės nustatyti neįmanoma. Abiraterone Mylan vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda persveria galimą riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Abiraterone Mylan neturi vartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Abiraterone Mylan nėra skirtas vaikų populiacijai.

Vartojimo būdas

Abiraterone Mylan skirtas vartoti per burną.

Tabletę (-es) reikia išgerti kaip vienkartinę dozę kartą per parą tuščiu skrandžiu. Abiraterone Mylan reikia išgerti praėjus ne mažiau kaip dviem valandoms po valgio ir ne mažiau kaip vieną valandą po tablečių vartojimo negalima valgyti. 500 mg tabletę (-es) reikia nuryti visą (-as) užgeriant vandeniu. Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtas tabletes galima padalyti, kad pacientui būtų lengviau nuryti. 1000 mg tabletę (-es) reikia nuryti užgeriant vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėščios arba galinčios būti nėšiomis moterys (žr. 4.6 skyrių).
- Sunkus kepenų pakenkimas [C klasės pagal Child-Pugh (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius)].
- Abiraterone Mylan su prednizonu ar prednizolonu negalima vartoti derinyje Ra-223.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipertenzija, hipokalemija, skysčių susilaikymas organizme ir širdies nepakankamumas dėl mineralkortikoidų pertekliaus

Abiraterone Mylan gali sukelti hipertenziją, hipokalemiją ir skysčių susilaikymą organizme (žr. 4.8 skyrių) kaip pasekmę CYP17 slopinimo sukulto padidėjusio mineralkortikoidų kiekio (žr. 5.1 skyrių). Kartu vartojant kortikosteroidų, yra slopinamas adrenokortikotropinio hormono (AKTH) išsiskyrimas, todėl sumažėja šių nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas. Reikalingas atsargumas gydant pacientus, kurių gretutinės ligos gali pablogėti dėl kraujospūdžio padidėjimo, hipokalemijos (pvz., tuos, kurie vartoja širdį veikiančių gliukozidų), ar skysčių susilaikymo organizme (pvz., sergančius širdies nepakankamumu, sunkios ar nestabilios krūtinės anginos, neseniai įvykusio miokardo infarkto ar skilvelių aritmijos, bei sunkiu inkstų pakenkimu sergančius pacientus).

Abiraterone Mylan reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi širdies ir kraujagyslių liga. III fazės tyrimuose su abirateronu nebuvo įtraukti pacientai, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, kliniškai reikšminga širdies liga, pasireiškusi miokardo infarktu, arba arterijų trombozės atvejais per paskutiniuosius 6 mėnesius, sunkia arba nestabilia krūtinės angina, III ar IV klasės pagal Niujorko širdies asociaciją (NYHA) širdies nepakankamumu (tyrimas 301) ar nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimai 301 ir 302) arba < 50 % širdies išstūmimo frakcija. Iš tyrimų 301 ir 302 buvo pašalinti pacientai, kuriems pasireiškė prieširdžių virpėjimas arba kitokia širdies aritmija, dėl kurios reikėjo gydyti vaistiniais preparatais. Saugumas pacientams, kuriems kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) yra < 50 % ar yra III arba IV klasės (pagal NYHA) širdies nepakankamumas (tyrime 301) arba nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumas (tyrimuose 301 ir 302), nebuvo nustatytas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Prieš gydant pacientus, kuriems yra reikšminga stazinio širdies nepakankamumo rizika (pvz., anksčiau buvęs širdies nepakankamumas, nekontroliuojama hipertenzija arba širdies sutrikimai, tokie kaip išeminė širdies liga), apsvarstykite širdies funkcijos įvertinimą (pvz., elektrokardiogramą). Prieš pradedant gydymą Abiraterone Mylan, reikia gydyti širdies nepakankamumą ir optimizuoti širdies funkciją. Hipertenzija, hipokalemija ir skysčių susilaikymas turi būti koreguoti ir kontroliuojami. Gydymo metu tikrinti kraujospūdį, kalio koncentraciją serume, skysčių kaupimąsi (kūno masės

prieaugį, periferinę edemą), ir stebėti, ar neatsiranda kitų stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų per pirmuosius 3 mėnesius reikia kas dvi savaites, vėliau – kas mėnesį, o esamus nukrypimus koreguoti. Pacientams, kuriems pasireiškė su abiraterono vartojimu susijusi hipokalemija, buvo stebėtas QT intervalo pailgėjimas. Esant kliniškai reikšmingam širdies funkcijos sumažėjimui reikia pagal klinikinės indikacijas įvertinti širdies funkciją, pradėti reikiamą gydymą ir apsvarstyti būtinybę nutraukti šį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Toksinis poveikis kepenims ir kepenų pakenkimas

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu pasitaikė ženklus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejai, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą vaistiniu preparatu ar pakeisti jo dozę (žr. 4.8 skyrių). Serumo transaminazių aktyvumą serume reikia nustatyti prieš pradedant gydymą, pirmuosius tris mėnesius kas dvi savaites, o vėliau – kas mėnesį. Jei pasireiškia apie toksinį poveikį kepenims verčiantys galvoti klinikiniai simptomai ar požymiai, nedelsiant reikia nustatyti transaminazių aktyvumą serume. Jei bet kuriuo metu ALT arba AST daugiau kaip 5 kartus viršija VNR, gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas ir atidžiai monitoruojama kepenų funkcija. Pakartotinai gydyti galima tik paciento kepenų funkcijos tyrimų rezultatams grįžus į pradinį lygį, ir skiriant mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu taikant gydymą pacientams bet kuriuo metu išsivysto sunkus toksinis poveikis kepenims (ALT arba AST aktyvumas 20 kartų didesnis už VNR), gydymas turi būti nutrauktas ir pacientai neturi būti pakartotinai gydomi.

Pacientai, sergantys aktyviu ar simptominiu virusiniu hepatitu, klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo, todėl duomenų, pagrindžiančių abiraterono vartojimą šioje populiacijoje, nėra.

Klinikinio saugumo ir veiksmingumo duomenų apie kartotinių abiraterono acetato dozių vartojimą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų pakenkimu (*Child-Pugh* klasė B arba C), nėra. Abiraterone Mylan vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda turi aiškiai persverti galimą riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Abiraterone Mylan neturi vartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Poregistracinio stebėjimo metu retai buvo gauta pranešimų apie ūminį kepenų nepakankamumą ir žaibinį hepatitą, kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių).

Kortikosteroidų nutraukimas ir paciento apsaugojimas nuo stresinių situacijų

Pacientams nutraukus vartoti prednizoną ar prednizoloną, patartina imtis atsargumo priemonių ir turi būti atliekamas monitoringas dėl antinksčių žievės nepakankamumo. Jei, nutraukus prednizono ar prednizolono vartojimą, gydymas Abiraterone Mylan yra tęsiamas, pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda mineralokortikoidų pertekliaus simptomų (žr. informaciją aukščiau).

Prednizonu ar prednizolonu gydomiems pacientams, kurie patiria neįprastą stresą, gali būti skiriamos padidintos kortikosteroidų dozės prieš stresinę situaciją, stresinės situacijos metu ir po jos.

Kaulų tankis

Vyrams, sergantiems metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu, gali sumažėti kaulų tankis. Abiraterone Mylan vartojimas kartu su gliukokortikoidu šį poveikį gali sustiprinti.

Ankstesnis ketokonazolo vartojimas

Pacientams, kurie dėl prostatos vėžio anksčiau buvo gydyti ketokonazolu, galima tikėtis žemesnių atsako dažnių.

Hiperglikemija

Dėl gliukokortikoidų vartojimo gali padidėti hiperglikemija, todėl reikia dažniau matuoti gliukozės koncentracijas cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje.

Hipoglikemija

Buvo pranešta apie hipoglikemijos atvejus, kai abiraterono acetatas ir prednizonas/prednizolonas buvo skiriamas pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ir vartojantiems pioglitazoną arba repaglinidą (žr. 4.5 skyrių); todėl pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, reikia dažnai matuoti cukraus kiekį kraujyje.

Vartojimas kartu su chemoterapija

Abiraterono acetato vartojimo kartu su citotoksine chemoterapija saugumas ir veiksmingumas nenustatytas (žr. 5.1 skyrių).

Galimos rizikos

Vyrams, kurie serga metastazavusiu prostatos vėžiu, įskaitant gydomus Abiraterone Mylan, gali pasireikšti anemija ir lytinės funkcijos sutrikimas.

Poveikis skeleto raumenims

Buvo pranešta apie miopatijos ir rabdomiolizės atvejus abiraterono acetatu gydytiems pacientams. Dauguma šių atvejų išryškėjo per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir praėjo po to, kai buvo nutrauktas gydymas abiraterono acetatu. Rekomenduojama atsargiai skirti pacientams, kurie tuo pačiu metu yra gydomi vaistiniais preparatais, žinomais sąsajomis su miopatija arba rabdomiolize.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Dėl rizikos, kad sumažės abiraterono ekspozicija, gydymo metu reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorius, išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių, (žr. 4.5 skyrių).

Abiraterono ir prednizono ar prednizolono derinys su Ra-223

Gydymas abirateronu su prednizonu ar prednizolonu derinyje su Ra-223 yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių) dėl klinikinių tyrimų metu pastebėtos padidėjusios kaulų lūžių rizikos ir padidėjusios mirtinumo tikimybės tarp pacientų, sergančių prostatos vėžiu, kuriems nėra simptomų arba simptomai yra lengvi.

Tolesnio gydymo Ra-223 rekomenduojama ne pradėti bent 5 dienas po paskutinio Abiraterone Mylan derinio su prednizonu ar prednizolonu suvartojimo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Maisto poveikis abirateronui

Vartojimas kartu su maistu žymiai padidina abiraterono absorbciją. Veiksmingumas ir saugumas, kai vartojama kartu su maistu, nėra nustatytas, todėl šis vaistinis preparatas privalo nebūti vartojamas su maistu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Galimybė kitiems vaistiniams preparatams paveikti abiraterono ekspozicijas

Klinikiniame farmakokinetinės sąveikos tyrime, kuriame sveiki tiriamieji pirmiau buvo gydyti stipraus poveikio CYP3A4 sužadinančiu vaistiniu preparatu rifampicinu po 600 mg per parą 6 paras, o po to pavartojo vieną 1000 mg abiraterono acetato dozę, vidutinis abiraterono AUC_∞ plazmoje sumažėjo 55 %.

Gydymo metu reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, rifabutiną, rifapentiną, fenobarbitalį, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatus), išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių.

Atskirame klinikiname farmakokinetinės sąveikos tyrime, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo vartojimas kartu nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio abiraterono farmakokinetikai.

Galimybė daryti poveikį kitų vaistinių preparatų ekspozicijoms

Abirateronas yra vaistinius preparatus metabolizuojančių kepenų fermentų CYP2D6 ir CYP2C8 inhibitorius.

Tyrime, kuriame buvo nustatinėjamas abiraterono acetato (ir kartu vartojamo prednizono) poveikis vienkartinę CYP2D6 substrato deksmetorfano dozei, sisteminė deksmetorfano ekspozicija (AUC) padidėjo apytikriai 2,9 karto. Dekstorfano (aktyvaus deksmetorfano metabolito) AUC₂₄ padidėjo apytiksliai 33 %.

Patartinas atsargumas, kai skiriama kartu su vaistiniais preparatais, aktyvuojamais ar metabolizuojamais CYP2D6, ypač su vaistiniais preparatais, kurie turi siaurą terapinį indeksą. Reikia apsvarstyti siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP2D6, dozę mažinant. CYP2D6 metabolizuojamų vaistinių preparatų pavyzdžiai apima metoprololį, propranololį, dezipraminą, venlafaksiną, haloperidolį, risperidoną, propafenoną, flekainidą, kodeiną, oksikodoną ir tramadolį (paskutiniams trims vaistiniams preparatams CYP2D6 reikalingas tam, kad susidarytų jų aktyvūs analgeziniai metabolitai).

Su CYP2C8 susijusios vaistinių preparatų sąveikos tyrime su sveikais tiriamaisiais, pioglitazoną pavartojus kartu su vienkartinę 1000 mg abiraterono acetato doze, pioglitazono AUC padidėjo 46 %, o kiekvieno iš veikliųjų metabolitų M-III ir M-IV AUC sumažėjo 10 %. Jeigu vartojama kartu, pacientus reikia stebėti dėl toksinio poveikio, susijusio su kartu vartojamu siauro terapinio indekso CYP2C8 substratu, požymių. CYP2C8 metabolizuojamų vaistinių preparatų pavyzdžiai yra pioglitazomas ir repaglinidas (žr. 4.4 skyrių).

