

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes
Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg abiraterona acetāta (*abirateroni acetat*), kas atbilst 446 mg abiraterona.

Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1000 mg abiraterona acetāta (*abirateroni acetat*), kas atbilst 893 mg abiraterona.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes

Katra 500 mg apvalkotā tablete satur 68 mg laktozes monohidrāta (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes

Katra 1000 mg apvalkotā tablete satur 136 mg laktozes monohidrāta (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1.apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes

Brūna, ovālas formas apvalkotā tablete ar iespiestu “500” vienā pusē, un kura ir 19 mm gara x 10 mm plata.

Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes

Balta vai bālgana, ovālas formas apvalkotā tablete ar laušanas līniju vienā pusē un gludu otro pusi, un kura ir 23 mm gara x 11 mm plata. Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes salaušanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Abiraterone Mylan vienlaicīgi ar prednizonu vai prednizolonu ir indicētas:

- kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) pirmreizēji diagnosticēta augsta riska pret hormoniem jutīga metastātiska prostatas vēža (mHSPC - *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- metastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža (mCRPC - *metastatic castration resistant prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem nav simptomu vai ir viegli izteikti simptomi pēc nesekmīgas androgēnu deprivācijas terapijas un kuriem ķīmijterapija vēl nav klīniski indicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- mCRPC ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem slimība progresējusi uz docetakselu bāzētas ķīmijterapijas laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles jāparaksta atbilstošam veselības aprūpes speciālistam.

Devas

Ieteicamā deva ir 1000 mg (divas 500 mg tabletes vai viena 1000 mg tablete) vienreizējas dienas devas veidā, ko nedrīkst lietot ēdienreižu laikā (skatīt informāciju par lietošanas veidu). Ja tabletes lieto ēdienreižu laikā, paaugstinās abiraterona sistēmiskā iedarbība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Prednizona vai prednizolona deva

Ārstējot mHSPC, Abiraterone Mylan lieto kopā ar 5 mg prednizona vai prednizolona dienā.

Ārstējot mCRPC, Abiraterone Mylan lieto kopā ar 10 mg prednizona vai prednizolona dienā.

Pacientiem, kuriem nav veikta ķirurģiska kastrācija, ārstēšanas laikā jāturpina medicīniska kastrācija ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošo hormona (LHRH) analogu.

Ieteicams kontrolēt

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc divām nedēļām pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un pēc tam reizi mēnesī jānosaka transamināžu līmenis serumā. Reizi mēnesī jāpārbauda asinsspiediens, kālija līmenis serumā un šķidruma aizture. Taču pacienti, kuriem ir nozīmīgs sastrēguma sirds mazspējas risks, jākontrolē ik pēc 2 nedēļām pirmos trīs ārstēšanas mēnešus un pēc tam reizi mēnesī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kam ir hipokaliēmija vai tā izveidojas Abiraterone Mylan terapijas laikā, jāapsver iespēja uzturēt kālija līmeni $\geq 4,0$ mM.

Pacientiem, kuriem rodas ≥ 3 . pakāpes toksicitāte, ieskaitot hipertensiju, hipokaliēmiju, tūsku un citus, neminerālkortikoīdu toksicitātes veidus, ārstēšana jāatliek un jāuzsāk atbilstoša medicīniskā aprūpe. Ārstēšanu ar Abiraterone Mylan nedrīkst atsākt, kamēr toksicitātes simptomi nav samazinājušies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim.

Ja tiek izlaista Abiraterone Mylan vai prednizona, vai prednizolona dienas deva, ārstēšana jāatsāk nākamajā dienā, lietojot parasto dienas devu.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas hepatotoksicitāte (alanīna aminotransferāzes [AlAT] vai aspartāta aminotransferāzes [AsAT] līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību [NAR], ārstēšana nekavējoties jāaptur (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, kad pacienta aknu funkcionālie rādītāji atjaunojušies sākotnējā līmenī, ārstēšanu var atsākt, lietojot samazinātu devu—500 mg (vienu tableti) vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem ārstēšana tiek atsākta, transamināžu līmenis serumā pirmajos trīs mēnešos jāpārbauda ne retāk kā reizi divās nedēļās, bet vēlāk — reizi mēnesī. Ja, arī lietojot samazinātu devu, proti, 500 mg dienā, atkal rodas hepatotoksicitāte, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja pacientiem jebkurā brīdī terapijas laikā rodas smaga hepatotoksicitāte (AlAT vai AsAT vērtība 20 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana jāpārtrauc un šādiem pacientiem to nedrīkst atsākt.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr nav klīniskās pieredzes ar pacientiem, kuriem ir prostatas vēzis un smagi nieru darbības traucējumi. Šādiem pacientiem ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kas atbilst A pakāpei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, deva nav jāpielāgo.

Ir pierādīts, ka vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aptuveni četras reizes paaugstina abiraterona sistēmisko iedarbību, lietojot vienreizēju perorālu 1000 mg abiraterona acetāta devu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav datu par vairāku abiraterona acetāta

devu klīnisko drošumu un efektivitāti, ja tās tiek lietotas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Devas pielāgošanu nevar prognozēt. Abiraterone Mylan lietošana piesardzīgi jānovērtē pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem ieguvumam ir jābūt pārliecinoši lielākam nekā iespējamam riskam (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Abiraterone Mylan nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Abiraterone Mylan nav piemērotas lietošanai pediatriskajā populācijā.

Lietošanas veids

Abiraterone Mylan ir paredzēta iekšķīgai lietošanai.

Tablete(-s) jālieto kā vienu devu vienu reizi dienā tukšā dūšā. Abiraterone Mylan jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas, un nedrīkst neko ēst vismaz vienu stundu pēc Abiraterone Mylan lietošanas.

500 mg tablete(-s) ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotā tablete ir pārdalāma, lai to būtu vieglāk norīt. 1000 mg tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Sievietes, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi [C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)].
- Abiraterone Mylan un prednizona vai prednizolona lietošana kombinācijā ar Ra-223 ir kontraindicēta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipertensija, hipokaliēmija, šķidruma aizture un sirds mazspēja minerālkortikoīdu pārslodzes dēļ

Abiraterone Mylan var izraisīt hipertensiju, hipokaliēmiju, šķidruma aizturi (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas rodas kā sekas paaugstinātam minerālkortikoīdu līmenim CYP17 inhibīcijas rezultātā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana nomāc adrenokortikotropā hormona (AKTH) darbību, kā rezultātā mazinās šo nevēlamo blakusparādību sastopamība un smaguma pakāpe. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuru veselības stāvokli varētu pasliktināt asinsspiediena paaugstināšanās, hipokaliēmija (piem., pacienti, kas lieto sirds glikozīdus) vai šķidruma aizture (piem., pacienti ar sirds mazspēju, smagu vai nestabilu stenokardiju, nesen bijušu miokarda infarktu, ar ventrikulāru aritmiju, kā arī pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

Abiraterone Mylan piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds un asinsvadu slimību anamnēzē. Abiraterona 3. fāzes pētījumos neiekļāva pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, klīniski nozīmīgu sirds slimību, par ko liecināja miokarda infarkts, arteriāliem trombotiskiem notikumiem pēdējo 6 mēnešu laikā, smagu vai nestabilu stenokardiju, III vai IV pakāpes sirds mazspēju (pētījums Nr. 301), II līdz IV pakāpes sirds mazspēju (pētījumi Nr. 3011 un Nr. 302) pēc Ņujorkas sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas vai sirds izviedes frakcijas rādītāju < 50%. No pētījumiem Nr. 3011 un Nr. 302 tika izslēgti pacienti ar priekškambaru mirdzaritmiju vai citu sirds aritmijas veidu, kam nepieciešama medicīniska ārstēšana. Pacientiem, kuriem kreisā kambara izviedes frakcija (KKIF) ir < 50% vai kuriem ir III vai IV pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas (pētījumā Nr. 301), vai II līdz IV pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas (pētījumi Nr. 3011 un Nr. 302), drošums nav pierādīts (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pirms tiek ārstēti pacienti ar nozīmīgu sastrēguma sirds mazspējas risku (piemēram, tie, kuriem anamnēzē ir sirds mazspēja, nekontrolēta hipertensija vai sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirds išēmiskā slimība), jāapsver sirds funkcijas novērtēšana (piemēram, veicot ehokardiogrammu). Pirms ārstēšanas ar Abiraterone Mylan jāārstē sirds mazspēja un jāuzlabo sirds funkcija. Jākorrigē un jākontrolē hipertensija, hipokaliēmija un šķidruma aizture. Ārstēšanas laikā ik pēc divām nedēļām trīs mēnešus un pēc tam reizi mēnesī jāpārbauda asinsspiediens, kālija līmenis serumā, šķidruma aizture

(ķermeņa masas palielināšanās, perifēra tūska) un citas sastrēguma sirds mazspējas pazīmes un simptomi, un konstatētās novirzes jākorrigē. Pacientiem, kuriem saistībā ar abiraterona lietošanu bija hipokaliēmija, novērota QT intervāla pagarināšanās. Jānovērtē sirdsdarbība atbilstoši klīniskai situācijai, jānozīmē atbilstoša ārstēšana un, ja konstatēta klīniski nozīmīga sirdsdarbības pavājināšanās, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte un aknu darbības traucējumi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos novēroja izteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana vai devas mainīšana (skatīt 4.8.apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc divām nedēļām pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un pēc tam reizi mēnesī jānosaka transamināžu līmenis serumā. Ja rodas klīniskie simptomi vai pazīmes, kas varētu liecināt par hepatotoksicitāti, nekavējoties jānosaka transamināžu līmenis serumā. Ja ALAT vai AsAT līmenis jebkurā brīdī vairāk nekā 5 reizes pārsniedz NAR, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un rūpīgi jākontrolē aknu funkcionālie rādītāji. Ārstēšanu drīkst atsākt tikai tad, kad pacienta aknu funkcionālie rādītāji atjaunojas sākotnējā līmenī, un tādā gadījumā jālieto samazināta deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientiem jebkurā brīdī terapijas laikā rodas smaga hepatotoksicitāte (ALAT vai AsAT vērtība 20 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana jāpārtrauc, un to šādiem pacientiem nedrīkst atsākt.

Pacienti ar aktīvu vai simptomātisku vīrushepatītu tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, tāpēc nav datu, kas apliecinātu abiraterona lietošanu šajā populācijā.

Nav datu par vairāku abiraterona acetāta devu klīnisko drošumu un efektivitāti, ja tās tiek lietotas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Abiraterone Mylan lietošana piesardzīgi jānovērtē pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem ieguvumam ir jābūt pārlicinoši lielākam nekā iespējamam riskam (skatīt 4.2.un 5.2.apakšpunktu). Abiraterone Mylan nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par akūtu aknu mazspēju un zibensveida hepatītu, dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kortikosteroīdu atcelšana un rīcība stresa apstākļos

Ja pacientiem tiek pārtraukta prednizona vai prednizolona lietošana, jāievēro piesardzība un jāseko, vai nerodas adrenokortikāla nepietiekamība. Ja Abiraterone Mylan lietošana pēc kortikosteroīdu atcelšanas tiek turpināta, pacienti jānovēro, vai nerodas minerālkortikoīdu pārslodzes simptomi (skatīt informāciju iepriekš).

Pacientiem, kuri lieto prednizonu vai prednizolonu un tiek pakļauti īpašam stresam, pirms stresa situācijas, tās laikā un pēc tam var ordinēt palielinātu kortikosteroīdu devu.

Kaulu masas blīvums

Vīriešiem ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi var būt samazināts kaulu masas blīvums. Šādu ietekmi var pastiprināt Abiraterone Mylan lietošana kombinācijā ar glikokortikoīdiem.

Iepriekš lietots ketokonazols

Pacientiem, kuriem iepriekš prostatas vēzis ārstēts ar ketokonazolu, varētu būt paredzama vājāka atbildes reakcija.

Hiperglikēmija

Glikokortikoīdu lietošana var veicināt hiperglikēmiju, tādēļ pacientiem ar cukura diabētu bieži jānosaka cukura līmenis asinīs.

