

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata, kar ustreza 446 mg abiraterona.

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg abirateronacetata, kar ustreza 893 mg abiraterona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete

Ena 500 mg filmsko obložena tableta vsebuje 68 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete

Ena 1000 mg filmsko obložena tableta vsebuje 136 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete

Rjava, ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "500" na eni strani, dolga 19 mm in široka 10 mm.

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete

Bela do sivobela, ovalna filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo na eni strani in brez zareze na drugi strani, dolga 23 mm in široka 11 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abirateron Mylan je indicirano za uporabo skupaj s prednizonom ali prednizolonom:

- za zdravljenje na novo diagnosticiranega hormonsko občutljivega metastatskega raka prostate z visokim tveganjem (mHSPC – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – Androgen Deprivation Therapy) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate (mCRPC – Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje mCRPC pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo lahko predpiše zdravnik specialist ustreznega področja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1000 mg (dve 500 mg tableti ali ena 1000 mg tableta) v enem odmerku na dan, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte "Način uporabe" v nadaljevanju). Jemanje tablet s hrano poveča sistemsko izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Odmerek prednizona ali prednizolona

mHSPC: zdravilo Abirateron Mylan se jemlje skupaj s 5 mg prednizona ali prednizolona na dan.

mCRPC: zdravilo Abirateron Mylan se jemlje skupaj s 10 mg prednizona ali prednizolona na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medikamentozno kastracijo z analogi gonadorelina (luteinizirajoči hormon sproščujočega hormona, LHRH).

Priporočeno spremljanje

Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec. Krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu in zastajanje tekočine je treba spremljati enkrat na mesec. Bolnike s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje je treba spremljati v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z zdravilom Abirateron Mylan, je treba razmisliti o vzdrževanju koncentracije kalija $\geq 4,0$ mmol/l.

Pri bolnikih s stopnjo toksičnosti ≥ 3 , vključno s hipertenzijo, hipokaliemijo, edemom in drugimi nemineralokortikoidnimi toksičnostmi, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti primerno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Abirateron Mylan lahko ponovno uvedemo, ko se simptomi toksičnosti povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

V primeru izpuščenega dnevnega odmerka zdravila Abirateron Mylan ali prednizona oziroma prednizolona je treba zdravljenje naslednji dan nadaljevati z običajnim dnevnim odmerkom.

Hepatotoksičnost

Če med zdravljenjem pride do hepatotoksičnosti (povečanje koncentracije alaninaminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] za več kot 5-kratnik zgornje normalne vrednosti) je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4). Po normalizaciji izvidov jetrnih testov na vrednosti, ki jih je bolnik imel pred začetkom zdravljenja, lahko zdravljenje ponovno uvedemo z zmanjšanim odmerkom 500 mg (ena tableta) enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba najmanj vsaka dva tedna v naslednjih treh mesecih, nato pa mesečno, spremljati koncentracije serumskih aminotransferaz. Če se hepatotoksičnost ponovno pojavi pri jemanju zmanjšane odmerka 500 mg na dan, je treba zdravljenje prekiniti.

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od zgornje normalne vrednosti (ULN – upper limit of normal)), moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov (glejte poglavje 5.2). Ni kliničnih izkušenj o zdravljenju bolnikov z rakom prostate in hudo okvaro ledvic. Pri teh bolnikih svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter Child-Pugh razreda A ni treba prilagajati odmerkov.

Dokazano je, da se pri zmerni okvari jeter (Child-Pugh razreda B) po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg abirateronacetata (glejte poglavje 5.2) za približno štirikrat poveča sistemska izpostavljenost

abirateronu. O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni podatkov. Prilagoditve odmerkov se ne da napovedati. Previdnost pri oceni uporabe zdravila Abirateron Mylan je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Abirateron Mylan ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Abirateron Mylan pri pediatrični populaciji ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Abirateron Mylan se jemlje peroralno.

Tablete je treba vzeti kot enkratni odmerek enkrat na dan na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Mylan je treba vzeti najmanj dve uri po jedi in po zaužitju tablet se vsaj eno uro ne sme jesti. 500 mg tablete je treba pogoltniti cele z vodo.