Tiriant *in vitro* buvo nustatyta, kad pagrindiniai metabolitai abiraterono sulfatas ir N-oksido abiraterono sulfatas slopina kepenų sunaudojimo nešiklį OATP1B1 ir dėl to gali didinti vaistinių preparatų, kuriuos eliminuoja OATP1B1, koncentracijas. Klinikinių duomenų, kurie patvirtintų su nešikliu susijusią sąveiką, nėra.

Vartojimas su produktais, kurie pailgina QT intervalą

Kadangi gydymas androgenų deprivacija gali pailginti QT intervalą, patartinas atsargumas, kai Abiraterone Mylan skiriama su vaistiniais preparatais, žinomai pailginančiais QT intervalą, ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti torsades de pointes, tokiais kaip antiaritminiai vaistiniai preparatai, priklausantys IA klasei (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ir III klasei (pvz., amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas), metadonas, moksifloksacinas, antipsichoziniai vaistiniai preparatai ir t.t.

Vartojimas su spironolaktonu

Spironolaktonas jungiasi prie androgenų receptorių ir gali didinti prostatos specifinio antigeno (PSA) koncentracijas. Vartoti kartu su Abiraterone Mylan nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Klinikinių duomenų apie abiraterono vartojimą nėštumo metu nėra, ir šis vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti vaisingo amžiaus moterims.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar abirateronas arba jo metabolitai patenka į spermą. Jeigu pacientas lytiškai santykiauja su nėščia moterimi, reikia naudoti prezervatyvą. Jeigu pacientas lytiškai santykiauja su vaisingo amžiaus

moterimi, reikia naudoti prezervatyvą kartu su kitu veiksmingu kontracepcijos metodu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Abiraterone Mylan neskirtas vartoti moterims ir yra kontraindikuotinas nėščioms ar galinčioms pastoti moterims (žr. 4.3 ir 5.3 skyrių).

Žindymas

Abiraterone Mylan nėra skirtas moterims.

Vaisingumas

Abiraterono acetatas veikė žiurkių patinų ir patelių vislumą, bet toks poveikis buvo pilnai grįžtamas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Abiraterone Mylan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Išanalizavus visų III fazių abiraterono acetato tyrimų duomenis apie nepageidaujamas reakcijas, nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė $\geq 10\%$ pacientų, buvo periferinė edema, hipokalemija, hipertenzija, šlapimo takų infekcija bei alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas. Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra širdies sutrikimai, toksinis poveikis kepenims, kaulų lūžiai ir alerginis alveolitas.

Dėl savo veikimo mechanizmo farmakodinamikos Abiraterone gali sukelti hipertenziją, hipokalemiją ir skysčių susilaikymą organizme. III fazės tyrimuose tikėtinos mineralkortikoidų nepageidaujamos reakcijos buvo dažniau stebimos abiraterono acetatu gydomiems pacientams, nei placebo vartojusiems pacientams, atitinkamai: hipokalemija 18 %, lyginant su 8 %, hipertenzija 22 %, lyginant su 16 %, ir skysčių susilaikymas organizme (periferinė edema) 23 %, lyginant su 17 %. Abiraterono acetatu gydomiems pacientams, lyginant su pacientais, vartojusiais placebo: 3 ir 4 laipsnio pagal CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – nepageidaujamų reiškinių bendrieji terminologijos kriterijai, versija 4.0) hipokalemija buvo atitinkamai stebėta 6 %, lyginant su 1 %, 3 ir 4 laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) hipertenzija buvo atitinkamai stebėta 7 %, lyginant su 5 %, bei 3 ir 4 laipsnio skysčių susilaikymas (periferinė edema) atitinkamai buvo stebėtas 1 %, lyginant su 1 % pacientų. Mineralkortikoidų reakcijas paprastai buvo galima kontroliuoti mediciniškai. Kartu vartojami kortikosteroidai sumažina šių nepageidaujamų reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Pacientų, sergančių metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu ir vartojusių LHAH analogą, ar kuriems anksčiau buvo atlikta orchektomija, tyrimuose abirateronas buvo skiriamas 1000 mg paros doze kartu su maža prednizono ar prednizolono doze (5 arba 10 mg per parą, priklausomai nuo indikacijos).

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką yra išvardytos žemiau pagal dažnio grupes. Dažnio grupės yra skirstomos taip: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10,000$ iki $< 1/1000$); labai retos ($< 1/10,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Su kiekviena dažnio grupe nepageidaujami poveikiai yra pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikiniuose tyrimuose ir vaistiniam preparatui patekus į rinką

Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos ir dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnos: šlapimo takų infekcija Dažnos: sepsis
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas: anafilaksinės reakcijos
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnos: antinksčių nepakankamumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnos: hipokalemija Dažnos: hipertrigliceridemija
Širdies sutrikimai	Dažnos: širdies nepakankamumas*, krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, tachikardija Nedažnos: kitos aritmijos Dažnis nežinomas: miokardo infarktas, QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnos: hipertenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Retos: alerginis alveolitas ^a
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnos: viduriavimas Dažnos: dispepsija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnos: padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas ir (arba) padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas ^b Retos: žaibinis hepatitas, ūminis kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnos: išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnos: miopatija, rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnos: hematurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnos: periferinė edema
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnos: kaulų lūžiai**

* Širdies nepakankamumas taip pat apima stazinį širdies nepakankamumą, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimą ir sumažėjusią išstūmimo frakciją.

** Kaulų lūžiai apima osteoporozę ir visus lūžius, išskyrus patologinius kaulų lūžius

^a Spontaniniai pranešimai vaistiniam preparatui patekus į rinką

^b Alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas apima ALT aktyvumo padidėjimą, AST aktyvumo padidėjimą ir nenormalią kepenų funkciją.

Pacientams, gydomiems abiraterono acetatu, pasireiškė šios III laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) nepageidaujamos reakcijos: hipokalemija 5 %; šlapimo takų infekcija 2 %, padidėjęs alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumas 4 %, hipertenzija 6 %, kaulų lūžiai 2 %; periferinė edema, širdies nepakankamumas ir prieširdžių virpėjimas po 1 %. III laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) hipertrigliceridemija ir krūtinės angina pasireiškė < 1 % pacientų. IV laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) šlapimo takų infekcija, padidėjęs alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumas, hipokalemija, širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas ir kaulų lūžiai pasireiškė < 1 % pacientų.

Hipertenzija ir hipokalemija pasireiškė dažniau hormonams jautrių pacientų populiacijoje (tyrimas 3011). Hipertenzija buvo stebėta 36,7 % hormonams jautrių pacientų populiacijos pacientų (tyrimas 3011), palyginti su 11,8 % ir 20,2 % pacientų, dalyvavusių, atitinkamai, 301 ir 302 tyrimuose. Hipokalemija buvo nustatyta 20,4 % hormonams jautrių pacientų populiacijos pacientų (tyrimas 3011), palyginti su 19,2 % ir 14,9 % pacientų, dalyvavusių, atitinkamai, 301 ir 302 tyrimuose.

Nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni ir sunkesni pacientų, kurių pradinė veiklumo būklė atitiko ECOG2 (angl. the Eastern Cooperative Oncology Group – JAV Rytų kooperatinės onkologijos grupė) kategoriją, ir senyvų pacientų (75 metų ar vyresnių) pogrupiuose.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos

Trijuose III fazės tyrimuose nebuvo įtraukti pacientai, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, kliniškai reikšminga širdies liga, pasireiškusia miokardo infarktu, arba arterijų trombozės atvejais per paskutiniuosius 6 mėnesius, sunkia arba nestabilia krūtinės angina, III arba IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimas 301) arba nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimuose 3011 ir 302), arba < 50 % širdies išstūmimo frakcija. Visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams (tiek veiklų preparatą, tiek placebo vartojusiems pacientams) kartu buvo taikomas androgenų kiekį mažinantis gydymas, daugiausiai skiriant LHAH analogus, kurie buvo susiję su diabetu, miokardo infarktu, cerebrovaskuliniu įvykiu ir staigia kardialine mirtimi. III fazės tyrimuose širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams, vartojusiems abiraterono acetatą, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo, buvo toks: prieširdžių virpėjimas 2,6 %, palyginti su 2,0 %, tachikardija 1,9 %, palyginti su 1,0 %, krūtinės angina 1,7 %, palyginti su 0,8 %, širdies nepakankamumas 0,7 %, palyginti su 0,2 % ir aritmija 0,7 %, palyginti su 0,5 %.

Toksinis poveikis kepenims

Buvo pranešta apie toksinį poveikį kepenims su padidėjusiu ALT, AST aktyvumu ir bendru bilirubino kiekiu abiraterono acetatu gydomiems pacientams. Visuose III fazės klinikiniuose tyrimuose apie 3 ir 4 laipsnio hepatotoksiškumą (pvz., ALT ar AST aktyvumo padidėjimas > 5 kartus viršijantis viršutinės normos ribą ar bilirubino kiekio padidėjimas > 1,5 karto viršijantis viršutinę normos ribą) buvo pranešta apytiksliai 6 % abiraterono acetatą vartojusių pacientų, paprastai per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Remiantis tyrimo 3011 duomenimis, 3-čiojo ar 4-ojo laipsnių hepatotoksinis poveikis pasireiškė 8,4 % abirateronu gydytų pacientų. Dešimt abiraterono vartojusių pacientų nutraukė gydymą dėl hepatotoksinio poveikio: dviem pasireiškė 2-ojo laipsnio hepatotoksinis poveikis, šešiems – 3-čiojo laipsnio hepatotoksinis poveikis ir dviem 4-ojo laipsnio hepatotoksinis poveikis. Nė vienas tyrime 3011 dalyvavęs pacientas nemirė dėl hepatotoksinio poveikio. III fazės klinikiniuose tyrimuose pacientams, kuriems pradinis ALT ar AST aktyvumas buvo padidėjęs, buvo labiau tikėtina, kad gydymo metu kepenų funkcijos tyrimų rodikliai padidės, nei pacientams, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas buvo normalus. Pastebėjus ALT ar AST aktyvumo padidėjimą, > 5 kartus viršijantį viršutinę normos ribą, ar bilirubino koncentracijos padidėjimą, > 3 kartus viršijantį viršutinę normos ribą, abiraterono acetato vartojimas buvo sustabdytas arba nutrauktas. Dviem atvejais įvyko ženklus kepenų funkcijos tyrimų rodiklių padidėjimas (žr. 4.4 skyrių). Šiems dviem pacientams, kurių pradinė kepenų funkcija buvo normali, ALT arba AST aktyvumas padidėjo 15-40 kartų virš viršutinės normos ribos, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 2-6 kartus. Nutraukus gydymą, abiem pacientams kepenų funkcijos tyrimų rezultatai normalizavosi, o vienas pacientas buvo pakartotinai gydytas be grįžtamo rodiklių padidėjimo. Tyrimo 302 III arba IV sunkumo laipsnio ALT arba AST aktyvumo padidėjimai buvo stebėti 35 (6,5 %) abiraterono acetatu gydytiems pacientams. Aminotransferazių aktyvumo padidėjimai išnyko visiems, išskyrus 3 pacientus (2-iems su naujai diagnozuotomis daugybinėmis metastazėmis kepenyse ir 1-am su AST aktyvumo padidėjimu praėjus maždaug 3 savaitėms po paskutinės abiraterono acetato dozės). III fazės klinikinių tyrimų metu pranešta, kad dėl ALT ir AST aktyvumo padidėjimo ar sutrikusios kepenų funkcijos gydymas buvo nutrauktas 1,1 % abiraterono acetatu gydytų pacientų bei 0,6 % pacientų, vartojusių placebo. Apie mirties atvejus dėl hepatotoksinių reiškinų nepranešta.