Hipoglikēmija

Ziņots par hipoglikēmijas gadījumiem pēc abiraterona acetāta lietošanas kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu pacientiem ar jau esošu diabētu, kuri saņem pioglitazonu vai repaglinīdu (skatīt 4.5.apakšpunktu); tādēļ diabēta slimniekiem bieži jānosaka cukura līmenis asinīs.

Lietošana kopā ar ķīmijterapiju

Abiraterona acetāta un citotoksiskas ķīmijterapijas vienlaicīgas lietošanas drošums un efektivitāte nav apstiprināta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Iespējamie riski

Vīriešiem ar metastātisku prostatas vēzi, tajā skaitā tiem, kurus ārstē ar Abiraterone Mylan, var rasties anēmija un seksuāla disfunkcija.

Ietekme uz skeleta muskuļiem

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar abiraterona acetātu, bijuši miopātijas un rabdomiolīzes gadījumi. Vairums gadījumu radās ārstēšanas pirmajos 6 mēnešos un izzuda pēc abiraterona acetāta lietošanas pārtraukšanas. Pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar zālēm, kas saistītas ar miopātijas/rabdomiolīzes rašanos, ieteicama piesardzība.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Tā kā var samazināties abiraterona iedarbība, ārstēšanas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas, ja vien ir terapeitiska alternatīva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Abiraterona un prednizona/prednizolona kombinācija ar Ra-223

Kā novērots klīniskajos pētījumos, ārstēšana ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu kombinācijā ar Ra-223 ir kontrindicēta (skatīt 4.3.apakšpunktu) palielināta kaulu lūzumu riska dēļ un tādu prostatas vēža slimnieku, kuriem nav simptomu vai simptomi ir viegli izteikti, palielinātas mirstības tendences dēļ.

Ieteicams, lai turpmākā ārstēšana ar Ra-223 netiek uzsākta vismaz 5 dienas pēc pēdējās Abiraterone Mylan kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu lietošanas reizes.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Uztura ietekme uz abirateronu

Lietošana ēdienreižu laikā būtiski palielina abiraterona uzsūkšanos. Šo zāļu efektivitāte un drošums pēc to lietošanas ēdienreižu laikā nav pierādīts, tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot ēdienreižu laikā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Citu zāļu iespējamā ietekme uz abiraterona iedarbību

Farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajā pētījumā veselām pētāmām personām, kuras vispirms sešas dienas bija saņēmušas 600 mg lielas spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna devas, pēc vienreizējas 1000 mg lielas abiraterona acetāta devas lietošanas tā vidējais AUC_{∞} plazmā samazinājās par 55%.

Ārstēšanas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, rifabutīna, rifapentīna, fenobarbitāla un asinszāles jeb *Hypericum perforatum* preparātiem) lietošanas, ja vien ir terapeitiska alternatīva.

Atsevišķā farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajā pētījumā veselām pētāmām personām vienlaicīga spēcīgā CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana klīniski nozīmīgi neietekmēja abiraterona farmakokinētiku.

Iespējamā ietekme uz citu zāļu iedarbību

Abiraterons inhibē enzīmus CYP2D6 un CYP2C8, kas aknās metabolizē aktīvās vielas. Pētījumā, lai noteiktu abiraterona acetāta (plus prednizona) ietekmi uz vienreizēju CYP2D6 substrāta deksametorfāna devu, deksametorfāna sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinājās aptuveni 2,9 reizes. Deksametorfāna aktīvā metabolīta deksororfāna AUC₂₄ palielinājās aptuveni par 33%.

Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar zālēm, kuras aktivē vai metabolizē CYP2D6, jo īpaši ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, ieteicams ievērot piesardzību. Jāapsver zāļu, kuras metabolizē CYP2D6 un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, devas samazināšana. CYP2D6 metabolizētu zāļu piemēri ir metoprolols, propranolols, dezipramīns, venlafaksīns, haloperidols, risperidons, propafenons, flekainīds, kodeīns, oksikodons un tramadols (pēdējām trim zālēm CYP2D6 nepieciešams, lai veidotos aktīvie metabolīti ar pretējā iedarbību).

CYP2C8 zāļu mijiedarbības pētījumā veselām pētāmām personām pēc pioglitazona lietošanas vienlaicīgi ar vienu 1000 mg lielu abiraterona acetāta devu pioglitazona AUC palielinājās par 46%, un pioglitazona aktīvo metabolītu M-III un M-IV AUC palielinājās par 10%. Vienlaicīgi lietojot zāles ar šauru terapeitiskās darbības indeksu, pacientiem jākontrolē toksicitātes pazīmes saistībā ar CYP2C8 substrātu. Šādas zāles, ko metabolizē CYP2C8, ir, piemēram, pioglitazons un repaglinīds (skatīt 4.4. apakšpunktu).

In vitro pierādīts, ka galvenie metabolīti – abiraterona sulfāts un N-oksīda abiraterona sulfāts – inhibē transportvielas OATP1B1 uzņemšanu aknās, tādēļ var paaugstināties zāļu, kuras eliminē OATP1B1, koncentrācija. Klīnisku datu, kas apstiprina mijiedarbību ar transportvielu, nav.

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu

Tā kā androgēnu deprivācijas terapija var pagarināt QT intervālu, ieteicams ievērot piesardzību, ja Abiraterone Mylan lieto vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu, vai zālēm, kuras var izraisīt torsades de pointes, piemēram, ar IA grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) vai III grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu), metadonu, moksifloksacīnu, antipsihotiskajiem līdzekļiem u.c.

Lietošana vienlaicīgi ar spironolaktonu

Spironolaktons saistās ar androgēnu receptoriem un var paaugstināt prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeni. Lietošana vienlaikus ar Abiraterone Mylan nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Datu par abiraterona lietošanu grūtniecības laikā cilvēkiem nav, un šīs zāles nav paredzētas lietošanai reproduktīvā vecuma sievietēm.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav zināms, vai abiraterons vai tā metabolīti atrodas sēklas šķidrumā. Ja pacientam ir dzimumdzīve ar grūtnieci, jālieto prezervatīvs. Ja pacientam ir dzimumdzīve ar reproduktīvā vecuma sievieti, jālieto prezervatīvs kombinācijā ar vēl vienu efektīvu kontracepcijas metodi. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3.apakšpunktu).

Grūtniecība

Abiraterone Mylan nav paredzētas lietošanai sievietēm, un tās ir kontrindicētas sievietēm, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.3.un 5.3.apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Abiraterone Mylan nav paredzētas lietošanai sievietēm.

Fertilitāte

Abiraterona acetāts ietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, taču šī ietekme bija pilnībā atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Abiraterone Mylan neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Analizējot nevēlamās blakusparādības visos abiraterona acetāta 3. fāzes pētījumos, nevēlamās blakusparādības, ko novēroja $\geq 10\%$ pacientu, bija perifēra tūska, hipokaliēmija, hipertensija, urīnceļu infekcija un paaugstināts alanīna aminotransferāzes un/vai aspartāta aminotransferāzes līmenis. Citas nozīmīgas nevēlamās blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, hepatotoksicitāte, kaulu lūzumi un alerģisks alveolīts.

Abiraterons var izraisīt hipertensiju, hipokaliēmiju un šķidruma aizturi, kas rodas kā farmakodinamiskas sekas tā darbības mehānismam. 3. fāzes pētījumos paredzamo nevēlamo ietekmi uz minerālkortikoīdiem ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem novēroja biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem: hipokaliēmija attiecīgi 18%, salīdzinot ar 8%, hipertensija 22%, salīdzinot ar 16% un šķidruma aizture (perifēra tūska) 23%, salīdzinot ar 17%. Salīdzinot pacientus, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu, un pacientus, kuri ārstēti ar placebo: 3. vai 4. pakāpes hipokaliēmiju pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) novēroja attiecīgi 6% un 1%, 3. vai 4. pakāpes hipertensiju pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) novēroja attiecīgi 7% un 5%, un 3. vai 4. pakāpes šķidruma aizturi (perifēro tūska) novēroja attiecīgi 1% un 1% pacientu. Ietekmi uz minerālkortikoīdiem lielākoties bija iespējams sekmīgi ārstēt. Vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana mazina šādu zāļu nevēlamo blakusparādību sastopamību un smagumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pētījumos pacienti ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi, kuri lietoja LHRH analogus vai kuri iepriekš bija ārstēti ar orhiektomiju, lietoja abiraterona devā 1000 mg dienā kombinācijā ar nelielu prednizona vai prednizolona devu (vai nu 5 mg vai 10 mg dienā, atkarībā no indikācijas).

Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši to biežumam. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas atklātās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība un biežums
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: urīnceļu infekcija Bieži: sepse
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi: anafilaktiskas reakcijas
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: virsnieru mazspēja
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži: hipokaliēmija Bieži: hipertrigliceridēmija

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība un biežums
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: sirds mazspēja*, stenokardija, priekškambaru mirdzaritmija, tahikardija Retāk: citas aritmijas Nav zināmi: miokarda infarkts, QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Reti: alerģisks alveolīts ^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: caureja Bieži: dispepsija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ^b Reti: zibensveida hepatīts, akūta aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk: miopātija, rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži: hematūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži: perifēra tūska
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: lūzumi**

* Sirds mazspēja ietver arī sastrēguma sirds mazspēju, kreisā kambara disfunkciju un samazinātu izviedes frakciju.

** Lūzumi ietver osteoporozi un visus lūzumus, izņemot patoloģiskus lūzumus

^a Spontāni ziņojumi pēcreģistrācijas periodā

^b Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ietver paaugstinātu ALAT līmeni, paaugstinātu AsAT līmeni un aknu funkcionālo rādītāju novirzes.

Ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem radās šādas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija): hipokaliēmija (5%); urīnceļu infekcija (2%), paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (4%), hipertensija (6%), kaulu lūzumi (2%); perifēra tūska, sirds mazspēja un priekškambaru mirdzaritmija (katra 1%). 3. pakāpes hipertrigliceridēmija un stenokardija pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) radās < 1% pacientu. 4. pakāpes urīnceļu infekcija, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, hipokaliēmija, sirds mazspēja, priekškambaru mirdzaritmija un lūzumi pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) radās < 1% pacientu.

Lielāku hipertensijas un hipokaliēmijas sastopamību novēroja pacientu populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011). Par hipertensiju ziņots 36,7% pacientu populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011), salīdzinot ar 11,8% un 20,2% pacientu attiecīgi pētījumā Nr. 301 un pētījumā Nr. 302. Hipokaliēmija populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011) novērota 20,4% pacientu, salīdzinot ar 19,2% un 14,9% pacientu attiecīgi pētījumā Nr. 301 un pētījumā Nr. 302.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība un smagums bija lielāks pacientu apakšgrupā, kuru ECOG2 veikspējas statusa pakāpe atbilda sākotnējam līmenim, kā arī gados vecākiem pacientiem (≥75 gadi).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Blakusparādības, kas skar sirds un asinsvadu sistēmu

Trijos 3. fāzes pētījumos neiekļāva pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, klīniski nozīmīgu sirds slimību, kas izpaudās kā miokarda infarkts, arteriāliem trombotiskiem notikumiem pēdējos 6 mēnešos,

smagu vai nestabilu stenokardiju, III vai IV pakāpes sirds mazspēju (pētījums Nr. 301), II līdz IV pakāpes sirds mazspēju (pētījumi Nr. 3011 un Nr. 302) pēc NYHA klasifikācijas vai sirds izsviedes frakcijas mērījuma rezultātu $< 50\%$. Visi pētījumā iesaistītie pacienti (gan aktīvajā grupā iekļautie, gan ar placebo ārstētie pacienti) vienlaikus tika ārstēti ar androgēnus deprivācijas terapiju, galvenokārt lietojot LHRH analogus, kuri tiek saistīti ar cukura diabētu, miokarda infarktu, cerebrovaskulāriem notikumiem un pēkšņu kardiālu nāvi. Trešās fāzes pētījumos kardiovaskulāro blakusparādību sastopamība pacientiem, kuri lietoja abiraterona acetātu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo, bija šāda: priekškambaru mirdzaritmija 2,6%, salīdzinot ar 2,0%, tahikardija 1,9%, salīdzinot ar 1,0%, stenokardija 1,7%, salīdzinot ar 0,8%, sirds mazspēja 0,7%, salīdzinot ar 0,2%, bet aritmija — 0,7%, salīdzinot ar 0,5%.