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete se lahko prelomi, da jih bolnik lažje pogoltne. 1000 mg tablete je treba pogoltniti z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ženske, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila Abirateron Mylan sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223, je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzija, hipokaliemija, zastajanje tekočin in srčno popuščanje zaradi presežka mineralokortikoidov

Zdravilo Abirateron Mylan lahko povzroča hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.8). Do tega pride zaradi zvišanja koncentracij mineralokortikoidov, kar je posledica zaviranja CYP17 (glejte poglavje 5.1). Sočasna uporaba kortikosteroidov zavira delovanje adenokortikotropnega hormona (ACTH), kar zmanjšuje pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko osnovno bolezen poslabšajo zvišan krvni tlak, hipokaliemija (na primer bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide) ali zastajanje tekočin (na primer bolniki s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo in bolniki s hudo ledvično okvaro).

Pri uporabi zdravila Abirateron Mylan pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, klinično pomembno srčno boleznijo, kot so miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem stopnje III ali IV (študija 301) ali srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association) ali vrednostjo iztisnega deleža srca < 50 %, niso bili vključeni v študije faze 3 z abirateronom. Bolniki z atrijsko fibrilacijo ali z drugimi srčnimi aritmijami, ki so zahtevale zdravljenje, niso bili vključeni v študiji 3011 in 302. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction) < 50 % ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV (študija 301) ali s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji NYHA niso dokazali varnosti uporabe zdravila (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščanja, nenadzorovane hipertenzije ali srčni dogodki kot je ishemična bolezen srca) je potrebno pred začetkom zdravljenja oceniti srčno funkcijo (ehokardiogram). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Abirateron Mylan je treba zdraviti srčno popuščanje in optimizirati srčno funkcijo. Urediti in spremljati je treba hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin. V prvih treh mesecih zdravljenja je treba na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec, spremljati krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu, zastajanje tekočin (pridobivanje telesne mase, periferni edem) ter druge znake in

simptome kongestivnega srčnega popuščanja in odpravljati nepravilnosti. Pri bolnikih s hipokaliemijo, povezano z abirateronom, so poročali o podaljšanju intervala QT. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije (glejte poglavje 4.2) je treba srčno funkcijo oceniti, uvesti ustrezno zdravljenje in preučiti možnost prekinitve tega zdravljenja.

Hepatotoksičnost in okvara jeter

V nadzorovanih kliničnih študijah je prihajalo do izrazitih zvišanj koncentracij jetrnih encimov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje ali spremeniti odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.8). Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba najprej izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato pa prve tri mesece zdravljenja vsaka dva tedna in pozneje enkrat na mesec. Če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti koncentracijo aminotransferaz v serumu. Če kadarkoli pride do zvišanja koncentracij ALT ali AST nad 5-kratno ULN, je treba zdravljenje takoj prekiniti in skrbno spremljati delovanje jeter. Zdravljenje je mogoče ponovno uvesti šele, ko se vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na bolnikove izhodiščne vrednosti, ter z nižjim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od ULN), moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

Bolniki z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom niso bili vključeni v klinične študije, zato ni podatkov, ki bi podpirali uporabo abiraterona pri tej populaciji.

Podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni. Previdnost pri oceni uporabe zdravila Abirateron Mylan je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Abirateron Mylan ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o akutni odpovedi jeter in fulminantnem hepatitisu, v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

Pri ukinitvi prednizona oziroma prednizolona je potrebna previdnost, bolnika pa je treba opazovati glede razvoja adrenokortikalne insuficience. Če bolnik po ukinitvi kortikosteroidov še jemlje zdravilo Abirateron Mylan, ga je treba opazovati glede simptomov, ki jih povzroča presežek mineralokortikoidov (glejte zgoraj).

Pri bolnikih, ki prejema prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov.

Kostna gostota

Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila Abirateron Mylan v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča.

Predhodna uporaba ketokonazola

Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje.