Klinikiniuose tyrimuose toksinio poveikio kepenims rizika buvo sumažinta neįtraukiant pacientų, kurie prieš tyrimą sirgo hepatitu arba kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo reikšmingai pakitę. Pacientai, kurių pradiniai ALT ir AST rodmenys daugiau kaip 2,5 karto viršijo VNR, bilirubino koncentracijos daugiau kaip 1,5 karto viršijo VNR, sergantys aktyviu arba simptomus sukeliančiu virusiniu hepatitu ar lėtine kepenų liga ir pacientai, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas sukėlė antrinį ascitą arba kraujavimo sutrikimą, iš tyrimo 3011 buvo pašalinti. Iš tyrimo 301 buvo pašalinti pacientai, kurių pradinis ALT ir AST aktyvumas $\geq$ 2,5 kartų viršijo viršutinę normos ribą, nesant metastazių kepenyse, ir > 5 kartus viršijo viršutinę normos ribą, esant metastazėms kepenyse. Tyrimo 302

negalėjo dalyvauti pacientai, kurie turėjo metastazių kepenyse, ir nebuvo įtraukti pacientai, kurių pradinis ALT ir AST aktyvumas buvo $\geq 2,5 \times \text{VNR}$. Klinikiniuose tyrimuose dalyvaujantiems pacientams išsivystę nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodikliai buvo energingai tvarkomi reikaujant gydymo pertrūkio ir pakartotinį gydymą leidžiant pradėti tik kepenų funkcijos tyrimų rodikliams sugrįžus į pradinį lygį (žr. 4.2 skyrių). Pacientai, kuriems ALT arba AST aktyvumas > 20 kartų viršijo viršutinę normos ribą, pakartotinai nebuvo gydomi. Šių pacientų pakartotinio gydymo saugumas nėra žinomas. Toksinio poveikio kepenims mechanizmas nėra suprantamas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos. Nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Abiraterono perdozavimo žmonėms patirtis yra ribota.

Specialaus priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju vartojimą reikia sustabdyti ir imtis bendrų palaikomųjų priemonių, įskaitant aritmijų, hipokalemijos ir skysčių susilaikymo organizme požymių ir simptomų monitoringą. Taip pat reikia įvertinti ir kepenų funkciją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: endokrininė terapija, kiti hormonų antagonistai ir susiję preparatai, ATC kodas: L02BX03

Veikimo mechanizmas

Abiraterono acetatas *in vivo* virsta abirateronu, androgenų biosintezės inhibitoriumi. Konkrečiai – abirateronas selektyviai slopina fermentą 17 α -hidroksilazę/C17,20-liazę (CYP17). Šis fermentas yra išreikštas ir reikalingas androgenų biosintzei sėklidžių, antinksčių ir prostatos navikų audiniuose. CYP17 katalizuoja pregnenolono ir progesterono vartimą testosterono prekursoriais – DHEA (dehidroepiandrosteronu) ir androstenedionu, atitinkamai per 17 α -hidroksilinimą ir C17,20 jungties skėlimą. CYP17 slopinimas taip pat sukelia padidėjusią mineralkortikoidų gamybą antinksčiuose (žr. 4.4 skyrių).

Androgenams jautri prostatos karcinoma reaguoja į gydymą, kuris mažina androgenų kiekį. Androgenų kiekį mažinančio gydymo būdai, tokie kaip gydymas LHAH analogais ar atliekant orchektomiją, sumažina androgenų gamybą sėklidėse, tačiau neveikia androgenų gamybos antinksčiuose ar navike. Kartu LHAH analogais (ar orchektomija) skiriamas gydymas abirateronu sumažina testosterono kiekį serume iki neaptinkamos koncentracijos (naudojant komercinius tyrimus).

Farmakodinaminis poveikis

Abiraterono acetatas sumažina testosterono ir kitų androgenų kiekį serume labiau nei vartojant vien tik LHAH analogus ar orchektomiją. Tai yra CYP17 fermento, reikalingo androgenų biosintzei, selektyvaus slopinimo rezultatas. PSA yra naudojamas kaip biologinis žymeklis prostatos vėžiu sergantiems pacientams. III fazės klinikiniame tyrime su pacientais, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija su taksanais buvo neveiksminga, 38 % pacientų, vartojusių abiraterono acetatą, lyginant su 10 % pacientų, vartojusių placebo, mažiausiai 50 % sumažėjo PSA kiekis, lyginant su pradiniais rodmeniu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas buvo nustatytas trijuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose daugiacentriuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (tyrimai 3011, 302 ir 301) su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas mHJPV ir mKAPV. Į tyrimą 3011 buvo įtraukti pacientai, sirgę naujai diagnozuota

(per 3 atsitiktinio suskirstymo į grupes mėnesius) mHJVP, kurie turėjo didelę riziką prognozuojančių veiksnių. Didelės rizikos prognozė buvo apibūdinama ne mažiau kaip 2 iš 3 toliau išvardytų rizikos veiksnių: (1) 8 ar daugiau Gleason balų; (2) 3 ar daugiau pažeidimų aptikimas skenuojant kaulus; (3) išmatuojamų visceralinių metastazių (išskyrus limfmazgių ligą) buvimas. Aktyvaus gydymo grupėje buvo vartota abiraterono acetato 1000 mg dozė per parą kartu su maža 5 mg prednizono doze vieną kartą per parą kartu skiriant ADT (LHAH agonistas ar chirurginis sėklidžių pašalinimas), kuris buvo gydymo standartas. Kontrolinės grupės pacientams vietoj abiraterono acetato ir prednizono buvo skirta ADT ir placebo. Į tyrimą 302 buvo įtraukti docetakseliu anksčiau negydyti pacientai, o į tyrimą 301 buvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu. Pacientai vartojo LHAH analogą arba prieš tai buvo atlikta orchektomija. Aktyvioje gydymo grupėje, abiraterono acetatas buvo skiriamas 1000 mg paros doze derinant jį su mažos dozės prednizonu arba prednizolonu po 5 mg du kartus per parą. Kontrolinės grupės pacientai vartojo placebo ir prednizoną arba prednizoloną po 5 mg du kartus per parą.

PSA koncentracijos serume tyrimų pokyčiai ne visada numato klinikinę naudą. Taigi visuose tyrimuose buvo rekomenduota pacientams vartoti tiriamuosius vaistinius preparatus tol, kol buvo pasiekti toliau apibūdinti kiekvieno tyrimo gydymo nutraukimo kriterijai.

Visų tyrimų metu nebuvo leista vartoti spironolaktono, nes spironolaktonas jungiasi prie androgenų receptorių ir gali didinti PSA koncentracijas.

Tyrimas 3011 (pacientai, kuriems naujai diagnozuotas didelės rizikos mHJVP)

Į tyrimą 3011 įtrauktų pacientų (n = 1199) amžiaus mediana buvo 67 metai. Abiraterono acetatu gydytų pacientų pasiskirstymas pagal rases buvo 832 (69,4 %) europidų, 246 (20,5 %) azijiečių, 25 (2,1 %) juodaodžių ar afroamerikiečių, 80 (6,7 %) kitų rasių, 13 (1,1 %) rasė buvo nežinoma / nepranešta ir 3 (0,3 %) Amerikos indėnų ir Aliaskos čiabuvių. ECOG veiklumo būklė 97 % pacientų buvo įvertinta 0 ar 1 balu. Pacientai, kuriems yra metastazės smegenyse, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, reikšminga širdies liga arba II-IV klasės pagal NYHA (angl. *the New York Heart Association* – Niujorko širdies asociacija) širdies nepakankamumu, į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientai, kurių metastazavęs prostatos vėžys prieš tai buvo gydytas vaistiniais preparatais, spinduline terapija ar operuotas, nebuvo įtraukti į tyrimą, išskyrus tuos, kurie iki 3 mėnesių gavo ADT ar 1 kursą paliatyviosios spindulinės terapijos, ar operacinį gydymą metastazavusios ligos keliamiems simptomams gydyti. Bendros pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP). Prieš pradedant tyrimą, skausmo, išmatuoto naudojant glausto skausmo aprašo sutrumpintą formą (angl. *the Brief Pain Inventory Short Form* [BPI SF]), balo mediana buvo 2,0 balai abiejose (ir gydymo vaistiniu preparatu, ir placebo vartojimo) grupėse. Be to, kartu su bendromis pagrindinėmis vertinamosiomis baigtimis, gydymo nauda buvo įvertinta ir atsižvelgiant į laikotarpį iki su skeletu susijusio reiškinių (SSR) atsiradimo, laikotarpį iki kitos prostatos vėžio terapijos, laikotarpį iki chemoterapijos pradžios, laikotarpį iki skausmo progresavimo ir laikotarpį iki PSA progresavimo. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, sutikimo dalyvauti tyrime nutraukimo, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba mirties.

Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo apibūdinamas laikotarpiu, praėjusiu nuo atsitiktinio tiriamųjų grupių sudarymo iki radiografiniais metodais patvirtinto ligos progresavimo pasireiškimo arba mirties dėl bet kokios priežasties. Radiografiniais metodais patvirtintas ligos progresavimas apėmė progresavimą, pastebėtą skenuojant kaulus (atsižvelgiant į modifikuotą PCWG2 [angl. *the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* – prostatos vėžio klinikinių tyrimų darbo grupės] kriterijų), arba minkštųjų audinių pažeidimo progresavimą, pastebėtą atliekant KT arba MRT (remiantis RECIST 1.1 [angl. *the response evaluation criteria in solid tumours* – solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus]).

Buvo pastebėtas reikšmingas rIBLP skirtumas tarp gydymo grupių (žr. 2 lentelę ir 1 paveikslėlį).

2 lentelė: Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo – sluoksniuotosios imties analizė, numatytų gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)

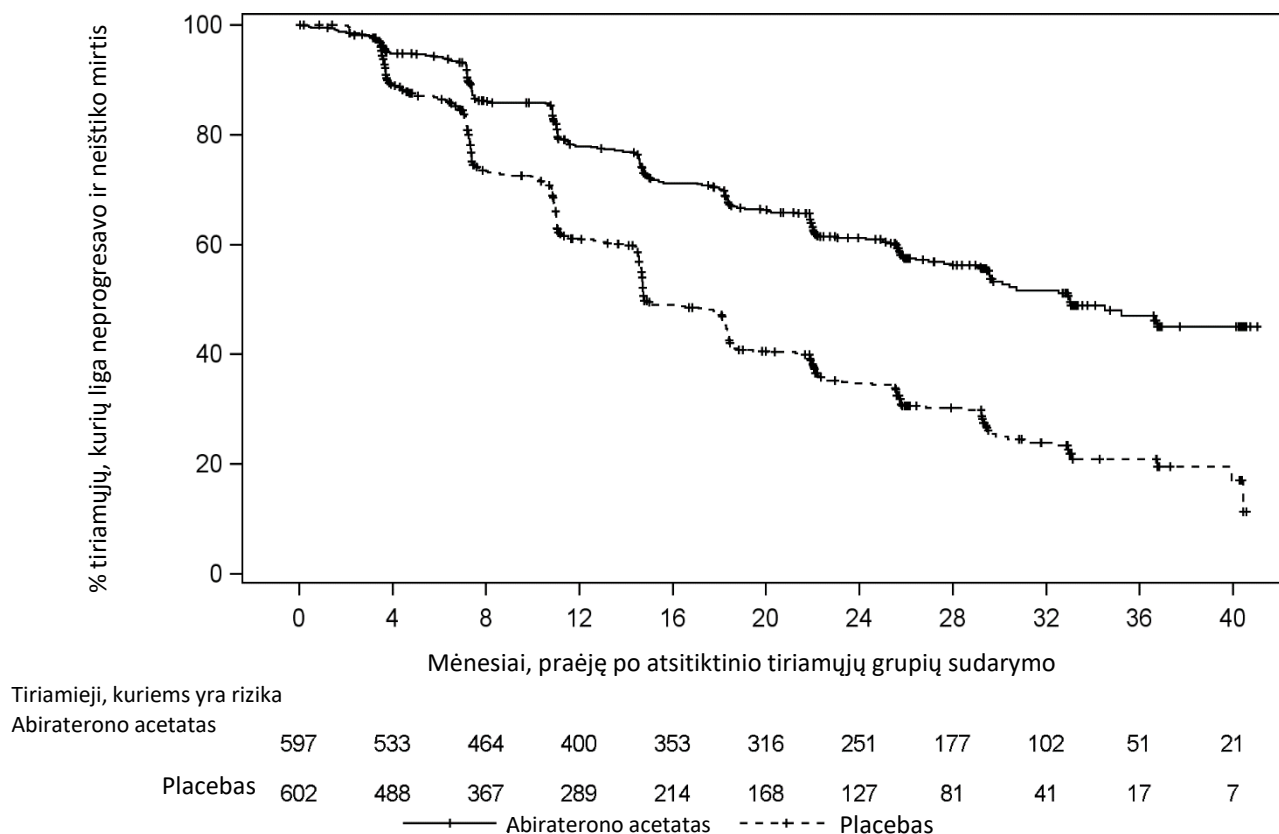
	AA-P	Placebas
Atsitiktiniu būdu į grupes suskirstyti tiriamieji	597	602
Reiškinys	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzūruota	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Laikotarpis iki reiškinių atsiradimo (mėnesiai)		
Mediana (95 % PI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Kitimo sritis	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p reikšmė ^a	< 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Pastaba: . + = cenzūruotas stebėjimas, NE = nenustatomas. Radiografiniais metodais patvirtintas ligos progresavimas ir mirtis apibrėžiami kaip rIBLP reiškiniai. AA-P = tiriamieji, kurie vartojo abiraterono acetatą ir prednizoną.