Hepatotoksicitāte

Ir ziņots par hepatotoksicitāti, kura izpaudās kā paaugstināts ALAT, AsAT un kopējais bilirubīna līmenis ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem. 3. fāzes klīniskajos pētījumos par 3. un 4. pakāpes hepatotoksicitāti (piemēram, ALAT vai AsAT $> 5 \times$ pārsniedzot NAR vai bilirubīna līmenim $> 1,5 \times$ NAR) tika ziņots aptuveni 6% pacientu, kuri saņēma abiraterona acetātu, parasti pirmajos 3 mēnešos pēc terapijas uzsākšanas. Pētījumā Nr. 3011 3. vai 4. pakāpes hepatotoksicitāti novēroja 8,4% ar abirateronu ārstēto pacientu. Desmit pacientiem, kuri saņēma abirateronu, terapiju pārtrauca hepatotoksicitātes dēļ, diviem bija 2. pakāpes hepatotoksicitāte, sešiem bija 3. pakāpes hepatotoksicitāte un diviem bija 4. pakāpes hepatotoksicitāte. Neviens no pacientiem pētījumā Nr. 3011 nemira hepatotoksicitātes dēļ. 3. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem sākotnēji bija paaugstināts ALAT vai AsAT līmenis, bija lielāka paaugstinātu aknu funkcionālo rādītāju iespējamība nekā pacientiem ar sākotnēji normālām vērtībām. Ja novēroja paaugstinātu ALAT vai AsAT līmeni, kas $> 5 \times$ pārsniedza NAR, vai paaugstinātu bilirubīna līmeni, kas $> 3 \times$ pārsniedza NAR, abiraterona acetāta lietošana tika apturēta vai pārtraukta. Dīvos gadījumos radās izteikta aknu funkcionālo rādītāju palielināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šiem diviem pacientiem ar sākotnēji normāliem aknu darbības rādītājiem bija paaugstināts ALAT vai AsAT līmenis, kas 15 - 40 reizes pārsniedza NAR, un paaugstināts bilirubīna līmenis, kas 2 - 6 x pārsniedza NAR. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas aknu funkcionālie rādītāji abiem pacientiem normalizējās, un vienam pacientam ārstēšana tika atsākta, un atkārtotu vērtību paaugstināšanos nenovēroja. Pētījumā Nr. 302 3. vai 4. pakāpes ALAT vai AsAT līmeņa paaugstināšanos novēroja 35 pacientiem, kas tika ārstēti ar abiraterona acetātu (6,5%). Paaugstinātais aminotransferāžu līmenis izzuda gandrīz visiem pacientiem, izņemot trīs pacientus (divi ar jaunām vairākām metastāzēm aknās un viens, kuram AsAT līmenis paaugstinājās aptuveni trīs nedēļas pēc pēdējās abiraterona acetāta devas lietošanas). 3. fāzes klīniskajos pētījumos tika ziņots, ka paaugstinātu ALAT vai AsAT vērtību vai aknu funkcionālo rādītāju noviržu dēļ ārstēšanu pārtrauca 1,1% ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu un 0,6% ar placebo ārstēto pacientu; nav ziņots par nāves gadījumiem saistībā ar hepatotoksicitāti.

Klīniskajos pētījumos hepatotoksicitātes risks tika mazināts, tajos neiekļaujot pacientus, kam sākotnēji bija hepatīts vai būtiskas aknu funkcionālo testu novirzes. No pētījuma Nr. 3011 tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējās ALAT un AsAT vērtības $> 2,5 \times$ pārsniedza NAR, bilirubīna vērtības $> 1,5 \times$ pārsniedza NAR, kuriem bija aktīvs vai simptomātisks vīrusu hepatīts vai hroniska aknu slimība; aknu disfunkcijas izraisīts ascīts vai asinsreces traucējumi. No pētījuma Nr. 301 tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējās ALAT un AsAT vērtības $\geq 2,5 \times$ pārsniedza NAR, ja aknās nebija metastāžu, un $> 5 \times$ pārsniedza NAR, ja bija metastāzes aknās. Uz dalību pētījumā Nr. 302 nevarēja kandidēt pacienti ar metastāzēm aknās, un tajā netika iekļauti pacienti, kuriem sākotnējās ALAT un AsAT vērtības $\geq 2,5 \times$ pārsniedza NAR. Aknu funkcionālo rādītāju noviržu rašanās pacientiem, kuri piedalījās klīniskajos pētījumos, tika stingri kontrolēta, pieprasot ārstēšanas pārtraukšanu un pacienta atkārtotu ārstēšanu pieļaujot tikai pēc sākotnējo rādītāju atjaunošanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ALAT vai AsAT līmenis $> 20 \times$ pārsniedza NAR, netika ārstēti atkārtoti. Atkārtotas ārstēšanas drošums šādiem pacientiem nav zināms. Hepatotoksicitātes mehānisms nav skaidrs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju**.

4.9 Pārdozēšana

Pieredze par abiraterona pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Specifiska antidota nav. Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc lietošana un jāveic vispārīgi atbalstošie pasākumi, tajā skaitā jākontrolē aritmijas, hipokaliēmijas un šķidruma aiztures pazīmes un simptomi. Jāizvērtē arī aknu darbības rādītāji.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrinoloģiskie līdzekļi, citi hormonu antagonisti un saistītie līdzekļi, ATĶ kods: L02BX03

Darbības mehānisms

Abiraterona acetāts *in vivo* tiek pārvēsts androgēnu biosintēzes inhibitorā abirateronā. Konkrētāk, abiraterons selektīvi inhibē enzīmu 17 α hidroksilāzi/C17,20 liāzi (CYP17). Šī enzīma ekspresija notiek sēklinieku, virsnieru un prostatas audzēja audos, un tas ir nepieciešams androgēnu biosintēzei. CYP17 katalizē pregnenolona un progesterona pārvēršanu testosterona prekursoros DHEA un androstendionā, notiekot attiecīgi 17 α hidroksilācijai un C17,20 saites pārraušanai. CYP17 inhibīcijas rezultātā pastiprinās arī minerālkortikoīdu veidošanās virsnierēs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pret androgēniem jutīgs prostatas vēzis reaģē uz ārstēšanu, kas pazemina androgēnu līmeni. Androgēnu deprivācijas terapija, piemēram, ārstēšana ar LHRH analogiem vai orhiektomija, samazina androgēnu veidošanos sēkliniekos, taču neietekmē androgēnu veidošanos virsnierēs vai audzējā. Ārstēšana ar abirateronu, lietojot to kopā ar LHRH analogiem (vai orhiektomiju), samazina testosterona daudzumu serumā līdz nenosakāmam līmenim (nosakot ar komerciāliem testiem).

Farmakodinamiskā iedarbība

Abiraterona acetāts samazina testosterona un citu androgēnu daudzumu serumā līdz līmenim, kas ir zemāks par to, kādu var sasniegt, lietojot tikai LHRH analogus vai izmantojot orhiektomiju. To nosaka androgēnu biosintēzei nepieciešamā enzīma CYP17 selektīva inhibīcija. PSA kalpo kā biomarkieris pacientiem ar prostatas vēzi. 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem iepriekš bija nesekmīga ķīmijterapija ar taksāniem, PSA līmeņa pazemināšanos vismaz par 50% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem novēroja 38% ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu un 10% ar placebo ārstēto pacientu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte tika pierādīta trijos nejaušinātos, placebo kontrolētos daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos (pētījumā Nr. 3011, Nr.302 un Nr. 301), kuros piedalījās pacienti ar mHSPC un mCRPC. Pētījumā Nr. 3011 tika iekļauti pacienti, kuriem bija nesen (3 mēnešu laikā pirms randomizācijas) diagnosticēts mHSPC ar augsta riska prognostiskajiem faktoriem. Augsta riska prognoze tika definēta kā tāda, kas ietvēra vismaz 2 no šeit minētajiem 3 riska faktoriem: (1) Glīsona skalas vērtējums ≥ 8 ; (2) 3 vai vairāki kaulu skenēšanā konstatēti bojājumi; (3) izmērāmas iekšējo orgānu metastāzes (izņemot limfmezglu slimību). Aktīvajā grupā abiraterona acetātu lietoja pa 1000 mg dienā kombinācijā ar nelielu prednizona devu (5 mg vienreiz dienā) papildus ADT (LHRH agonistam vai orhiektomijai), kas bija standarta aprūpe. Pacienti kontrolgrupā saņēma ADT un placebo gan abiraterona acetāta, gan prednizona vietā. Pētījumā Nr. 302 tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši docetakselu; pētījumā Nr. 301, savukārt, tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš bija lietojuši docetakselu. Pacienti lietoja LHRH analogu, vai arī viņiem iepriekš bija veikta orhiektomija. Aktīvās terapijas grupā lietoja abiraterona acetāta devu 1000 mg dienā, kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu mazā devā — 5 mg divas reizes dienā. Kontroles grupas pacienti saņēma placebo un prednizonu vai prednizolonu mazā devā — 5 mg divas reizes dienā.

PSA koncentrācijas serumā izmaiņas atsevišķi ne vienmēr prognozē klīnisko ieguvumu. Tādēļ visos pētījumos pacientiem bija ieteicams turpināt lietot noteiktās pētāmās terapijas, līdz bija sasniegti tālāk aprakstītie pārtraukšanas kritēriji abos pētījumos.

Visos pētījumos spironolaktona lietošana nebija atļauta, jo šī viela saistās ar androgēnu receptoriem un var paaugstināt PSA līmeni.

Pētījums 3011 (pacienti ar nesen diagnosticētu augsta riska mHSPC)

Pētījumā Nr. 3011 (n=1199) iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 67 gadi. Ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu skaits atbilstoši rasei: 832 baltās rases pārstāvji (69,4%), 246 aziāti (20,5%), 25 melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi (2,1%), 80 citu rasu pārstāvji (6,7%), 13 nezināmas/neprecizētas rases pārstāvji (1,1%) un 3 Amerikas indiāņi vai Aļaskas iedzimtie (0,3%). 97% pacientu ECOG veiktspējas statuss bija 0 vai 1. Pacienti ar diagnosticētām metastāzēm galvas smadzenēs, nekontrolētu hipertensiju, nopietnu sirds slimību vai II - IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas tika izslēgti. No pētījuma izslēdza arī pacientus, kuriem metastātisks prostatas vēzis iepriekš bija ārstēts ar farmakoterapiju, staru terapiju vai operāciju, izņēmums bija līdz 3 mēnešiem ilga ADT, 1 kurss paliatīvās staru terapijas vai operācija metastātiskas slimības simptomu ārstēšanai. Kombinētais primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze (OS - overall survival) un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS - radiographic progression free survival). Sākotnējās sāpju stipruma vērtības mediāna, ko noteica, izmantojot īso sāpju aptaujas anketu (BPI-SF - Brief Pain Inventory Short Form) bija 2,0 gan terapijas, gan placebo grupās. Papildus kombinētajiem primārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem ieguvums tika vērtēts arī, izmantojot laiku līdz ar skeletu saistītam notikumam (SRE - skeletal-related event), laiku līdz turpmākajai prostatas vēža terapijai, laiku līdz ķīmijterapijas uzsākšanai, laiku līdz sāpju progresēšanai un laiku līdz PSA progresēšanai. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, piekrišanas atsaukšanai, nepieņemamai toksicitātei vai nāvei.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas tika definēta kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiski apstiprinātai progresēšanai vai nāvei jebkura cēloņa rezultātā. Radioloģiska progresēšana ietvēra kaulu skenēšanā apstiprinātu progresēšanu (saskaņā ar modificētu PCWG2) vai arī mīksto audu bojājumu progresēšanu, ko noteica ar DT vai MR (saskaņā ar RECIST 1.1).

Starptautiskajās grupās tika novērota būtiska rPFS rādītāju atšķirība (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu).