^a P reikšmė apskaičiuota, atsižvelgiant į logaritminio rango kriterijų, naudojant sluoksniuotąsias imtis pagal ECOG VB balus (0/1 ar 2) ir visceralinį pažeidimą (nėra ar yra).

^b Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Mažesnis už 1 rizikos santykis rodo AA-P pranašumą.

1 paveikslėlis: Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė; numatytų gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)



Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas, rodantis AA-P, vartojamą kartu su ADT, pranašumą, mirties rizikai sumažėjus 34 %, palyginti su placebo vartojimu kartu su ADT (RS = 0,66; 95 % PI: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$)(žr. 3 lentelę ir 2 paveikslėlį).

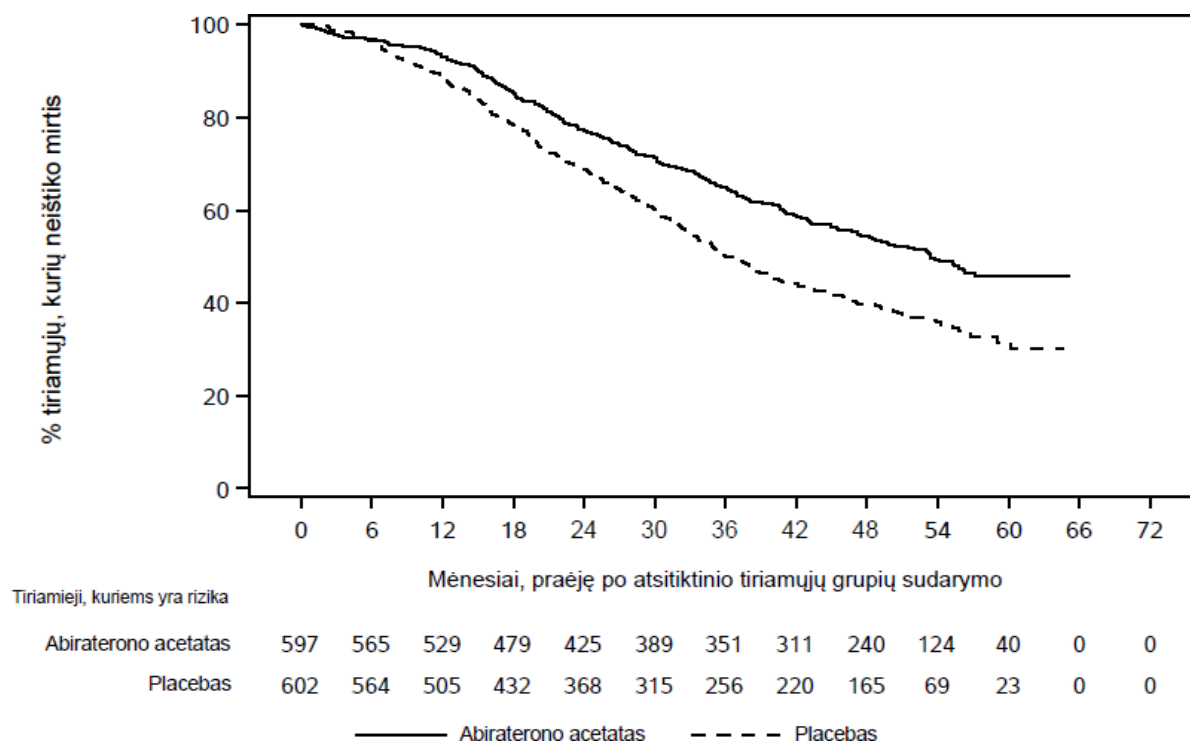
3 lentelė: Bendrasis išgyvenamumas tarp pacientų, gydytų arba abiraterono acetatu, arba placebo PCR3011 tyrime (numatytų gydyti pacientų populiacija)

Bendras išgyvenamumas	Abiraterone acetate kartu su prednizonu (N = 597)	Placebas (N = 602)
Mirtys (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,5, 40,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = nenustatoma

¹ Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Rizikos santykis < 1 rodo abiraterono acetato, vartojamo kartu su prednizonu, pranašumą.

2 paveikslėlis: Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė; numatytų gydyti pacientų populiacija tyrimo PCR3011 analizėje



Pogrūpių analizė nuolat rodė gydymo abiraterono acetatu pranašumą. Gydymo AA-P poveikis rIBLP ir BI iš prieš tyrimą numatytuose pogrūpiuose buvo palankesnis ir atitiko bendrąją tyrimo populiaciją, išskyrus 2 ECOG balų pogrūpį, kuriame nebuvo pastebėta naudingo poveikio tendencijų, vis dėlto mažas imties dydis ($n = 40$) riboja kokių nors reikšmingų išvadų suformulavimo galimybę.

Be pastebėto bendrojo išgyvenamumo ir rIBLP pagerėjimo buvo įrodytas naudingas abiraterono acetato poveikis visoms perspektyviai apibrėžtomis antraeilėmis vertinamosioms baigtims, lyginant su placebo vartojimu.

Tyrimas 302 (pacientai, kuriems chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta)

Šiame tyrime buvo įtraukti pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija ir nebuvo simptomų arba pasireiškė nedideli simptomai, ir kuriems dar nebuvo klinikinių indikacijų chemoterapijai. Buvo laikoma, kad simptomų nėra, jeigu stipriausias skausmas per pastarąsias 24 val. pagal glausto skausmo

aprašo sutrumpintą formą [angl., Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)] buvo įvertintas 0-1 balu, o 2-3 balai buvo įvertinti kaip nedideli simptomai.

Tyrimo 302 (n = 1 088) į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai pacientams, gydytiems abiraterono acetatu kartu su prednizonu arba prednizolonu, ir 70 metų pacientams, vartojusiems placebo kartu su prednizonu arba prednizolonu. Abiraterono acetatu gydytų pacientų pasiskirstymas pagal rases buvo 520 (95,4 %) europidų, 15 (2,8 %) juodaodžių, 4 (0,7 %) azijiečių ir 6 (1,1 %) kitų rasių. Veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (angl., the Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) skalę buvo įvertinta 0 balų 76 % ir 1 balu 24 % pacientų abiejose grupėse. Penkiasdešimčiai procentų pacientų buvo diagnozuotos tik metastazės kauluose, kitiems 31 % pacientų buvo nustatytos metastazės kauluose ir minkštuose audiniuose ar limfmazgiuose, ir 19 % pacientų buvo metastazės tik minkštuose audiniuose ar limfmazgiuose. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotos visceralinės metastazės, buvo pašalinti iš tyrimo. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas ir radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP). Kartu su pagrindinėmis veiksmingumo vertinamosiomis baigtimis, nauda buvo įvertinta taip pat pagal laikotarpį iki opiatų pavartojimo vėžio sukeltam skausmui malšinti, laikotarpį iki citotoksinės chemoterapijos pradžios, laikotarpį iki veiklumo būklės įvertinimo pagal ECOG skalę pablogėjimo ≥ 1 balu ir laikotarpį iki PSA progresavimo, remiantis prostatos vėžio antrosios darbo grupės (angl., Prostate Cancer Working Group-2 [PCWG2]) kriterijais. Tiriamieji gydymo būdai buvo nutraukti, diagnozavus neabejotiną klinikinės būklės progresavimą. Gydymas taip pat galėjo būti nutrauktas tyrėjo nuožiūra, patvirtinus ligos progresavimą radiografiniais metodais.

Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP) buvo įvertintas naudojant nuoseklaus skenavimo tyrimus, kaip apibūdinta PCWG2 kriterijuose (kaulų pažeidimams) ir modifikuotuose atsako įvertinimo solidinių navikų atveju (angl., Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST]) kriterijuose (minkštųjų audinių pažeidimams). Analizuojant rIBLP, buvo naudojamas centralizuotai peržiūrimas progresavimo radiografinis įvertinimas.

Planuotos rIBLP analizės metu buvo 401 įvykis, 150 (28 %) pacientų, kurie buvo gydyti abiraterono acetatu, ir 251 (46 %) pacientui, vartojusiam placebo, radiografiniais metodais buvo diagnozuotas ligos progresavimas arba pacientai mirė. Buvo stebėti reikšmingi rIBLP skirtumai tarp gydymo grupių (žr. 4 lentelę ir 3 paveikslėlį).

4 lentelė: Tyrimas 302. Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba abiraterono acetatu, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją

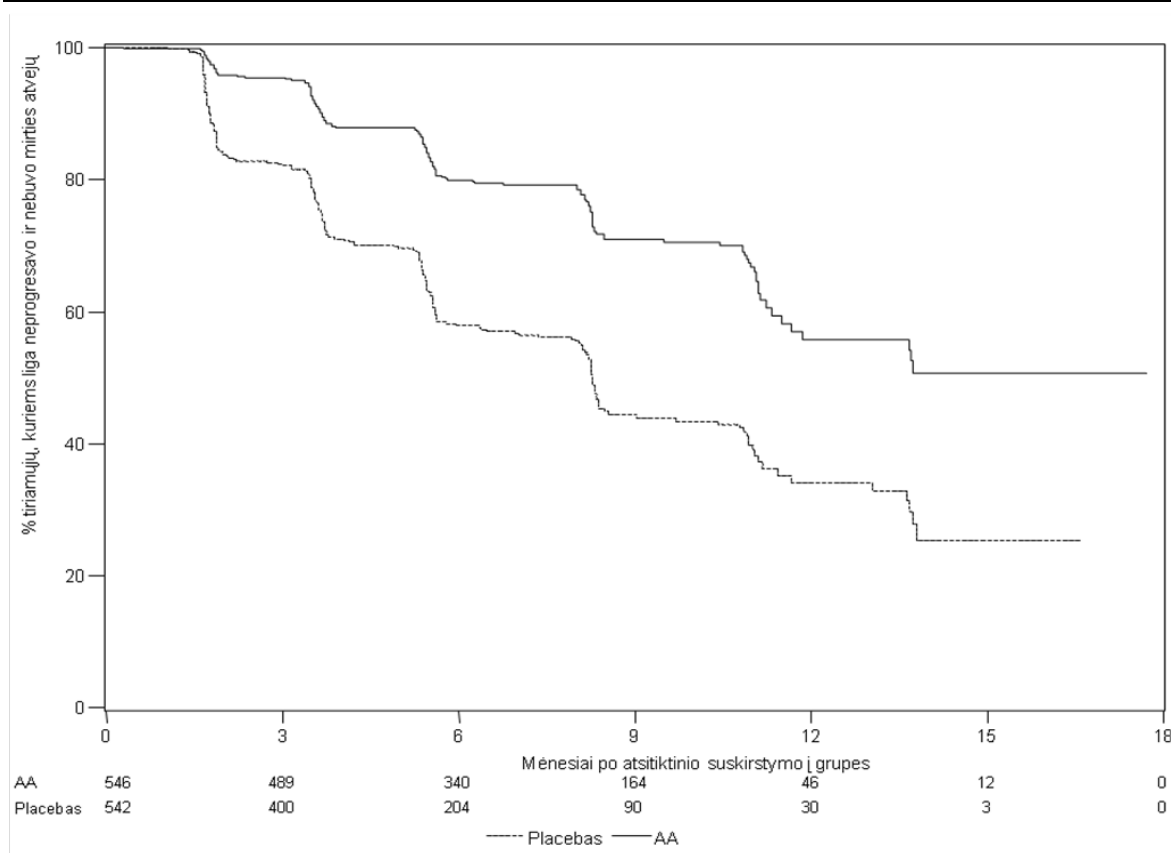
	Abiraterono acetatas (N = 546)	Placebas (N = 542)
Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP)		
Progresavimas arba mirtis	150 (28 %)	251 (46 %)
rIBLP mediana mėnesiais (95 % PI)	Nepasiekta (11,66, NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p vertė*	< 0,0001	
Rizikos santykis** (95 % PI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Nenustatyta

* p reikšmė apskaičiuota remiantis log-rank kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį ECOG balą (0 arba 1).

** Rizikos santykis < 1 abiraterono acetato naudai.

3 paveikslėlis: Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba abiraterono acetatu, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, Kaplan Meier kreivės



AA = Abiraterono acetatas

Vis dėlto duomenys apie tiriamuosius buvo ir toliau renkami iki antrosios tarpinės bendrojo išgyvenamumo (BI) analizės. Tyrėjo atliktos stebėjimo radiografinės rIBLP peržiūros jautrumo analizė pateikta 5 lentelėje ir 4 paveikslėlyje.

Šešiems šimtams septyniems (607) tiriamiesiems radiografiniais metodais buvo nustatytas ligos progresavimas arba jie mirė: 271 (50 %) pacientui abiraterono acetato grupėje ir 336 (62 %) placebo grupės pacientams. Gydytas abiraterono acetatu sumažino radiografiniais metodais patvirtinto progresavimo arba mirties riziką 47 %, palyginti su placebo (RS = 0,530; 95 % PI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). rIBLP mediana abiraterono acetato grupėje buvo 16,5 mėnesio, ir 8,3 mėnesio placebo grupėje.

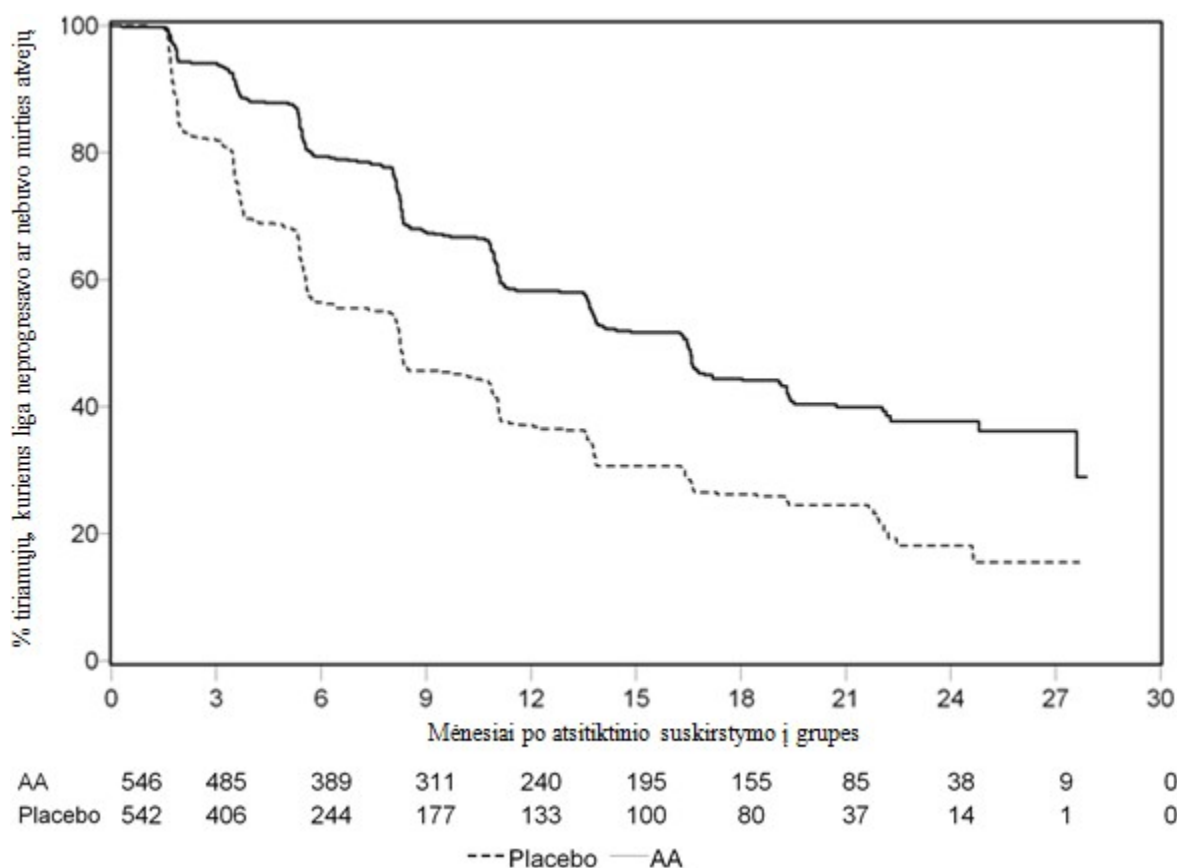
5 lentelė. Tyrimas 302. Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba abiraterono acetatu, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją (BI tyrėjo peržiūros antrojoje tarpinėje analizėje)

	Abiraterono acetatas (N = 546)	Placebas (N = 542)
Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP)		
Progresavimas arba mirtis	271 (50 %)	336 (62 %)
rIBLP mediana mėnesiai (95 % PI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p vertė*	< 0,0001	
Rizikos santykis** (95 % PI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p reikšmė apskaičiuota remiantis log-rank kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį ECOG balą (0 arba 1).

** Rizikos santykis < 1 abiraterono acetato naudai

4 paveikslėlis: Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba abiraterono acetatu, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, Kaplan Meier kreivės (BI tyrėjo peržiūros antrojoje tarpinėje analizėje)



AA = Abiraterono acetatas

Planuota tarpinė BI analizė (TA) buvo atlikta po 333 mirties atvejų. Tyrimas buvo išslaptintas, remiantis stebėto klinikinės būklės pagerėjimo dydžiu, ir placebo grupės pacientams buvo pasiūlytas

gydymas abiraterono acetatu. Bendrasis išgyvenamumas buvo ilgesnis vartojant abiraterono acetatą nei placebą, mirties rizika sumažėjo 25 % (RS = 0,752; 95 % PI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), bet BI duomenys nebuvo galutiniai ir išankstiniai rezultatai nepasiekė prieš tyrimą numatytų tyrimo sustabdymo ribų, kad būtų statistiškai reikšmingi (žr. 4 lentelę). Išgyvenamumas buvo toliau stebimas po šios TA.

Iš anksto suplanuota galutinė BI analizė buvo atlikta po 741 mirties atvejo (stebėjimo mediana 49 mėnesiai). Šešiasdešimt penki procentai (354 iš 546) abiraterono acetatu gydytų pacientų, palyginti su 71 % (387 iš 542) pacientų, vartojusių placebą, mirė. Statistiškai reikšmingą naudingą įtaką BI, rodančią palankų poveikį gydymo abiraterono acetatu grupėje, parodė mirties rizikos sumažėjimas 19,4 % (RS = 0,806; 95 % PI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ir BI medianos pagerėjimas 4,4 mėnesio (abiraterono acetato grupėje – 34,7 mėnesio, placebo grupėje – 30,3 mėnesio) (žr. 6 lentelę ir 5 paveikslėlį). Šis pagerėjimas išsilaikė, nors 44 % placebo grupės pacientų kaip tolimesnį gydymą gavo abiraterono acetatą.

6 lentelė: Tyrimas 302. Pacientų, gydytų arba abiraterono acetatu, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, bendrasis išgyvenamumas

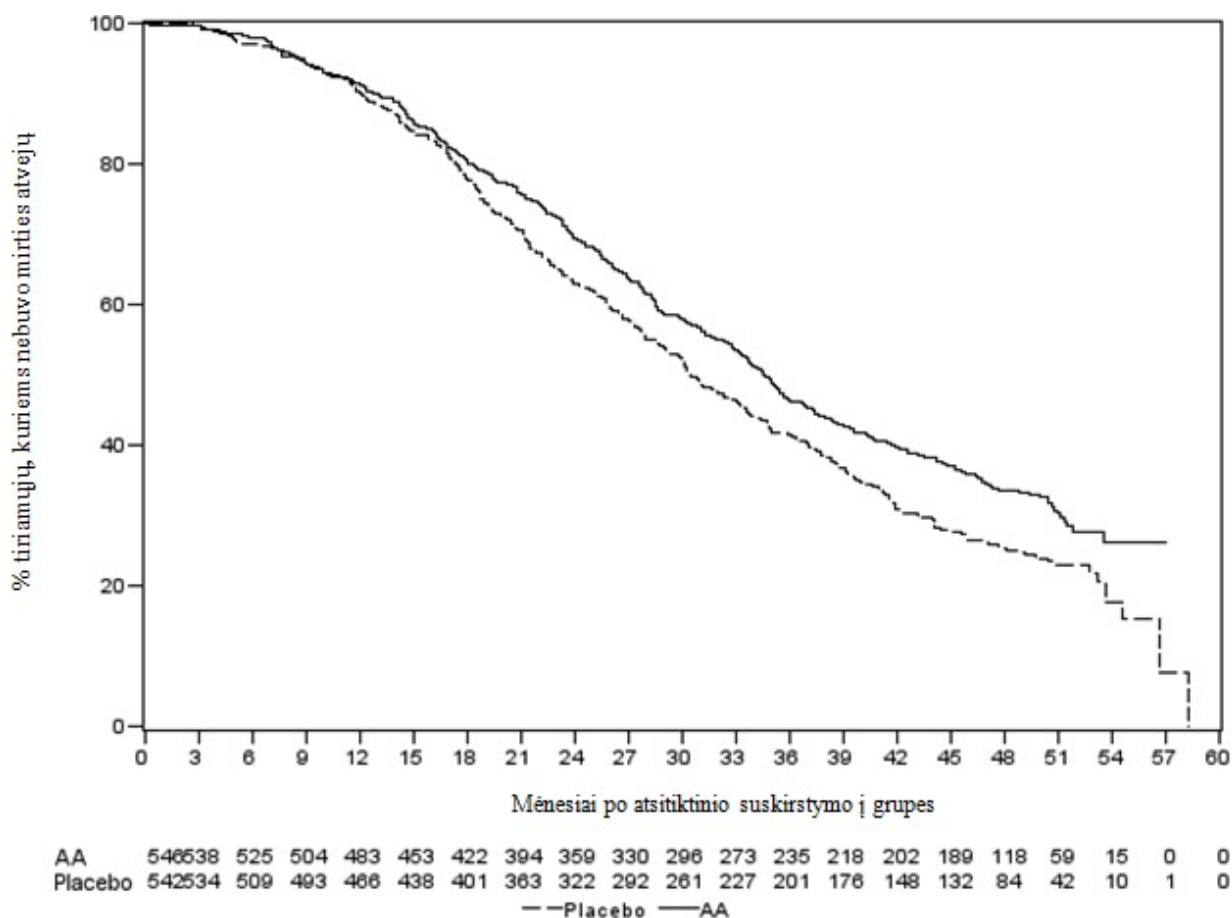
	Abiraterono acetatas (N = 546)	Placebas (N = 542)
Tarpinė išgyvenamumo analizė		
Mirtys (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai)	Nepasiekta	27,2
(95 % PI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p vertė*		0,0097
Rizikos santykis** (95 % PI)		0,752 (0,606; 0,934)
Galutinė išgyvenamumo analizė		
Mirties atvejai	354 (65 %)	387 (71 %)
Bendrojo išgyvenamumo mediana mėnesiai (95 % PI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p vertė*		0,0033
Rizikos santykis** (95 % PI)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = Nenustatyta

* p reikšmė apskaičiuota remiantis log-rank kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį ECOG balą (0 arba 1)

** Rizikos santykis < 1 abiraterono acetato naudai

5 pav: Pacientų, gydytų arba abiraterono acetatu, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, bendrojo išgyvenamumo Kaplan Meier kreivės, galutinė analizė



AA = Abiraterono acetatas

Be stebėto bendrojo išgyvenamumo ir rIBLP pagerėjimo, vartojant abiraterono acetatą, palyginti su placebo vartojimu, kaip nurodyta toliau, buvo stebėtas naudinga įtaka visoms antrinėms vertinamosioms baigtims:

Laikotarpis iki PSA progresavimo, remiantis PCWG2 kriterijais: : laikotarpio iki PSA progresavimo mediana buvo 11,1 mėnesio pacientams, vartojusiems abiraterono acetatą, ir 5,6 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo (RS = 0,488; 95 % PI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Laikotarpis iki PSA progresavimo buvo maždaug dvigubai ilgesnis gydant abiraterono acetatu (RS = 0,488). Tiriamųjų, kuriems buvo patvirtintas PSA atsakas, dalis buvo didesnė abiraterono grupėje, palyginti su placebo grupe (62 %, palyginti su 24 %; $p < 0,0001$). Tarp tiriamųjų, sergančių išmatuojama minkštųjų audinių liga, reikšmingai didesniam skaičiui buvo stebėtas pilnas arba dalinis naviko atsakas į gydymą abiraterono acetatu.