2. tabula: Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas – stratificēta analīze; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)

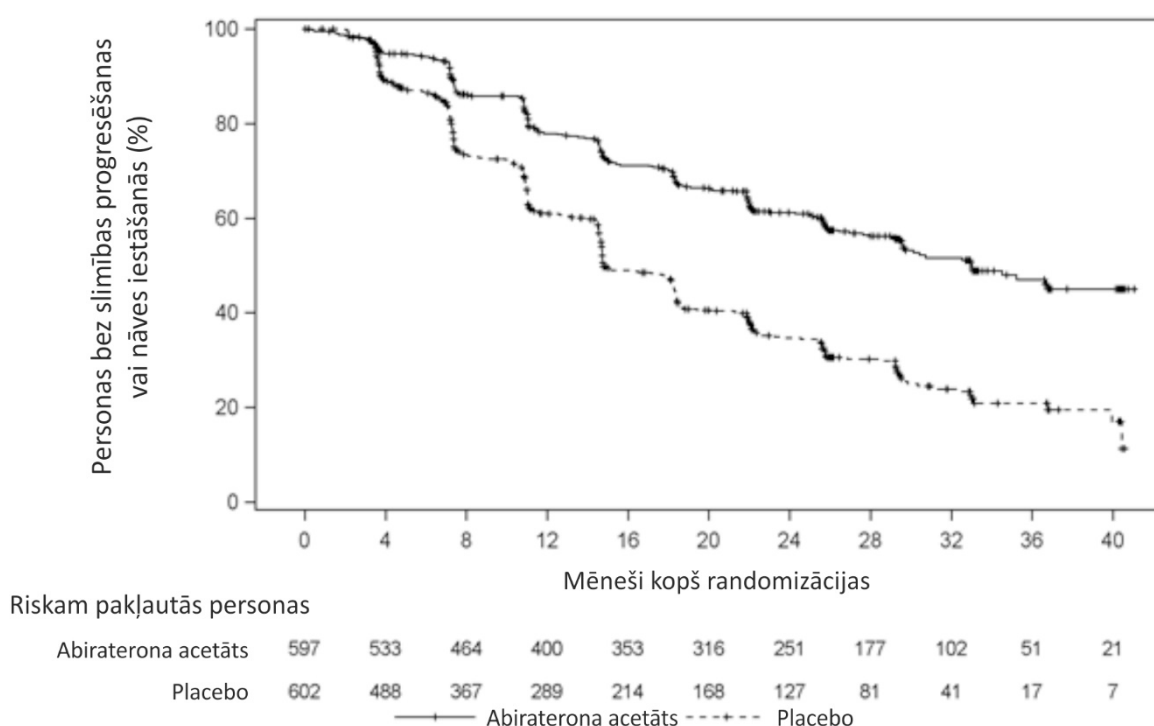
	AA-P	Placebo
Randomizētas personas	597	602
Notikums	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzēts	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Laiks līdz notikumam (mēneši)		
Mediāna (95% TI)	33,02 (29,57; NN)	14,78 (14,69, 18,27)
Diapazons	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Piezīme: += cenzēts novērojums, NN=nav nosakāms. Definējot rPFS notikumu, tiek ņemta vērā radioloģiski apstiprināta progresēšana un nāve. AA-P= pētāmās personas, kuras saņēma abiraterona acetātu un predizonu.

^a p vērtība ir atvasināta no log-rank testa, kas stratificēts pēc ECOG veiktspējas skalas rādītāja (0/1 vai 2) un iekšējo orgānu bojājumu esamības (ir vai nav).

^b Riska attiecība ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu AA-P.

1. attēls: Radioloģiski apstiprinātas dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)



Tika novērots statistiski nozīmīgs OS uzlabojums, kas liecināja par labu AA-P un ADT, ar nāves riska samazinājumu par 34%, salīdzinot ar placebo un ADT (RA=0,66; 95% TI: 0,56, 0,78; $p<0,0001$) (skatīt 3. tabulu un 2. attēlu).

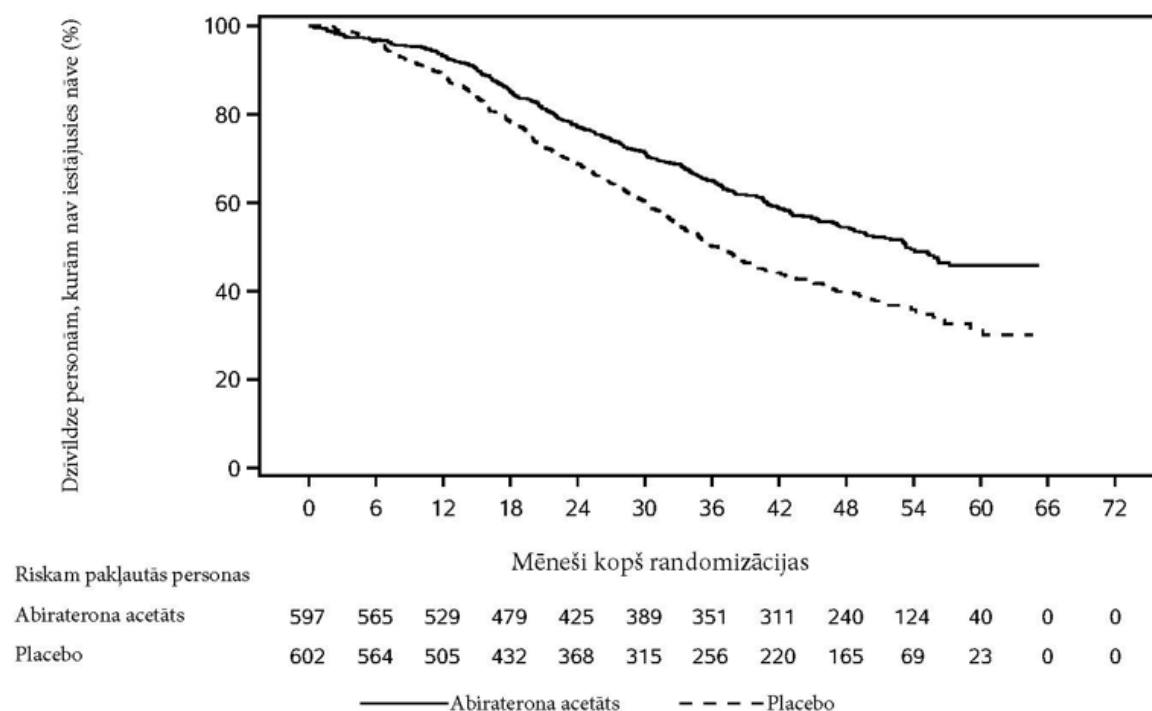
3. tabula: Ar abiraterona acetāta vai placebo ārstēto pacientu vispārējā dzīvildze pētījumā PCR3011 (ārstējamo pacientu populācija)

Kopējā dzīvildze	Abiraterona acetāts ar predizonu (N=597)	Placebo (N=602)
Nāves gadījumi (%)	275 (46%)	343 (57%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2, NN)	(33,5, 40,0)
Riska attiecība (95% TI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NN = nav nosakāms

¹ Riska attiecība ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība <1 liecina par labu abirateronam acetātam ar prednizonu.

2. attēls: Vispārējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne; ārstējamo pacientu populācija pētījuma PCR3011 analizē



Apakšgrupu analīze konsekventi liecina par labu ārstēšanai ar abiraterona acetātu. AA-P terapijas ietekme uz rPFS un OS iepriekš noteiktajās apakšgrupās bija labvēlīga un atbilda kopējai pētījuma populācijai, izņemot apakšgrupu, kurā ietilpa pacienti ar ECOG rādītāju 2 un kurā uzlabojuma tendence netika novērota, tomēr mazais paraugkopas lielums (n=40) neļauj izdarīt nekādus nozīmīgus secinājumus.

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes un rPFS uzlabojumam abiraterona acetāta ieguvums, salīdzinot ar placebo, tika pierādīts visiem prospektīvi definētajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem.

Pētījums Nr. 302 (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

Šajā pētījumā bija iekļauti iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmušie pacienti, kuriem nebija simptomu vai tie bija viegli izteikti, un pacienti, kuriem ķīmijterapija vēl nebija klīniski indicēta. Ja Īsās sāpju aptaujas anketas (BPI-SF) vērtējums stiprākajām sāpēm pēdējo 24 stundu laikā bija 0-1, uzskatīja, ka simptomu nav, bet ja vērtējums bija 2-3, uzskatīja, ka pacientam ir viegli simptomi.

Pētījumā Nr. 302 (n=1088) iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 71 gads (pacienti, kas ārstēti ar abiraterona acetātu kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu) un 70 gadi (pacienti, kas ārstēti ar placebo plus prednizonu vai prednizolonu). Ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu skaits, dalot pēc rases, bija šāds: 520 baltās rases pacienti (95,4%), 15 melnās rases pacienti (2,8%), 4 aziātu rases pacienti (0,7%) un 6 citas rases pacienti (1,1%). 76% pacientu Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālais stāvoklis bija 0, un 24% pacientu abās grupās — 1. Piecdesmit procentiem pacientu metastāzes bija tikai kaulos, un vēl 31% pacientu metastāzes bija kaulos un mīkstajos audos vai limfmezglos; 19% pacientu metastāzes bija tikai mīkstajos audos vai limfmezglos. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar iekšējo orgānu metastāzēm. Kombinētais primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS - *radiographic progression free survival*). Ieguvuma novērtēšanai bez kombinētā primārā mērķa kritērija izmantoja arī laiku līdz opiātu lietošanai vēža sāpju dēļ, laiku līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam, laiku līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtēšanas skalas vērtības pasliktinājumam par ≥ 1 punktu un laiku līdz PSA progresēšanai, pamatojoties uz Prostatas vēža darba grupas Nr. -2 (*Prostate Cancer Working Group-2*,

(PCWG2) kritērijiem. Nepārprotamas slimības klīniskas progresēšanas gadījumā pētījuma ārstēšana tika pārtraukta. Pēc pētnieka ieskatiem ārstēšanu varēja pārtraukt arī radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas gadījumā.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS) tika vērtēta, izmantojot PCWG2 kritērijiem atbilstošus secīgi veiktus attēldiagnostiskos izmeklējumus (kaulu bojājumiem) un modificētos atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijus norobežotu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (mīksto audu bojājumiem). rPFS analīzē izmantoja centralizēti pārskatītus progresēšanas radioloģiskos novērtējumus.

Plānotās rPFS analīzes laikā bija 401 notikums; 150 (28%) ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem un 251 (46%) ar placebo ārstētiem pacientiem bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai iestājusies nāve. Starp grupām tika novērota būtiska rPFS rādītāju atšķirība (skatīt 4. tabulu un 3. attēlu).

4. tabula: 302. pētījums: dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu kombinācijā ar LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju.

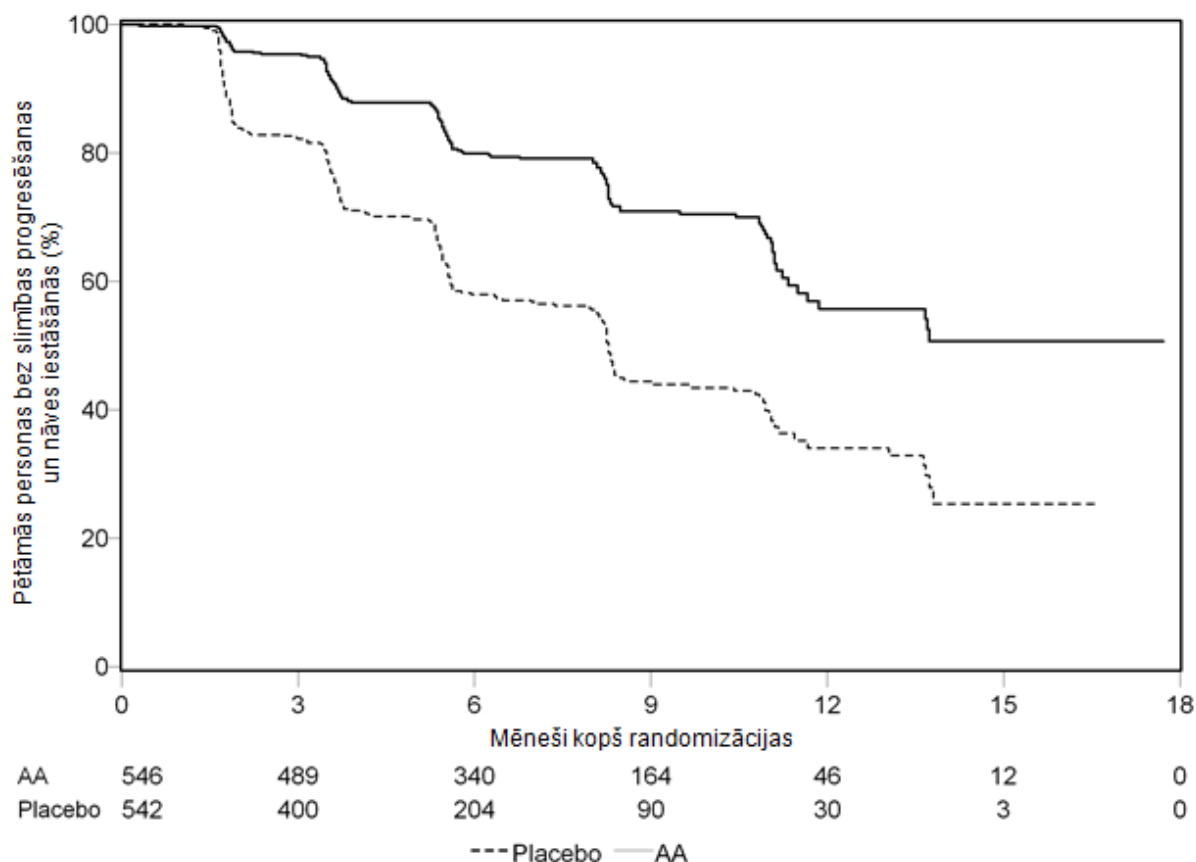
	Abiraterona acetāts (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas (rPFS)		
Slimība progresējusi vai iestājusies nāve	150 (28%)	251 (46%)
rPFS mediāna mēnešos (95% CI)	Nav sasniegts (11,66; NN)	8,3 (8,12; 8,54)
p vērtība*	< 0,0001	
Riska attiecība (95% TI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NN = nav noteikts