Laikotarpis iki opiatų pavartojimo vėžio sukeltam skausmui malšinti: laikotarpio, po kurio pradėdama vartoti opiatų prostatos vėžio skausmui malšinti, mediana galutinės analizės metu buvo 33,4 mėnesio abiraterono acetatą vartojančių pacientų grupėje ir 23,4 mėnesio pacientų, vartojančių placebo, grupėje (RS = 0,721; 95 % PI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Laikotarpis iki citotoksinės chemoterapijos pradžios: laikotarpio iki citotoksinės chemoterapijos pradžios mediana abiraterono acetatą vartojantiems pacientams buvo 25,2 mėnesio, o vartojantiems placebo – 16,8 mėnesio (RS = 0,580; 95 % PI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Laikotarpis iki veiklumo būklės įvertinimo pagal ECOG skalę pablogėjimo ≥ 1 balu: laikotarpio iki veiklumo būklės įvertinimo pagal ECOG skalę pablogėjimo ≥ 1 balu mediana abiraterono acetatą vartojantiems pacientams buvo 12,3 mėnesio, o vartojantiems placebo pacientams – 10,9 mėnesio (RS = 0,821; 95 % PI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Toliau išvardytos tyrimo vertinamosios baigtys parodė statistiškai reikšmingą gydymo abiraterono acetatu pranašumą:

Objektyvus atsakas: objektyvus atsakas buvo apibūdintas kaip tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga, kuriems pasireiškė pilnas arba dalinis atsakas pagal RECIST kriterijus (buvo reikalaujama, kad tiksliniu pažeidimu būtų laikomas pradinis limfmazgių dydis ≥ 2 cm), dalis. Tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga prieš pradedant tyrimą, kuriems pasireiškė pilnas arba dalinis atsakas, dalis abiraterono grupėje buvo 36 %, o placebo grupėje – 16 % ($p < 0,0001$).

Skausmas: Gydymas abiraterono acetatu reikšmingai sumažino vidutinę skausmo intensyvumo progresavimo riziką 18 %, palyginti su placebo ($p = 0,0490$). Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 26,7 mėnesio abiraterono grupėje ir 18,4 mėnesio placebo grupėje.

Laikotarpis iki prostatos vėžio gydymo funkcinio įvertinimo (angl., Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]) sumažėjimo (bendras balas): Gydymas abiraterono acetatu sumažino FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo riziką 22 %, palyginti su placebo ($p = 0,0028$). Laikotarpio iki FACT-P (bendrojo balo) sumažėjimo mediana buvo 12,7 mėnesio abiraterono grupėje ir 8,3 mėnesio placebo grupėje.

Tyrimas 301 (pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija)

Į tyrimą 301 buvo priimti pacientai, kurie anksčiau vartojo docetakselį. Nebuvo reikalaujama ligos progresavimo įrodymų vartojant docetakselį, nes gydymas galėjo būti nutrauktas dėl šios chemoterapijos toksiškumo. Gydymas tiriamuoju vaistiniu preparatu pacientams buvo tęsiamas tol, kol buvo PSA kiekio padidėjimas (patvirtintas 25 % padidėjimas nuo paciento pradinės ar žemiausios koncentracijos) kartu su protokole apibrėžta radiografinė ligos progresacijai simptominiu ar klinikiniu ligos progresavimu. Tyrime nebuvo įtraukti pacientai, kurių prostatos vėžys prieš tai buvo gydytas ketokonazolu. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas.

Tyrimo dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 69 metai (svyravo nuo 39 iki 95 metų). Pacientų, gydytų abiraterono acetatu, rasių pasiskirstymas buvo toks: 737 baltaodžiai (93,2 %), 28 juodaodžiai (3,5 %), 11 azijiečiai (1,4 %) ir 14 kitų (1,8 %). Vienuolikai procentų į tyrimą įtrauktų pacientų funkcinė būklė buvo įvertinta 2 balais pagal ECOG (angl. Eastern Cooperative Oncology Group – Rytų kooperacinė onkologijos grupė) skalę; 70 % buvo radiografiškai įrodytas ligos progresavimas su arba be PSA kiekio padidėjimu; 70 % anksčiau buvo taikytas vienas citotoksinės chemoterapijos kursas ir 30 % buvo taikyti du kursai. Kepenų metastazės buvo 11 % pacientų, gydytų abiraterono acetatu.

Suplanuotos tyrimo analizės, kuri buvo atlikta po 552 mirčių, metu buvo pastebėta, kad 42 % (333 iš 797) pacientų, gydytų abiraterono acetatu, lyginant su 55 % (219 iš 398) pacientų, vartojusių placebo, mirė. Buvo matomas statistiškai reikšmingas bendro išgyvenamumo medianos pagerėjimas pacientams, kurie buvo gydyti abiraterono acetatu (žr. 7 lentelę).

7 lentelė: Pacientų, gydytų arba abiraterono acetatu, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, bendrasis išgyvenamumas

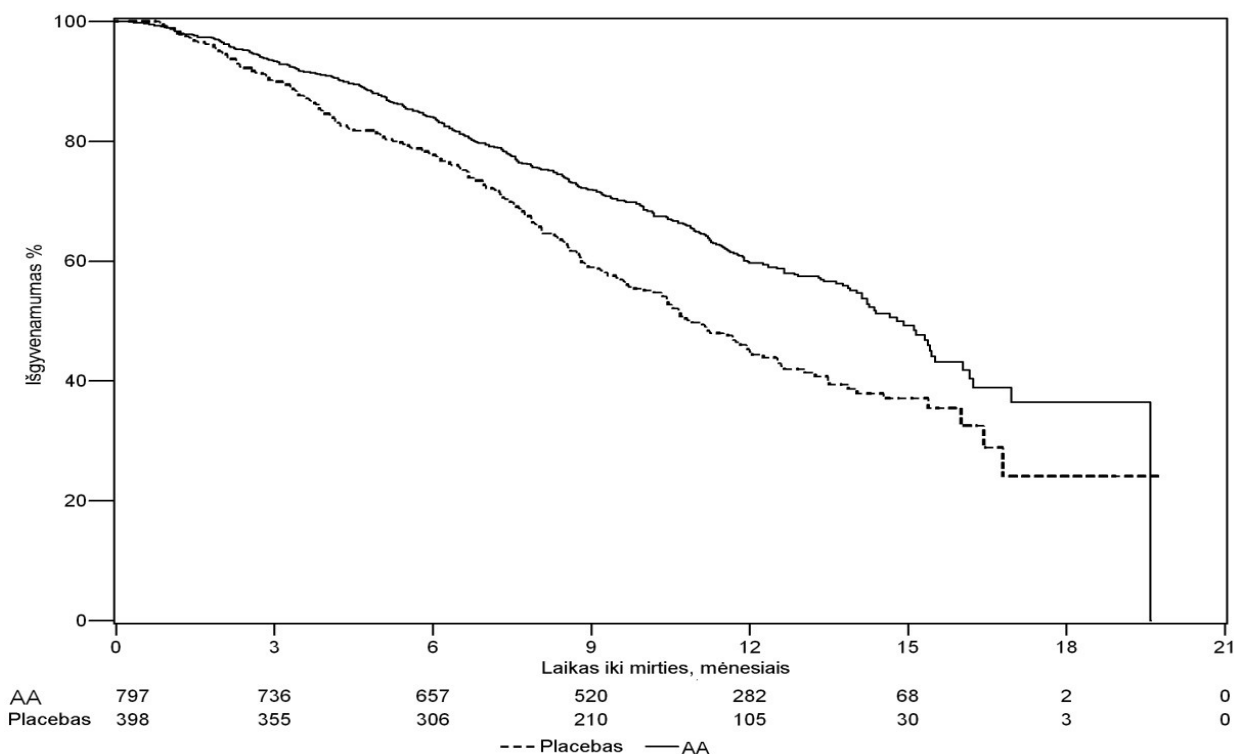
	Abiraterono acetatas (N = 797)	Placebas (N = 398)
Pirminė išgyvenamumo analizė		
Mirtys (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p reikšmė ^a	< 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Atnaujinta išgyvenamumo analizė		
Mirtys (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p vertė yra išvesta iš log-rank testo stratifikuojant pagal funkcionavimo pagal ECOG skalę vertinimo rezultatus (0-1 arba 2), skausmo vertinimo rezultatus (nėra arba yra), anksčiau taikytos chemoterapijos kursų skaičių (1 arba 2) ir ligos progresavimo tipą (tik PSA ar radiografinis).

^b Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Rizikos santykis < 1 yra abiraterono acetato naudai

Praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo pradžios visų įvertinimų metu daugiau pacientų, gydytų abiraterono acetatu, lyginant su pacientais, vartojusiais placebo, išliko gyvi (žr. 6 paveikslėlį).

6 pav: Pacientų, kurie buvo gydyti abiraterono acetatu arba placebo skiriant kartu su prednizonu arba prednizolonu, be to, kuriems buvo skiriamas gydymas LHAH

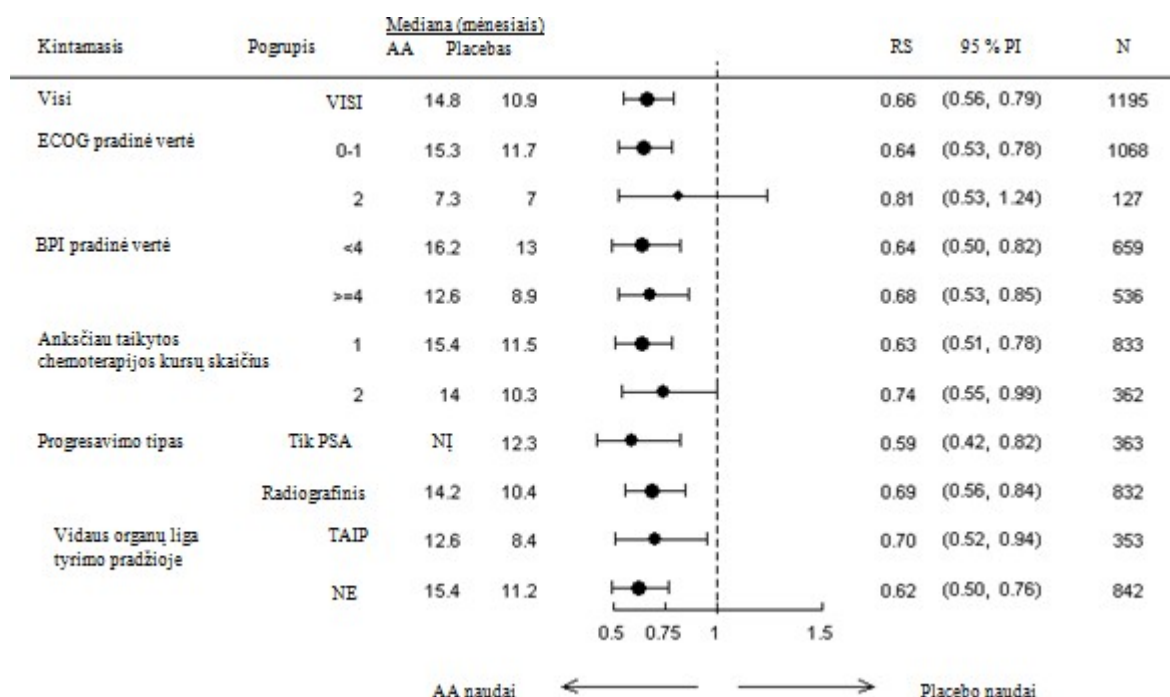


analogais ar prieš tai buvo atlikta orchiektomija, Kaplan Meier išgyvenamumo kreivės

AA = Abiraterono acetatas

Pogrūpio išgyvenamumo analizė parodė pastovią išgyvenamumo naudą gydant abiraterono acetatu (žr. 7 pav.).

7 pav: Bendras išgyvenamumas pagal pogrūpius: rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas



AA = Abiraterono acetatas; BPI = trumpoji skausmo vertinimo skalė; PI = pasikliautinis intervalas; ECOG = Rytų kooperacinės onkologijos grupės funkcionavimo vertinimo skalė; RS = rizikos santykis; NĮ = negalima įvertinti

Be pastebėto bendro išgyvenamumo pagerėjimo, visos antrinės vertinamosios baigtys buvo abiraterono acetato naudai, ir jos buvo statistiškai reikšmingos po duomenų priderinimo sudėtiniam patikrinimui, kaip toliau nurodyta:

Pacientams, vartojantiems abiraterono acetatą, buvo stebimas žymiai didesnis bendras atsakas pagal PSA kiekio pokytį (apibrėžtas kaip $\geq 50\%$ sumažėjimas, lyginant su pradiniu rodmeniu), lyginant su pacientais, vartojusiais placebo (38% lyginant su 10% , $p < 0,0001$).

Pacientams, gydytiems abiraterono acetatu, laikotarpio iki PSA kiekio didėjimo mediana buvo lygus 10,2 mėnesių, o placebo vartojusiems pacientams - 6,6 mėnesio (RS = 0,580; 95 % PI: [0.462; 0.728], $p < 0,0001$).