* p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1)

** Riska attiecība <1 liecina par labu abiraterona acetātam

3. attēls: Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju



AA = Abiraterona acetāts

Taču pētāmo personu datu apkopošana tika turpināta arī otrās vispārējās dzīvildzes (OS) starpposma analīzes laikā. Rezultāti, kas iegūti, pētniekam radioloģiski pārbaudot rPFS jutīguma analīzes ietvaros novērošanas laikā, ir parādīti 5. tabulā un 4. attēlā.

Seši simti septiņām (607) pētāmajām personām bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai tās bija mirušas: 271 (50%) abiraterona acetāta grupā un 336 (62%) placebo grupā. Ārstēšana ar abiraterona acetātu salīdzinājumā ar placebo samazināja radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas vai nāves risku par 47% (RA = 0,530; 95% TI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). rPFS mediāna bija 16,5 mēneši abiraterona acetāta grupā un 8,3 mēneši placebo grupā.

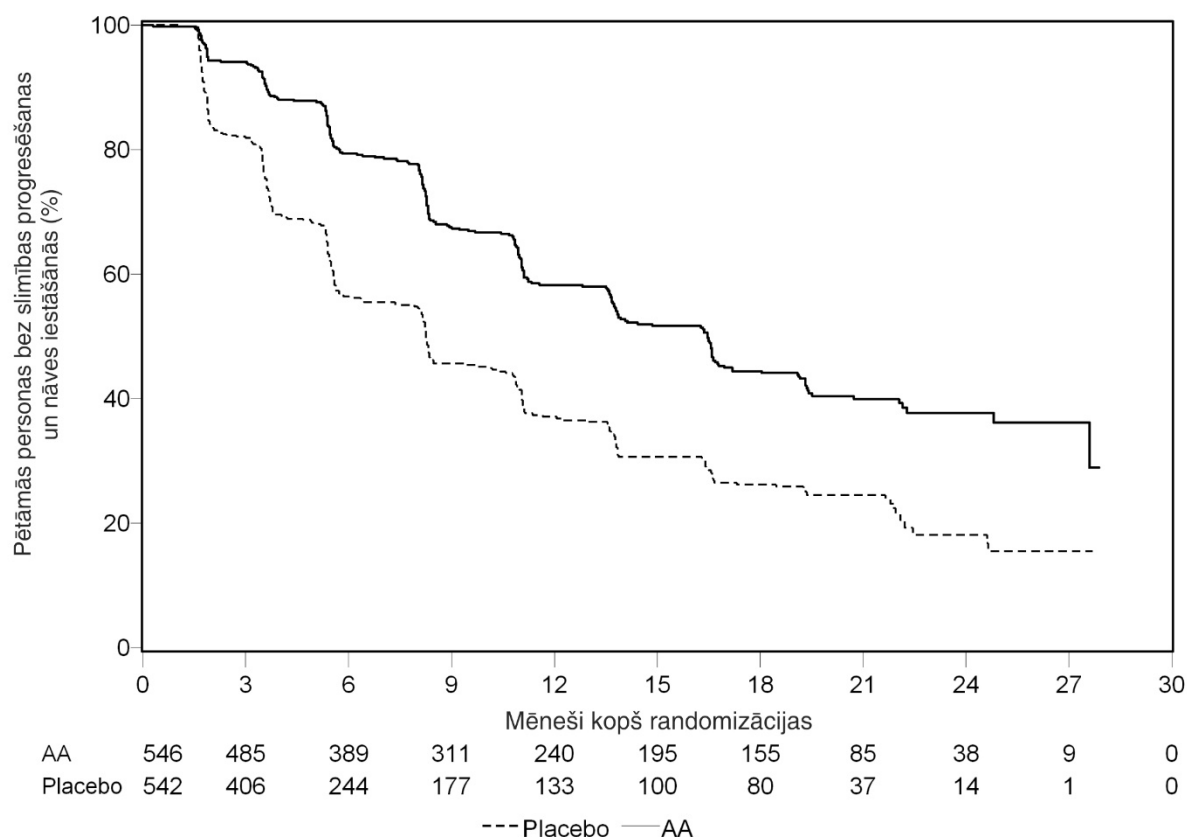
5. tabula: 302. pētījums: dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju (OS otrās starpposma analīzes laikā — pētnieka pārskats)

	Abiraterona acetāts (N = 546)	Placebo (N = 542)
Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS)		
Slimība progresējusi vai iestājusies nāve	271 (50%)	336 (62%)
rPFS mediāna mēnešos	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p vērtība*	< 0,0001	
Riska attiecība**	0,530 (0,451; 0,623)	
(95% TI)		

* p vērtība ir atvasināta no log-rank testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1)

** Riska attiecība <1 liecina par labu abiraterona acetātam

4. attēls: Dzīvildzes bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas Kaplana Meijera līknes pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju (OS otrās starpposma analīzes laikā — pētnieka pārskats)



AA = Abiraterona acetāts

Plānotā OS starpposma analīze (interim analysis - IA) tika veikta pēc 333 nāves gadījumu reģistrēšanas. Pētījums tika atklāts, balstoties uz novērotā klīniskā guvuma nozīmīgumu, un pacientiem placebo grupā tika piedāvāta ārstēšana ar abiraterona acetātu. Ar abiraterona acetātu tika

panākti labāki vispārējās dzīvildzes rādītāji nekā ar placebo — nāves risks samazinājās par 25% (RA = 0,752; 95% TI: [0,606; 0,934] p = 0,0097), taču OS nebija galīga un starpposma rezultāti neatbilda iepriekš noteiktajai statistiskā nozīmīguma robežai (skatīt 4. tabulu). Dzīvildzi turpināja novērot pēc šīs IA.

Plānota OS galīgā analīze tika veikta pēc 741 nāves gadījuma reģistrēšanas (novērošanas laika mediāna – 49 mēneši). Nāve iestājās sešdesmit pieciem procentiem (354 no 546) pacientu, kuri tika ārstēti ar abiraterona acetātu, salīdzinot ar 71% (387 no 542) pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. Statistiski nozīmīgs OS ieguvums par labu ar abirateronu ārstēto pacientu grupai tika pierādīts ar nāves riska samazināšanos par 19,4% (RA = 0,806; 95% TI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) un OS mediānas uzlabošanos par 4,4 mēnešiem (abiraterona acetāts 34,7 mēneši, placebo 30,3 mēneši) (skatīt 6. tabulu un 5. attēlu). Šis uzlabošanās tika pierādīta, lai gan 44% pacientu placebo grupā saņēma abiraterona acetātu kā turpmāko terapiju.

6. tabula: 302. pētījums: vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju

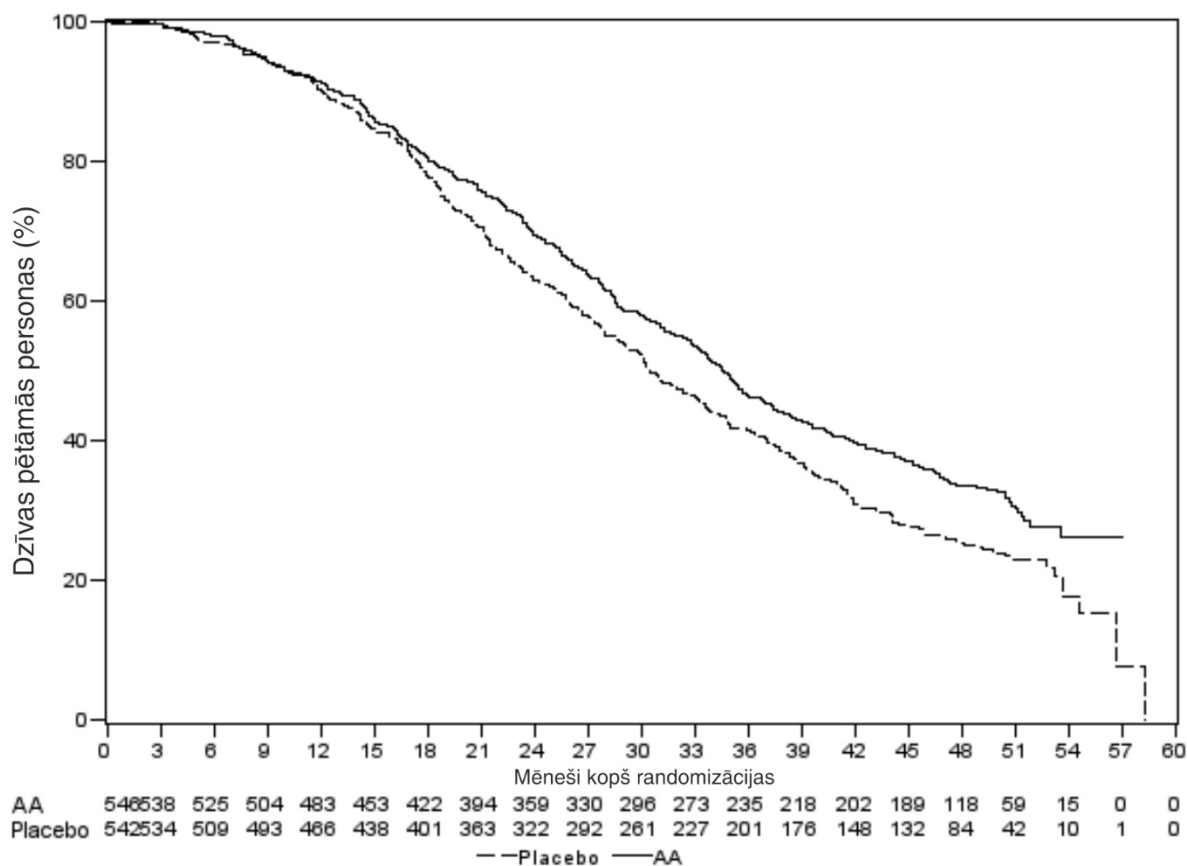
	Abiraterona acetāts (N = 546)	Placebo (N = 542)
Dzīvildzes starpposma analīze		
Nāves gadījumi (%)	147 (27%)	186 (34%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	Nav sasniegts	27,2
(95% CI)	(NN; NN)	(25,95, NN)
p vērtība*	0,0097	
Riska attiecība (95% TI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Dzīvildzes galīgā analīze		
Nāves gadījumi	354 (65%)	387 (71%)
Vispārējās dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p vērtība*	0,0033	
Riska attiecība (95% TI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NN = nav noteikts

* p vērtība ir atvasināta no log-rank testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1)

** Riska attiecība <1 liecina par labu abiraterona acetātam

5. attēls: Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju, galīgā analīze



AA = Abiraterona acetāts

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes rādītāju un rPFS uzlabojumam tika pierādīts arī tas, ka abiraterona acetāts salīdzinājumā ar placebo deva labākus rezultātus visos sekundāro mērķa kritēriju vērtējumos:

Laiks līdz PSA progresēšanai, pamatojoties uz PCWG2 kritērijiem: laika mediāna līdz PSA progresēšanai ar abiraterona acetātu ārstētajiem pacientiem bija 11,1 mēnesis, bet ar placebo ārstētajiem pacientiem — 5,6 mēneši (RA = 0,488; 95% TI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Ārstēšana ar abiraterona acetātu aptuveni dubultoja laiku līdz PSA progresēšanai (RA = 0,488). Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām bija apstiprināta PSA atbildes reakcija, abiraterona grupā bija lielāks nekā placebo grupā (62%, salīdzinot ar 24%; $p < 0,0001$). Pētāmajām personām ar izmēramu mīksto audu slimību ārstēšana ar abiraterona acetātu būtiski palielināja pilnīgas un daļējas audzēja atbildes reakcijas gadījumu skaitu.