Pacientams, gydytiems abiraterono acetatu, išgyvenamumo be radiografinės ligos progresijos mediana buvo lygi 5,6 mėnesio, o placebo vartojusiems pacientams - 3,6 mėnesio (RS = 0,673; 95 % PI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Skausmas

Pacientų, kuriems skausmas sumažėjo, dalis abiraterono grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei placebo grupėje (44% lyginant su 27% , $p = 0,0002$). Ligonis, kuriam atsakas pasireiškė skausmo sumažėjimu, buvo apibrėžtas kaip pacientas, kuriam skausmas sumažėjo mažiausiai 30% nuo pradinio lygio BPI-SF (trumpoji skausmo vertinimo skalė, trumpa forma) didžiausio skausmo intensyvumo skalėje per paskutines 24 valandas, ir nebuvo vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio padidėjimo dviejų iš eilės įvertinimų, tarp kurių buvo keturių savaičių laikotarpis, metu. Skausmo sumažėjimas

buvo tirtas tik pacientams, kurių pradinis įvertinimas skausmo skalėje buvo ≥ 4 ir kuriems po to buvo atliktas bent vienas skausmo įvertinimas ($n = 512$).

Mažesnei abiraterono acetatu gydytų pacientų daliai, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo nustatytas skausmo progresavimas 6 mėn (22 % lyginant su 28 %), 12 mėn (30 % lyginant su 38 %) ir 18 mėn (35 % lyginant su 46 %). Skausmo progresavimas buvo apibrėžtas kaip didesnis nei 30 % padidėjimas nuo pradinio skausmo lygio BPI-SF didžiausio skausmo intensyvumo skalėje per ankstesnes 24 valandas be vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio sumažėjimo, kurie buvo stebėti dviejų iš eilės apsilankymų metu, arba dviejų iš eilės apsilankymų metu pastebėtas ≥ 30 % vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio padidėjimas. Laikotarpis iki skausmo progresavimo ties 25-u procentiliu abiraterono grupėje buvo 7.4 mėnesio, lyginant su 4.7 mėnesio placebo grupėje.

Su skeletu susiję įvykiai

Mažesnei pacientų daliai abiraterono grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo nustatyti su skeletu susiję įvykiai 6 mėn (18 % lyginant su 28 %), 12 mėn (30 % lyginant su 40 %) ir 18 mėn (35 % lyginant su 40 %). Laikotarpis iki pirmojo su skeletu susijusio įvykio ties 25-u procentiliu abiraterono grupėje buvo dvigubai ilgesnis nei kontrolinėje grupėje (9,9 mėnesio lyginant su 4,9 mėnesio). Su skeletu susijęs įvykis buvo apibrėžtas kaip patologinis lūžis, nugaros smegenų kompresija, paliatyvus spindulinis kaulų gydymas ar chirurginis kaulų gydymas.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra abiraterono acetato, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis progresavusio prostatos vėžio atveju. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pavartojus abiraterono acetato, abiraterono farmakokinetika buvo tirta sveikiems asmenims, pacientams su metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu ir nesergantiems vėžiu pacientams su kepenų ar inkstų pakenkimu. Abiraterono acetatas *in vivo* yra greitai paverčiamas abirateronu, androgenų biosintezės inhibitoriumi (žr. 5.1 skyrių).

Absorbcija

Pavartojus abiraterono acetato per burną prieš tai nevalgius, maksimali abiraterono koncentracija plazmoje pasiekama apytiksliai per 2 valandas.

Skiriant abiraterono acetato su maistu, lyginant su vartojimu nevalgius, priklausomai nuo riebalų kiekio maiste padidėja vidutinė sisteminė abiraterono ekspozicija: AUC padidėja iki 10-kartų, o (C_{max}) iki 17-kartų. Atsižvelgiant į įprastą maisto turinio ir sudėties svyravimą, abiraterono acetato vartojimas su maistu gali baigtis itin skirtingomis ekspozicijomis. Taigi, Abiraterone Mylan neturi būti vartojamas su maistu. Abiraterone Mylan reikia išgerti kaip vienkartinę dozę kartą per parą tuščiu skrandžiu. Abiraterone Mylan reikia vartoti praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir negalima valgyti mažiausiai vieną valandą po tablečių pavartojimo. Tabletes reikia nuryti nekramčius, užgeriant vandeniu (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje 99,8 % ^{14}C -abiraterono surišama su plazmos baltymais. Menamas pasiskirstymo tūris apytiksliai yra lygus 5,630 l, kas reiškia, kad abirateronas plačiai pasiskirsto periferiniuose audiniuose.

Biotransformacija

Pavartojus ^{14}C -abiraterono acetato kapsulėmis per burną, abiraterono acetatas yra hidrolizuojamas į abirateroną, kuris po to pirmiausiai kepenyse yra metabolizuojamas, įskaitant sulfatinimą, hidroksilinimą ir oksidaciją. Didžioji dalis cirkuliuojančių radioaktyvių medžiagų (apytiksliai 92 %) randama abiraterono metabolitų pavidalu. Iš 15 aptinkamų metabolitų, 2 pagrindiniai metabolitai – abiraterono sulfatas ir N-oksido abiraterono sulfatas – kiekvienas turi maždaug 43 % bendrojo radioaktyvumo.

Eliminacija

Remiantis duomenimis, gautais tiriant sveikus asmenis, vidutinis abiraterono pusinės eliminacijos periodas plazmoje yra apytiksliai lygus 15 valandų. Per burną pavartojus 1000 mg ^{14}C -abiraterono acetato, apytiksliai 88 % radioaktyvios dozės yra randama išmatose ir maždaug 5 % - šlapime. Pagrindiniai išmatose esantys junginiai yra nepakeistas abiraterono acetatas ir abirateronas (atitinkamai maždaug 55 % ir 22 % suvartotos dozės).

Inkštų funkcijos sutrikimai

Abiraterono acetato farmakokinetika pacientų, sergančių paskutinės stadijos inkštų liga ir kuriems reguliariai atliekama hemodializė, organizme buvo palyginta su kontrolinių asmenų, kurių inkštų funkcija normali, farmakokinetika organizme. Per burną pavartojus vienkartinę 1000 mg dozę, sisteminė abiraterono ekspozicija paskutinės stadijos inkštų liga sergantiems ir hemodializuojamiems pacientams nepadidėjo. Skiriant vaistinį preparatą pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, įskaitant sunkų inkštų funkcijos sutrikimą, dozės mažinti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Vis dėlto, klinikinės patirties su prostatos vėžiu sergančiais pacientais, kurių inkštų funkcija sutrikusi, nėra. Gydant šiuos pacientus reikia imtis atsargumo priemonių.

Kepenų funkcijos sutrikimai

Abiraterono acetato farmakokinetika buvo tirta asmenims, kurie jau prieš gydymą sirgo nesunkiu ar vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu (atitinkamai Child-Pugh klasės A ir B), ir sveikiems kontroliniams asmenims. Sisteminė abiraterono ekspozicija po vienkartinės per burną pavartotos 1000 mg dozės padidėjo atitinkamai apie 11 % ir 260 % tiriamiesiems su jau prieš gydymą esančiu nesunkiu ar vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu. Vidutinis abiraterono pusinės eliminacijos periodas pailgėjo iki maždaug 18 valandų asmenims su nesunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, ir apytiksliai iki 19 valandų asmenims su vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu.

Kitame tyrime abiraterono farmakokinetinės savybės buvo tirtos tiriamiesiems, kuriems jau buvo nustatytas sunkus ($n = 8$) kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh), ir 8 sveikiems kontrolinės grupės tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo normali. Abiraterono AUC padidėjo maždaug 600 %, o laisvo vaistinio preparato frakcija padidėjo 80 % tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Pacientams, jau prieš gydymą sergantiems nesunkiu kepenų pakenkimu, dozės keisti nereikia. Abiraterono acetato vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda turi aiškiai persverti galimą riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Abiraterono acetato turi nevartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kuriems gydymo metu išsivysto toksinis poveikis kepenims, gali reikėti sustabdyti gydymą ir koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visuose toksiškumo tyrimuose su gyvūnais buvo reikšmingai sumažėję cirkuliuojančio testosterono kiekiai. Kaip pasekmė buvo stebimi organų masės sumažėjimas ir morfologiniai ir (ar) histopatologiniai reprodukcijos organų, antinksčių, hipofizės ir pieno liaukų pokyčiai. Visi pokyčiai rodė visišką arba dalinį grįžtamumą. Pokyčiai reprodukcijos organuose ir androgenams jautriuose organuose atitinka abiraterono farmakologines savybes. Visi su gydymu susiję hormonų pokyčiai buvo grįžtami arba rodė grįžimą į normą po 4-savaičių atsistatymo periodo.

Vaisingumo tyrimuose su žiurkių patiniais ir patelėmis abiraterono acetatas sumažino vislumą, kuris pilnai atsistatė per 4-16 savaičių po abiraterono acetato vartojimo nutraukimo.

Toksinio poveikio vystymuisi tyrime su žiurkėmis abiraterono acetatas veikė nėštumą, įskaitant sumažėjusią vaisiaus kūno masę ir išgyvenamumą. Buvo pastebėtas poveikis išoriniams lytiniais organams, nors abiraterono acetatas nesukelė teratogeninio poveikio.

Šiuose su žiurkėmis atliktuose toksinio poveikio vaisingumui ir vystymuisi tyrimuose visas poveikis buvo susijęs su abiraterono farmakologiniu veikimu.

Be toksikologiniuose tyrimuose su gyvūnais matytų reprodukcijos organų pokyčių, įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeninio poveikio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Abiraterono acetatas nesukėlė kancerogeninio poveikio 6- mėnesių tyrime su transgeninėmis pelėmis (Tg.rasH2). 24-mėnesių kancerogeniškumo tyrime su žiurkėmis nustatyta, kad abiraterono acetatas padidino intersticinių ląstelių navikų dažnumą sėklidėse. Manoma, kad šis radinys yra susijęs su abiraterono farmakologiniu poveikiu ir yra specifinis žiurkėms. Abiraterono acetatas nebuvo kancerogeniškas žiurkių patelėms.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Veiklioji medžiaga, abirateronas, kelia pavojų vandens aplinkai, ypač žuvims.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Natrio laurilsulfatas
Povidonas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Laktozė monohidratas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Talkas (E553b)

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės

Alu-OPA/Alu/PVC lizdinė plokštelė, kurioje yra 56, 60 tablečių

Alu-OPA/Alu/PVC perforuota dalomoji lizdinė plokštelė, kurioje yra 56 x 1, 60 x 1 tabletės

Alu-PVC/PE/PVDC lizdinė plokštelė, kurioje yra 56, 60 tablečių

Alu-PVC/PE/PVDC perforuota dalomoji lizdinė plokštelė, kurioje yra 56 x 1, 60 x 1 tabletės

Abiraterone Mylan1000 mg plėvele dengtos tabletės

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su deguonį absorbuojančia talpykla, uždaryti polipropileno (PP) vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kuriuose yra 28, 30 tablečių

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai, uždaromi polipropileno (PP) su vaikams sunkiai atidaromu dangteliu, kuriuose yra 28, 30 tablečių

Alu-OPA/Alu/PVC lizdinė plokštelė, kurioje yra 28, 30 tablečių

Alu-OPA/Alu/PVC perforuota dalomoji lizdinė plokštelė, kurioje yra 28 x 1, 30 x 1 tabletės

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Remiantis informacija apie veikimo mechanizmą, šis vaistinis preparatas gali pakenkti vaisiaus vystymuisi, todėl nėščios ar galinčios pastoti moterys negali tvarkyti jo be apsauginių priemonių, pvz., pirštinių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų vandens aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. rugpjūčio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės
abirateroni acetat

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg abiraterono acetato

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
60 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Vartokite Abiraterone Mylan praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgykite bent vieną valandą po Abiraterone Mylan vartojimo.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nėščios ar galinčios pastoti moterys neturi tvarkyti Abiraterone Mylan be pirštinių.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Abiraterone Mylan 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA JUOSTELIŲ NURODOMI BŪTINIAUSI DUOMENYS LIZDINĖ PLOKŠTELĖ
--

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės
abirateroni acetat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI NURODYTI ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR TIESIOGINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ IR DTPE BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtos tabletės
abirateroni acetat

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1000mg abiraterono acetato

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Vartokite Abiraterone Mylan praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgykite bent vieną valandą po Abiraterone Mylan vartojimo.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nėščios ar galinčios pastoti moterys neturi tvarkyti Abiraterone Mylan be pirštinių.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tik kartoninė dėžutė:
Abiraterone Mylan 1000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Tik kartoninė dėžutė
2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Tik kartoninė dėžutė
PC
SN

NN

**ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA JUOSTELIŲ NURODOMI BŪTINIAUSI
DUOMENYS**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtos tabletės
abirateroni acetat

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Abiraterone Mylan 500 mg plėvele dengtos tabletės Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtos tabletės abiraterono acetatas (*abirateroni acetatas*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio. Nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums. Todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Tai taikoma ir bet kokiam galimam šalutiniam poveikiui, nenurodytam šiame lapelyje. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Abiraterone Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Abiraterone Mylan
3. Kaip vartoti Abiraterone Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Abiraterone Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Abiraterone Mylan ir kam jis vartojamas

Abiraterone Mylan sudėtyje yra vaisto, vadinamo abiraterono acetatu. Jis yra vartojamas išplitusio į kitas kūno vietas prostatos vėžio gydymui suaugusiems vyrams. Abiraterone Mylan slopina testosterono gamybą Jūsų organizme; tai gali lėtinti prostatos vėžio augimą.