Laiks līdz opiātu lietošanai vēža sāpju dēļ: laika mediāna līdz opiātu lietošanai prostatas vēža sāpju dēļ galīgās analīzes brīdī bija 33,4 mēneši pacientiem, kuri saņēma abiraterona acetātu un 23,4 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,721; 95% TI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Laiks līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam: laika mediāna līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam bija 25,2 mēneši pacientiem, kuri saņēma abiraterona acetātu, un 16,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo — (RA = 0,580; 95% TI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Laiks līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma skalas rādītāja samazinājumam par ≥ 1 punktu: laika mediāna līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma skalas rādītāja pasliktinājumam par ≥ 1 punktu bija 12,3 mēneši pacientiem, kuri saņēma abiraterona acetātu, un 10,9 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,821; 95% TI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Vērtējot pēc tālāk minētajiem pētījuma mērķa kritērijiem, tika pierādīta statistiski nozīmīga abiraterona acetāta ārstēšanas priekšrocība:

Objektīvā atbildes reakcija: objektīvo atbildes reakciju definēja kā tādu pētāmo personu daļu ar izmērāmu audzēju, kam tika sasniegta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija pēc RECIST kritērijiem (lai varētu uzskatīt par mērķa bojājuma vietu, sākotnējam limfmezgla izmēram bija jābūt ≥ 2 cm). Pētāmo personu īpatsvars ar izmērāmu slimību pētījuma sākumā, kurām bija objektīva atbildes reakcija, abiraterona grupā bija 36%, bet placebo grupā — 16% ($p < 0,0001$).

Sāpes: ārstēšana ar abiraterona acetātu būtiski, proti, par 18%, samazināja vidējās sāpju intensitātes progresēšanas risku salīdzinājumā ar placebo ($p = 0,0490$). Laika mediāna līdz progresēšanai bija 26,7 mēneši abiraterona grupā un 18,4 mēneši placebo grupā.

Laiks līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam: ārstēšana ar abiraterona acetātu par 22% samazināja FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktināšanās risku salīdzinājumā ar placebo ($p=0,0028$). Laika mediāna līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam bija 12,7 mēneši abiraterona grupā un 8,3 mēneši placebo grupā.

Pētījums Nr. 301 (pacienti, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju)

Pētījumā Nr. 301 tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši docetakselu. Pacientiem nebija jābūt konstatētai slimības progresēšanai, lietojot docetakselu, jo šīs ķīmijterapijas izraisītā toksicitāte varēja būt par iemeslu tās pārtraukšanai. Pacienti turpināja saņemt pētījumā paredzēto ārstēšanu līdz PSA progresēšanai (apstiprināta 25% palielināšanās salīdzinājumā ar pacienta sākotnējo/zemāko vērtību) kopā ar protokolā noteiktu radioloģisko rādītāju progresēšanu un simptomātisku vai klīnisku progresēšanu. No šī pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem iepriekš prostatas vēzis bija ārstēts ar ketokonazolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze.

Iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 69 gadi (amplitūda 39–95). Ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu skaits, dalot pēc rases, bija šāds: 737 baltās rases pacienti (93,2%), 28 melnās rases pacienti (3,5%), 11 aziātu rases pacienti (1,4%) un 14 citas rases pacienti (1,8%). Vienpadsmit procentiem iesaistīto pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 2; 70% bija radioloģiski pierādīta slimības progresēšana kopā ar PSA progresēšanu vai bez tās; 70% pacientu iepriekš bija saņēmuši vienu citotoksisku ķīmijterapiju, bet 30% pacientu — divas. Metastāzes aknās bija 11% ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu.

Plānotā analīzē, kuru veic pēc tam, kad bija novēroti 552 nāves gadījumi, tika konstatēts, ka mira 42% (333 no 797) ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu un 55% (219 no 398) ar placebo ārstēto pacientu. Ar abiraterona acetātu ārstētajiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu vispārējās dzīvildzes mediānas uzlabošanos (skatīt 7. tabulu).

7. tabula: vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju

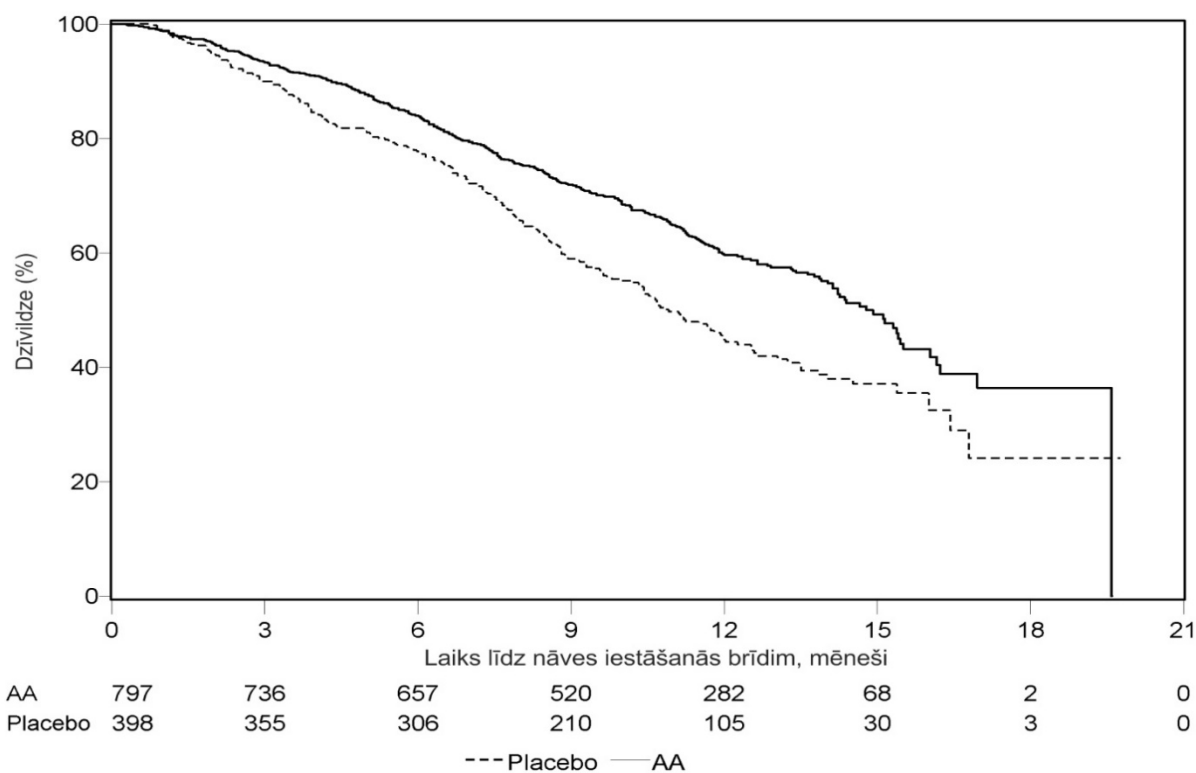
	Abiraterona acetāts (N = 797)	Placebo (N=398)
Primārā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Koriģētā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Dzīvildzes mediāna mēnešos (95% TI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc ECOG veiktspējas skalas rādītāja (0–1, salīdzinot ar 2), sāpju skalas rādītāja (nav, salīdzinot ar ir), iepriekš saņemto ķīmijterapijas shēmu skaita (1, salīdzinot ar 2) un slimības progresēšanas veida (tikai PSA, salīdzinot ar radioloģiski nosakāmu).

^b Riska attiecība ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu abiraterona acetātam.

Visos novērtējuma laikos pēc dažiem pirmajiem ārstēšanas mēnešiem lielāks dzīvi palikušo pacientu īpatsvars bija ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo, īpatsvaru (skatīt 6. attēlu).

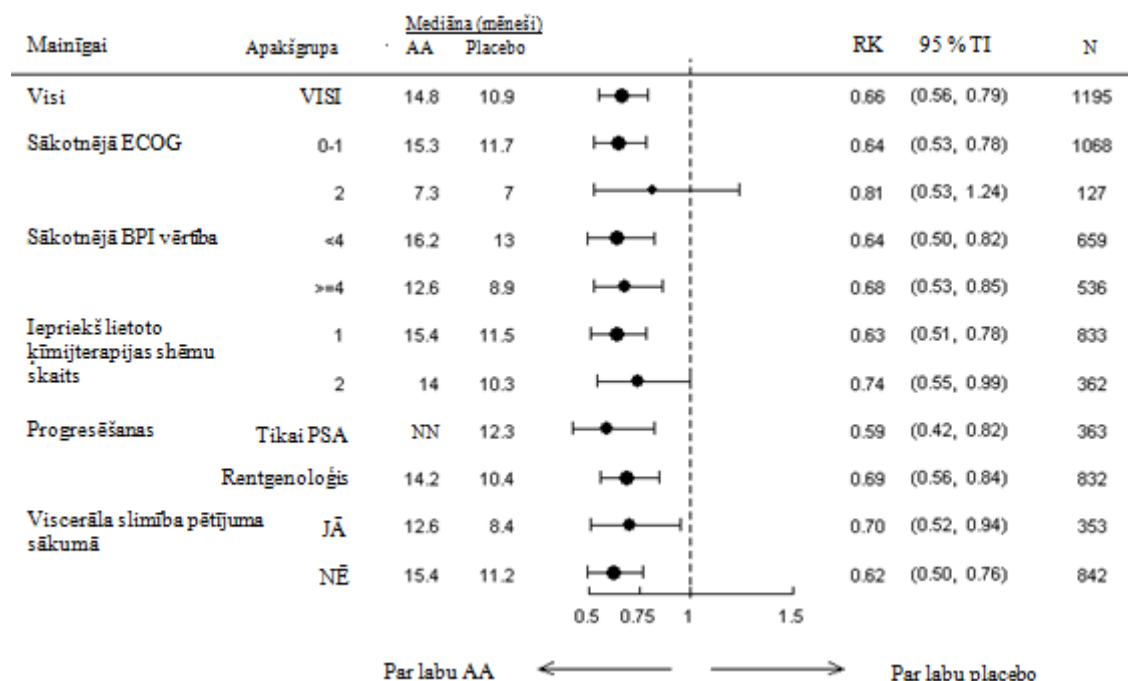
6. attēls: Kaplan-Meijera dzīvildzes līknes pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju



AA = Abiraterona acetāts

Apakšgrupu dzīvildzes analīzē tika konstatēta konsekventa dzīvildzes uzlabošanās, ārstējot ar abiraterona acetātu (skatīt 7. attēlu).

7. attēls: Vispārējā dzīvildze pa apakšgrupām: riska attiecība un 95% ticamības intervāls



AA = abiraterona acetāts; BPI-SF = īsā sāpju aptaujas anketa; TI. = ticamības intervāls; ECOG = Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa novērtējuma skala; RA = riska attiecība; NN = nav novērtējams

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes rādītāju uzlabojumam arī visi pētījuma sekundārie mērķa kritēriji liecināja par labu abiraterona acetātam un pēc koriģēšanas atbilstoši vairākkārtējai testēšanai bija statistiski nozīmīgi, iegūstot turpmāk minētos rezultātus:

Pacientiem, kuri saņēma abiraterona acetātu, bija būtiski lielāks kopējais PSA atbildes reakcijas rādītājs (ko definēja kā samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 38%, salīdzinot ar 10%, $p < 0,0001$.