Abiraterone Mylan skiriant pradinėje ligos stadijoje, kai dar reaguojama į gydymą hormonais, kartu yra skiriamas testosterono kiekį mažinantis gydymas (androgenų deprivacijos terapija).

Kai vartosite šį vaistą, Jūsų gydytojas taip pat Jums paskirs kartu vartoti kitą vaistą, vadinamą prednizonu arba prednizolonu. Tai yra tam, kad sumažintų Jums tikimybę atsirasti padidėjusiam kraujospūdžiui, per dideliu vandens kiekiui organizme (skysčių susilaikymas) ar sumažėjusiam cheminės medžiagos, vadinamos kaliu, kiekiui kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Abiraterone Mylan

Abiraterone Mylan vartoti negalima

- jeigu yra alergija abiraterono acetatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu esate moteris, ypač nėščia. Abiraterone Mylan skirtas vartoti tik pacientams vyrams.
- jeigu Jums yra sunkus kepenų pažeidimas.
- derinyje su Ra-223 (vartojamu prostatos vėžiui gydyti).

Jei kas nors iš aukščiau išvardytų atvejų tinka Jums, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu turite kepenų problemų
- jeigu Jums kada nors buvo sakyta, kad Jums yra padidėjęs kraujospūdis ar širdies nepakankamumas, ar buvo per mažas kalio kiekis kraujyje (mažas kalio kiekis kraujyje gali didinti širdies ritmo sutrikimų riziką)
- jeigu turėjote kitų širdies ar kraujagyslių problemų

- jeigu Jums pasireiškia nereguliarus ar greitas širdies plakimas
- jeigu Jums pasireiškia dusulys
- jeigu Jums greitai didėja svoris
- jeigu Jums tinsta pėdos, kulkšnys ar kojos
- jeigu anksčiau vartojote vaistą, vadinamą ketokonazolu, prostatos vėžio gydymui
- apie būtinybę vartoti šį vaistą kartu su prednizonu ar prednizolonu
- apie galimą poveikį Jūsų kaulams
- jeigu Jums yra didelis cukraus kiekis kraujyje

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bet kokios širdies arba kraujagyslių būklės, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmiją), arba Jūs vartojate vaistų šioms būklėms gydyti.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pagelto oda ar akių obuoliai, patamsėjo šlapimas ar pasireiškė stiprus pykinimas arba vėmimas, nes tai gali būti kepenų ligos požymiai arba simptomai. Retai gali pasireikšti kepenų funkcijos nepakankamumas (vadinamas ūminiu kepenų nepakankamumu), kuris gali baigtis mirtimi.

Gali atsirasti raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, sumažėjęs lytinis potraukis, raumenų silpnumas ir (arba) raumenų skausmas.

Abiraterone Mylan negalima vartoti derinyje su Ra-223 dėl galimos padidėjusios kaulų lūžių ar mirties rizikos.

Jeigu po gydymo Abiraterone Mylan su prednizonu ar prednizolonu planuojate vartoti Ra-223, prieš pradėdami vartoti Ra-223 privalote palaukti 5 dienas.

Jeigu abejojate dėl kurio nors iš aukščiau išvardytų atvejų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kraujo tikrinimas

Abiraterone Mylan gali paveikti Jūsų kepenis, ir Jūs galite nejusti jokių simptomų. Kai vartosite šį vaistą, gydytojas periodiškai tikrins Jūsų kraują, ar nėra kokio nors poveikio kepenims.

Vaikai ir paaugliai

Šis vaistas neskirtas vartoti vaikams ir paaugliams. Jeigu vaikas ar paauglys netyčia nurijo Abiraterone Mylan nedelsiant kreipkitės į ligoninės priimamąjį ir pasiimkite šį pakuotės lapelį, kad parodytumėte gydytojui.

Kiti vaistai ir Abiraterone Mylan

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu, kadangi Abiraterone Mylan gali sustiprinti kai kurių vaistų poveikį, tokių kaip vaistų širdies ligoms gydyti, trankviliantų, kai kurių vaistų diabetui gydyti, vaistažolių (pvz., jonažolės) preparatų ir kitų. Jūsų gydytojas gali norėti pakoreguoti šių vaistų dozę. Taip pat kai kurie vaistai gali sustiprinti arba susilpninti Abiraterone Mylan poveikį. Dėl to gali pasireikšti šalutiniai poveikiai arba Abiraterone Mylan gali neveikti taip kaip turėtų.

Androgenų kiekį mažinantis gydymas gali didinti širdies ritmo sutrikimų riziką. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistus:

- širdies ritmo sutrikimams gydyti (pvz., chinidino, prokainamido, amjodarono ir sotalolio).
- žinamai didinančių širdies ritmo sutrikimų riziką [pvz., metadono (vartojamo skausmui malšinti ir kaip vieną iš priklausomybės nuo narkotinių medžiagų detoksikacijos priemonių), moksifloksacino (antibiotiko), antipsichozinių vaistų (vartojamų rimtoms psichikos ligoms gydyti)].

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kuriuos iš anksčiau išvardytų vaistų.

Abiraterone Mylan vartojimas su maistu

- Šio vaisto negalima vartoti su maistu (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Abiraterone Mylan“).
- Abiraterone Mylan vartojimas su maistu gali sukelti šalutinį poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Abiraterone Mylan nėra skirtas moterims.

- Šis vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui, jei jį vartoja nėščios moterys.
- Nėščios ar galinčios pastoti moterys turi dėvėti pirštines, jeigu Joms reikia liesti ar tvarkyti Abiraterone Mylan.
- Jeigu turite lytinių santykių su moterimi, kuri gali pastoti, naudokite prezervatyvą ir kitą veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi, naudokite prezervatyvą tam, kad apsaugotumėte dar negimusį kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nepanašu, kad šis vaistas turėtų įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti kokius nors įrankius ar mechanizmus.

Abiraterone Mylan sudėtyje yra laktozės ir natrio

- Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (angliavandenių rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Abiraterone Mylan

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Rekomenduojama dozė yra 1000 mg (dvi 500 mg tabletės arba viena 1000 mg tabletė) vieną kartą per parą.

Vaisto vartojimas

- Vartokite šį vaistą per burną.
- **Nevartokite Abiraterone Mylan su maistu. Abiraterone Mylan vartojant su maistu organizmas gali absorbuoti daugiau vaisto, nei reikia, ir tai gali sukelti šalutinį poveikį.**
- **Vartokite Abiraterone Mylan kaip vienkartinę dozę kartą per parą tuščiu skrandžiu. Abiraterone Mylan reikia išgerti praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgyti bent vieną valandą po Abiraterone Mylan vartojimo (žr. 2 skyrių „Abiraterone Mylan vartojimas su maistu“).**
- Nurykite tabletes užsigerdami vandeniu.
- **500 mg:** tablečių nelaužykite.
- **1000 mg:** tabletes galima padalyti, kad būtų lengviau nuryti.
- Abiraterone Mylan yra vartojamas kartu su vaistu, vadinamu prednizonu arba prednizolonu. Prednizoną arba prednizoloną vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.
- Prednizoną arba prednizoloną turite vartoti kasdien tol, kol vartojate Abiraterone Mylan.
- Jeigu Jums yra būklė, kai reikia skubios medicininės pagalbos, prednizono ir prednizolono kiekį, kurį Jūs vartojate, gali reikėti keisti. Gydytojas Jums pasakys, ar Jums reikia keisti prednizono arba prednizolono kiekį, kurį Jūs vartojate. Nenustokite vartoti prednizono arba prednizolono, nebent gydytojas Jums taip nurodytų.

Jūsų gydytojas taip pat Jums gali skirti kitų vaistų, kai vartosite Abiraterone Mylan ir prednizoną ar prednizoloną.

Ką daryti pavartojus per didelę Abiraterone Mylan dozę?

Pavartojus per didelę dozę, kreipkitės į gydytoją arba nedelsiant vykite į gydymo įstaigą.

Pamiršus pavartoti Abiraterone Mylan

- Pamiršę pavartoti Abiraterone Mylan ar prednizoną ar prednizoloną, kitą dieną vartokite įprastinę dozę.
- Pamiršę pavartoti Abiraterone Mylan ar prednizoną ar prednizoloną daugiau nei vieną dieną, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Abiraterone Mylan

Nenustokite vartoti Abiraterone Mylan ar prednizono ar prednizolono, nebent gydytojas Jums lieptų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nustokite vartoti Abiraterone Mylan ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote, kad Jums pasireiškė:

- raumenų silpnumas, raumenų trūkčiojimai ar stiprus širdies plakimas (palpitacijos). Tai gali būti mažo kalio kiekio kraujyje požymiai.

Kiti šalutiniai poveikiai:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Susikaupęs skystis kojose ar pėdose, mažas kalio kiekis kraujyje, padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, padidėjęs kraujospūdis, šlapimo takų infekcija, viduriavimas.

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

Dideli riebalų kiekiai kraujyje, krūtinės skausmas, nereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas), širdies nepakankamumas, greitas širdies plakimas, sunkios infekcijos, vadinamos sepsiu, kaulų lūžiai, nevirškinimas, kraujas šlapime, išbėrimas.

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

Antinksčių veiklos problemos (susijusios su druskos ir vandens problemomis), nenormalus širdies ritmas (aritmija), raumenų silpnumas ir (arba) raumenų skausmas.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių):

Plaučių sudirginimas (taip pat vadinamas alerginiu alveolitu).

Kepenų funkcijos nepakankamumas (taip pat vadinamas ūminiu kepenų nepakankamumu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

Miokardo infarktas, elektrokardiogramos (EKG) pokyčiai (QT intervalo pailgėjimas) ir sunkios alerginės reakcijos, kai sunku nuryti arba kvėpuoti, patinsta veidas, lūpos, liežuvis arba ryklė (gerklė), arba atsiranda niežėjimą sukeliantis išbėrimas.

Prostatos vėžiu sergantiems vyrams gali pasireikšti kaulų audinio praradimas. Abirateronas, vartojamas kartu su prednizonu arba prednizolonu, gali padidinti kaulų audinio praradimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Tai taikoma ir bet kokiam galimam šalutiniam poveikiui, nenurodytam šiame lapelyje. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Abiraterone Mylan

Laikyti šį vaistą vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės, lizdinės plokštelės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Klauskite vaistininko kaip išmesti nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Abiraterone Mylan sudėtis

Veiklioji medžiaga yra abiraterono acetatas. Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg arba 1000 mg abiraterono acetato.

Pagalbinės medžiagos:

Tabletės šerdis: kroskarmeliozės natrio druska (E468), natrio laurilsulfatas, povidonas, mikrokristalinė celiuliozė (E460), laktozė monohidratas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551) ir magnio stearatas (E470b).

Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis (E1521) ir talkas (E553b). Be to, 500 mg tabletėse yra raudonojo geležies oksido (E172) ir juodojo geležies oksido (E172).

Žr. 2 skyrių „Abiraterone Mylan sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Abiraterone Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Abiraterone Mylan 500 mg rudos, plėvele dengtos tabletės, ovalios (19 mm ilgio x 10 mm pločio), vienoje pusėje įspausta „500“, platinamos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 56, 60 tablečių, ir perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 56 x 1, 60 x 1 tabletė.

Abiraterone Mylan 1000 mg plėvele dengtos tabletės, baltos arba beveik baltos, ovalios (23 mm ilgio x 11 mm pločio), su laužimo linija vienoje pusėje ir lygios kitoje pusėje, tiekiamos buteliukuose, kuriuose yra 28 arba 30 tablečių, ir gali būti tiekiamos 28 arba 30 tablečių lizdinėse plokštelėse ir 28 x 1 arba 30 x 1 tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Buteliuke taip pat yra deguonį sugerianti talpykla. Negalima nuryti deguonį sugeriančios talpyklos, nes tai gali pakenkti Jūsų sveikatai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

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

Danmark
Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

Norge
Viatis AS
Tfl: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.