Laika mediāna līdz PSA progresēšanai ar abiraterona acetātu ārstētajiem pacientiem bija 10,2 mēneši, bet ar placebo ārstētajiem pacientiem — 6,6 mēneši (RA = 0,580; 95% TI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Dzīvildzes bez radioloģisko rādītāju progresēšanas mediāna ar abiraterona acetātu ārstētajiem pacientiem bija 5,6 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, — 3,6 mēneši (RA = 0,673; 95% TI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Sāpes

Abiraterona grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija statistiski nozīmīgi lielāks tādu pacientu īpatsvars (44%, salīdzinot ar 27%, $p=0,0002$), kuriem bija samazinājušās sāpes. Pacients ar atbildes reakciju — sāpju samazināšanos — tika definēts kā pacients, kuram divos secīgos novērtējumos ar četru nedēļu intervālu stiprāko sāpju intensitāte pēc BPI-SF anketas pēdējo 24 stundu laikā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bez pastiprinātas pretsāpju līdzekļu lietošanas bija samazinājusies vismaz par 30%. Sāpju samazināšanās analīzē tika iekļauti tikai tādi pacienti, kuriem sākotnējā sāpju stipruma vērtība bija ≥ 4 un kuriem bija noteikta vismaz viena sāpju vērtība pēc pētījuma sākuma (N=512).

Sāpju progresēšana ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu grupā tika novērota mazākam pacientu īpatsvaram nekā placebo lietojošo pacientu grupā: pēc 6 (22%, salīdzinot ar 28%), pēc 12 (30%, salīdzinot ar 38%) un pēc 18 mēnešiem (35%, salīdzinot ar 46%). Sāpju progresēšana tika definēta kā stiprāko sāpju intensitātes palielināšanās par $\geq 30\%$ pēdējo 24 stundu laikā bez samazinātas pretsāpju līdzekļu lietošanas, nosakot pēc BPI-SF stiprāko sāpju intensitātes skalas un novērojot to divās secīgās vizītēs, vai pretsāpju līdzekļu lietošanas palielināšanās par $\geq 30\%$, novērota divās secīgās vizītēs.

Laika līdz sāpju progresēšanai 25.percentīle bija 7,4 mēneši abiraterona grupā un 4,7 mēneši placebo grupā.

Ar skeletu saistīti notikumi

Ar skeletu saistīti notikumi ar abirateronu ārstēto pacientu grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija novēroti mazākam pacientu īpatsvaram pēc 6 mēnešiem (18%, salīdzinot ar 28%), pēc 12 mēnešiem (30%, salīdzinot ar 40%) un pēc 18 mēnešiem (35%, salīdzinot ar 40%). Laika līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam 25. percentīle abiraterona grupā bija divreiz lielāka nekā kontroles grupā, proti, 9,9 mēneši, salīdzinot ar 4,9 mēnešiem. Ar skeletu saistīts notikums tika definēts kā patoloģisks lūzums, muguras smadzeņu kompresija, kaulu paliatīvā apstarošana vai kaulu operācija.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus, atsaucēs zālēm, kas satur abiraterona acetātu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās progresējoša prostatas vēža gadījumā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Abiraterona farmakokinētika pēc abiraterona acetāta lietošanas ir pētīta veselīgiem indivīdiem, pacientiem ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi un indivīdiem bez vēža, bet ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Abiraterona acetāts *in vivo* tiek ātri pārvērsts androgēnu biosintēzes inhibitorā abirateronā (skatīt 5.1.apakšpunktu).

Uzsūkšanās

Pēc abiraterona acetāta perorālas lietošanas tukšā dūšā laiks, kādā tiek sasniegta abiraterona maksimālā koncentrācija plazmā, ir aptuveni 2 stundas.

Lietojot abiraterona acetātu ēdienreižu laikā, abiraterona vidējais sistēmiskās iedarbības līmenis salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā pieaug līdz 10- [AUC] un līdz 17-reizēm [C_{max}] — atkarībā no tauku satura maltītē. Ņemot vērā maltīšu saturu un sastāva parasto mainību, abiraterona acetāta lietošana ēdienreižu laikā var ļoti mainīt iedarbības līmeni. Tādēļ Abiraterone Mylan nedrīkst lietot ēdienreižu laikā. Abiraterone Mylan jālieto vienā devā vienu reizi dienā tukšā dūšā. Abiraterone Mylan jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas, un neko nedrīkst ēst vismaz vienu stundu pēc tablešu uzņemšanas. Tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

^{14}C -abiraterona saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām cilvēka plazmā ir 99,8%. Šķietamais izkļedes tilpums ir aptuveni 5630 L, kas liecina, ka abiraterons plaši izkļiedējas perifērajos audos.

Biotransformācija

Pēc ^{14}C -abiraterona acetāta perorālas lietošanas kapsulu veidā abiraterona acetāts hidrolizējas līdz abirateronam, kurš pēc tam tiek metabolizēts, ietverot sulfāciju, hidroksilāciju un oksidāciju, kas galvenokārt notiek aknās. Lielākā daļa cirkulējošās radioaktivitātes (aptuveni 92%) tiek konstatēta abiraterona metabolītu veidā. Divi galvenie no 15 nosakāmajiem metabolītiem, proti, abiraterona sulfāts un N-oksīda abiraterona sulfāts, katrs veido aptuveni 43% no kopējās radioaktivitātes.

Eliminācija

Pamatojoties uz veselu indivīdu datiem, abiraterona vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 15 stundas. Pēc 1000 mg ^{14}C -abiraterona acetāta perorālas lietošanas aptuveni 88% radioaktīvās devas tiek konstatēti fēcēs, bet aptuveni 5% — urīnā. Nozīmīgākie fēcēs esošie savienojumi ir neizmainīts abiraterona acetāts un abiraterons (attiecīgi aptuveni 55% un 22% no lietotās devas).

Nieru darbības traucējumi

Abiraterona acetāta farmakokinētika pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā un stabili hemodialīzes shēmu tika salīdzināta ar farmakokinētiku atbilstošiem kontroles grupas pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem. Pēc vienreizējas perorālas 1000 mg devas abiraterona sistēmiskā

iedarbība indivīdiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veica dialīzi, nebija paaugstināta. Lietojot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā ar smagiem nieru darbības traucējumiem, devas samazināšana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr nav klīniskās pieredzes ar pacientiem, kuriem ir prostatas vēzis un smagi nieru darbības traucējumi. Šādiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Abiraterona acetāta farmakokinētiku noteica indivīdiem ar jau iepriekš esošiem viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un veselīgiem kontroles grupas indivīdiem. Pēc vienreizējas perorālas 1000 mg devas abiraterona sistēmiskā iedarbība indivīdiem, kuriem jau iepriekš bija viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, bija attiecīgi par 11% un 260% augstāka. Abiraterona vidējais eliminācijas pusperiods indivīdiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ir pagarināts līdz aptuveni 18 stundām, bet indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem — aptuveni līdz 19 stundām.

Citā pētījumā tika noskaidrota abiraterona farmakokinētika indivīdiem ar jau iepriekš esošiem smagiem (n=8) aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 8 klīniski veselīgiem kontroles grupas indivīdiem ar normālu aknu darbību. Salīdzinot ar pētījuma dalībniekiem, kuriem bija normāla aknu darbība, indivīdiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem abiraterona AUC palielinājās par aptuveni 600%, bet brīvās zāļu vielas frakcija palielinājās par 80%.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Abiraterona acetāta lietošana piesardzīgi jānovērtē pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem ieguvumam ir jābūt pārliecinoši lielākam nekā iespējamam riskam (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Abiraterona acetātu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas hepatotoksicitāte, var būt nepieciešams atlikt ārstēšanu un pielāgot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Visos toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija ievērojami pazemināts cirkulējošā testosterona līmenis. Rezultātā novēroja orgānu masas samazināšanos un morfoloģiskas un/vai histopatoloģiskas izmaiņas reproduktīvajos orgānos un virsnierēs, hipofīzē un piena dziedzeros. Visas izmaiņas bija pilnīgi vai daļēji atgriezeniskas. Izmaiņas reproduktīvajos orgānos un pret androgēniem jutīgos orgānos ir atbilstošas abiraterona farmakoloģijai. Visas ar ārstēšanu saistītās hormonālās izmaiņas bija atgriezeniskas vai izrādījās izzūdošas pēc 4-nedēļu atveseļošanās perioda.

Fertilitātes pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm abiraterona acetāts samazināja fertilitāti, un šī ietekme bija pilnībā atgriezeniska 4 – 16 nedēļu laikā pēc abiraterona acetāta lietošanas beigām.

Attīstības toksicitātes pētījumā ar žurkām abiraterona acetāts ietekmēja grūsnību un bija par iemeslu sliktākiem augļa masas un izdzīvošanas rādītājiem. Tika novērota ietekme uz ārējiem dzimumorgāniem, taču abiraterona acetāts nebija teratogēns.

Šajos ar žurkām veiktajos fertilitātes un attīstības toksicitātes pētījumos visa ietekme bija saistīta ar abiraterona farmakoloģisko aktivitāti.

Neskaitot visos dzīvnieku toksikoloģijas pētījumos novērotās izmaiņas reproduktīvajos orgānos, neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Abiraterona acetāts neuzrādīja kancerogēnas īpašības 6-mēnešu ilgā pētījumā ar transgēnajām (Tg.rasH2) pelēm. 24-mēnešu ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām abiraterona acetāts palielināja intersticiālo šūnu audzēju sastopamību sēkliniekos. Šie rezultāti domājams ir saistīti ar abiraterona farmakoloģisko darbību un ir specifiski žurkām. Abiraterona acetāts nebija kancerogēns žurku mātītēm.

Vides riska novērtējums (VRN)

Aktīvā viela abiraterons ir saistīta ar vides risku ūdens vidē, it īpaši zivīm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Nātrija laurilsulfāts
Povidons
Celuloze, mikrokristāliskā (E460)
Laktozes monohidrāts
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens (E551)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes pārklājums:

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Talks (E553b)

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes

Dzelzs oksīds, sarkanais (E172)
Dzelzs oksīds, melnais (E172)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes:

Al-OPA/Al/PVH blistera iepakojums, kurā ir 56, 60 tabletes.
Al-OPA/Al/PVH perforēts dozējamu vienību blistera iepakojums, kurā ir 56 x 1, 60 x 1 tablete.
Al-PVH/PE/PVDH blistera iepakojums, kurā ir 56, 60 tabletes.
Al-PVH/PE/PVDH perforēts dozējamu vienību blistera iepakojums, kurā ir 56 x 1, 60 x 1 tablete.

Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes:

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar skābekli uzsūcošu tvertni, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) aizdari, un kurās ir 28, 30 tabletes. Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) aizdari, un kurās ir 28, 30 tabletes. Alu-OPA/Alu/PVH blistera iepakojums ar 28, 30 tabletēm Alu-OPA/Alu/PVH perforēts atsevišķas devas blistera iepakojums ar 28 x 1, 30 x 1 tabletēm Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi par atkritumu likvidēšanu

Nemot vērā šo zāļu darbības mehānismu, tās var nodarīt kaitējumu auglim, tādēļ grūtnieces un sievietes, kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar tām bez aizsarglīdzekļiem, piemēram, cimdiem.

Neizlietotās zāles un izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles var radīt vides risku ūdens vidē (skatīt 5.3. apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 20. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI MĀRKETINGA ATĻAUJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes
abirateroni acetat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg abiraterona acetāta

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotā tablete
60 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet Abiraterone Mylan vismaz divas stundas pēc ēšanas, un neko nedrīkst ēst vismaz vienu stundu pēc Abiraterone Mylan lietošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Grūtnieces un sievietes, kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Abiraterone Mylan bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Abiraterone Mylan 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes
abirateroni acetat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE UN ABPE PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes
abirateroni acetat

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 1000 mg abiraterona acetāta

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet Abiraterone Mylan vismaz divas stundas pēc ēšanas, un neko nedrīkst ēst vismaz vienu stundu pēc Abiraterone Mylan lietošanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Grūtnieces un sievietes, kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar Abiraterone Mylan bez cimdziem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tikai kartona kārbīņa:
Abiraterone Mylan 1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Tikai kartona kārbina

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Tikai kartona kārbina

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes
abirateroni acetat

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes *abirateroni acetat*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Abiraterone Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Abiraterone Mylan lietošanas
3. Kā lietot Abiraterone Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā glabāt Abiraterone Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Abiraterone Mylan un kādam nolūkam to lieto

Abiraterone Mylan satur zāles, ko sauc par abiraterona acetātu. To lieto tāda prostatas vēža ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kas ir izplatīties uz citām organisma daļām. Abiraterone Mylan aptur testosterona veidošanos organismā; tas var palēnināt prostatas vēža augšanu.

Ja Abiraterone Mylan tiek parakstīts slimības agrīnā stadijā, kad slimība vēl aizvien reaģē uz hormonu terapiju, to lieto kopā ar zālēm, kas pazemina testosterona līmeni (androgēnu deprivācijas terapiju).

Ja lietosiet šīs zāles, ārsts Jums parakstīs arī citas zāles, ko sauc par prednizonu vai prednizolonu. Tas vajadzīgs tādēļ, lai samazinātu iespējamību, ka Jums varētu paaugstināties asinsspiediens, rasties pārāk liels šķidruma daudzums organismā (šķidruma aizture) vai pazemināts ķīmiskā elementa kālija līmenis asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms Abiraterone Mylan lietošanas

Nelietojiet Abiraterone Mylan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret abiraterona acetātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, īpaši tad, ja esat grūtniece. Abiraterone Mylan paredzēts lietošanai tikai vīriešiem;
- ja Jums ir smags aknu bojājums;
- kombinācijā ar Ra-223 (kuru lieto prostatas vēža ārstēšanai).

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Neskaidrību gadījumā pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir augsts asinsspiediens vai sirds mazspēja, vai zems kālija līmenis asinīs (zems kālija līmenis asinīs var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku);
- ja Jums ir bijuši citi ar sirdi vai asinsvadiem saistīti traucējumi;

- ja Jums ir neregulāra vai paaugstināta sirdsdarbība;
- ja Jums ir elpas trūkums;
- ja Jums ir strauji palielinājusies ķermeņa masa;
- ja Jums ir pēdu, potīšu vai kāju pietūkums;
- ja iepriekš prostatas vēža ārstēšanai esat lietojis zāles, ko sauc par ketokonazolu;
- par nepieciešamību lietot šīs zāles kopā ar prednizonu vai prednizolonu;
- par iespējamo ietekmi uz Jūsu kauliem;
- ja Jums ir augsts cukura līmenis asinīs.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijis teikts, ka Jums ir jebkāda sirds vai asinsvadu slimība, tajā skaitā sirds ritma traucējumi (aritmija), vai ja lietojat zāles šādu slimību ārstēšanai.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir ādas vai acu dzelte, tumšākas krāsas urīns vai izteikti slikta dūša vai vemšana, jo tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes vai simptomi. Retos gadījumos var rasties aknu mazspēja (to sauc arī par akūtu aknu mazspēju), kā rezultātā var iestāties nāve.

Var samazināties sarkano asins šūnu skaits, dzimumtieksme (libido), var rasties muskuļu vājums un/vai muskuļu sāpes.

Abiraterone Mylan nedrīkst lietot kombinācijā ar Ra-223, jo ir iespējams kaulu lūzumu vai nāves riska pieaugums.

Ja plānojat lietot Ra-223 pēc ārstēšanas ar Abiraterone Mylan un prednizonu/prednizolonu, Jums ir jānogaida 5 dienas pirms sākt ārstēšanu ar Ra-223.

Neskaidrību gadījumā, vai ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Asins rādītāju kontrole

Abiraterone Mylan var ietekmēt Jūsu aknas, un Jums var nebūt nekādu simptomu. Šo zāļu lietošanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, lai noskaidrotu, vai ir radusies kāda ietekme uz Jūsu aknām.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem. Ja Abiraterone Mylan nejauši norij bērns vai pusaudzis, nekavējoties dodieties uz slimnīcu un paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai parādītu to neatliekamās palīdzības ārstam.

Citas zāles un Abiraterone Mylan

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir svarīgi, jo Abiraterone Mylan var pastiprināt vairāku zāļu, tostarp sirds zāļu, trankvilizatoru, dažu diabēta ārstēšanai paredzētu zāļu, augu izcelsmes zāļu (piemēram, asinszāles) un citu zāļu, iedarbību. Ārsts var vēlēties mainīt šo zāļu devas. Turklāt dažas zāles var palielināt vai samazināt Abiraterone Mylan iedarbību. Tas var izraisīt blakusparādības vai pavājināt Abiraterone Mylan iedarbību.

Androgēnu deprivācijas terapija var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku. Pastāstiet ārstam, ja saņemat zāles:

- kuras lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, hinidīnu, prokaīnamīdu, amiodaronu vai sotalolu);
- par kurām ir zināms, ka tās paaugstina sirds ritma traucējumu risku [piemēram, metadonu (lieto sāpju mazināšanai un detoksikācijas shēmās, ja ir atkarība no narkotikām), moksifloksacīnu (antibiotisks līdzeklis), antipsihotiskos līdzekļus (lieto nopietnu psihisku slimību gadījumā)].

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Abiraterone Mylan kopā ar uzturu

- Šīs zāles nedrīkst lietot ēdienreīzu laikā (skatīt 3. punktā "Kā lietot Abiraterone Mylan").
- Abiraterone Mylan lietošana ēdienreīzu laikā var izraisīt blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Abiraterone Mylan nav paredzēts lietošanai sievietēm.

- Šīs zāles var nodarīt kaitējumu nedzimušam bērnam, ja tās lieto grūtniece.
- Sievietēm, kuras ir grūtnieces vai kurām var būt grūtniecība, jāvalkā cimdi, ja nepieciešams pieskarties vai rīkoties ar Abiraterone Mylan.
- Ja Jums ir intīmas attiecības ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība, lietojiet prezervatīvu un citu efektīvu kontracepcijas metodi.
- Ja jums ir intīmas attiecības ar grūtnieci, izmantojiet prezervatīvu, lai aizsargātu nedzimušo bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Abiraterone Mylan satur laktozi un nātriju

- Šīs zāles satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.
- Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Abiraterone Mylan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik lielu daudzumu zāļu lietot

Ieteicamā deva ir 1000 mg (divas 500 mg vai viena 1000 mg tablete) vienu reizi dienā.

Šo zāļu lietošana

- Šīs zāles jālieto iekšķīgi caur muti.
- **Neuzņemiet Abiraterone Mylan kopā ar ēdienu. Lietojot Abiraterone Mylan kopā ar ēdienu, organismā var uzsūkties vairāk zāļu nekā nepieciešams, un tas var izraisīt blakusparādības.**
- **Lietojiet Abiraterone Mylan tabletes kā vienu devu vienu reizi dienā tukšā dūšā. Abiraterone Mylan jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas, un neko nedrīkst ēst vismaz vienu stundu pēc Abiraterone Mylan lietošanas** (skatīt 2. punktā "Abiraterone Mylan kopā ar uzturu").
- Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni.
- **500 mg tablešu gadījumā:** nesadaliet tabletes.
- **1000 mg tablešu gadījumā:** tabletes varat pārlauzt, lai tās būtu vieglāk norīt.
- Abiraterone Mylan lieto vienlaicīgi ar zālēm prednizonu vai prednizolonu. Lietojiet prednizonu vai prednizolonu tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis.
- Abiraterone Mylan lietošanas laikā katru dienu jālieto prednizons vai prednizolons.
- Ārkārtējas medicīniskas situācijas gadījumā var būt nepieciešams mainīt Jūsu lietoto prednizona vai prednizolona daudzumu. Ja Jums būs jāmaina lietojamais prednizona vai prednizolona daudzums, ārsts Jūs par to informēs. Nepārtrauciet prednizona vai prednizolona lietošanu, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts.

Abiraterone Mylan un prednizona vai prednizolona lietošanas laikā ārsts var parakstīt Jums arī citas zāles.

Ja esat lietojis Abiraterone Mylan vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai tūlīt dodieties uz slimnīcu.

Ja esat aizmirsis lietot Abiraterone Mylan

- Ja esat aizmirsis lietot Abiraterone Mylan vai prednizonu, vai prednizolonu, lietojiet ierasto devu nākamajā dienā.
- Ja esat aizmirsis lietot Abiraterone Mylan vai prednizonu, vai prednizolonu vairāk nekā vienu dienu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ja pārtraucat lietot Abiraterone Mylan

Nepārtrauciet lietot Abiraterone Mylan vai prednizonu, vai prednizolonu, ja vien to neliel darīt Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot Abiraterone Mylan un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kaut kas no tālāk minētā:

- muskuļu vājums, muskuļu raustīšanās vai sirdsklauves. Tās var būt zema kālija līmeņa asinīs pazīmes.

Citas blakusparādības ir šādas

Ļoti bieži (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

šķidruma uzkrāšanās kājās vai pēdās, zems kālija līmenis asinīs, paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji, augsts asinsspiediens, urīnceļu infekcija, caureja.

Bieži (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

augsts tauku līmenis asinīs, sāpes krūtīs, neritmiska sirdsdarbība (priekškambaru mirdzaritmija), sirds mazspēja, paātrināta sirdsdarbība, smagas infekcijas, ko sauc par sepsi, kaulu lūzumus, gremošanas traucējumus, asinis urīnā, izsitumus.

Retāk (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

virsnieru darbības traucējumi (saistīti ar sāļu un ūdens līdzsvara traucējumiem), sirds ritma traucējumi (aritmijas), muskuļu vājums un/vai muskuļu sāpes.

Reti (iespējamās līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

plaušu kairinājums (ko sauc arī par alerģisku alveolītu);
aknu mazspēja (ko sauc arī par akūtu aknu mazspēju).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

sirdslēkme, izmaiņas EKG (elektrokardiogrammā) (QT intervāla pagarināšanās) un smagas alerģiskas reakcijas ar apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu vai ar niezošiem izsitumiem.

Vīriešiem, kuriem ārstē prostatas vēzi, var rasties kaulu masas zudums. Abiraterons kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu var pastiprināt kaulu masas zudumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā glabāt Abiraterone Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera iepakojuma un pudeles pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Abiraterone Mylan satur

Aktīvā viela ir abiraterona acetāts. Katra apvalkotā tablete satur 500 mg vai 1000 mg abiraterona acetāta.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: kroskarmelozes nātrijs sāls (E468), nātrijs laurilsulfāts, povidons, mikrokristāliskā celuloze (E460), laktozes monohidrāts, koloidālais bezūdens silīcijs dioksīds (E551) un magnija stearāts (E470b).

Apvalks: poli(vinilspirts), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521) un talks (E553b). Turklāt 500 mg tabletes satur sarkano dzelzs oksīdu (E172) un melno dzelzs oksīdu (E172).

Skatīt 2. punktu “Abiraterone Mylan satur laktozi un nātriju”.

Abiraterone Mylan ārējais izskats un iepakojums

Abiraterone Mylan 500 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, ovālas formas (19 mm garas x 10 mm platas), ar iespiestu “500” vienā pusē un pieejamas blistera iepakojumos pa 56, 60 tabletēm un perforētos dozējamu vienību blistera iepakojumos, kas satur 56 x 1, 60 x 1 tableti.

Abiraterone Mylan 1000 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai bālganas, ovālas formas (23 mm garas x 11 mm platas), ar laušanas līniju vienā pusē un gludu otru pusi, pieejamas pudelēs, kas satur 28 vai 30 tabletes, kā arī blistera iepakojumos ar 28, 30 tabletēm un perforētos atsevišķas devas iepakojumos ar 28 x 1, 30 x 1 tabletēm. Pudelē ir arī skābekli absorbējoša tvertne. Skābekli absorbējošo tvertni nedrīkst norīt, jo tā var būt kaitīga veselībai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100

Österreich

Viartis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viartis Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products UAB

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viartis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: +386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viartis 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.