Hiperglikemija

Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo, zato je potrebno pri sladkornih bolnikih redno meriti koncentracijo glukoze v krvi.

Hipoglikemija

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli pioglitazon ali repaglinid, so po odmerjanju abirateronacetata skupaj s prednizonom oziroma prednizolonom poročali o primerih hipoglikemije (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pri sladkornih bolnikih spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Sočasna uporaba kemoterapije

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe abirateronacetata in citotoksične kemoterapije ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

Morebitno tveganje

Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate, vključno s tistimi, ki se zdravijo z zdravilom Abirateron Mylan, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija.

Učinki na mišično-skeletni sistem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z abirateronacetatom, so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Do večine teh primerov je prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Bolniki so ozdraveli po ukinitvi zdravljenja z abirateronacetatom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rabdomiolizo, je potrebna previdnost.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaradi tveganja za manjšo izpostavljenost abirateronu se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Abirateron in prednizon/prednizolon v kombinaciji z Ra-223

Zdravljenje z abirateronom in prednizonom/prednizolonom v kombinaciji z Ra-223 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) zaradi povečanega tveganja za zlome in trenda za povečano umrljivost med bolniki z rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome, kar so opazili v kliničnih študijah.

Priporočljivo je, da se zdravljenja z Ra-223 ne uvede še najmanj 5 dni po zadnjem odmerjanju zdravila Abirateron Mylan v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv hrane na abirateron

Jemanje zdravila skupaj s hrano bistveno poveča absorpcijo abiraterona. Učinkovitosti in varnosti pri jemanju skupaj s hrano niso ugotavljali. Zato se tega zdravila ne sme jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost abirateronu

V kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan, 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC_{∞} abiraterona v plazmi zmanjšala za 55 %.

Med zdravljenjem se uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) izogibajte, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja.

V posameznih kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, sočasno dajanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko abiraterona.

Možnost vpliva abiraterona na izpostavljenost drugim zdravilom

Abirateron je zaviralec jetrnih encimov za presnovo zdravil CYP2D6 in CYP2C8.

V študiji učinkov abirateronacetata (skupaj s prednizonom) na enkratni odmerek dekstrometorfana (substrat CYP2D6) se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC₂₄ dekstrometorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33 %.

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistimi z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Treba je presoditi o zmanjšanju odmerka zdravila z majhno terapevtsko širino, ki ga presnavlja CYP2D6. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6, spadajo metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol (zadnje tri učinkovine se preko CYP2D6 pretvorijo v aktivne protibolečinske presnovke).

V študiji medsebojnega delovanja zdravil s CYP2C8 pri zdravih osebah se je pri jemanju skupaj z enkratnim 1000 mg odmerkom abirateronacetata AUC pioglitazona zvečala za 46 % in AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, zmanjšala za 10 %. Bolnike je treba spremljati glede znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2C8, sodita pioglitazon in repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Pokazalo se je, da glavna presnovka abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi *in vitro* zavirata privzemni prenašalec OATP1B1 v jetrih. Posledica je lahko zvišanje koncentracije zdravil, ki se izločajo z OATP1B1. Kliničnih podatkov, ki bi potrdili medsebojno delovanje na osnovi prenašalca, ni.

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, zato je pri uporabi zdravila Abirateron Mylan skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes* razreda IA (na primer kinidin, dizopramid) ali razreda III (na primer amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmiki, metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki, itd. potrebna previdnost.

Sočasna uporaba s spironolaktonom

Spironolakton se veže na androgene receptorje in lahko zveča koncentracije za prostato specifičnega antigena (PSA). Sočasna uporaba z zdravilom Abirateron Mylan ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Podatkov o uporabi abiraterona med nosečnostjo pri ljudeh ni. To zdravilo ni namenjeno uporabi pri ženskah v rodni dobi.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so abirateron oziroma njegovi presnovki prisotni v spermi. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, mora uporabljati kondom. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, je treba poleg kondoma uporabljati še katero od drugih učinkovitih metod kontracepcije. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Zdravilo Abirateron Mylan ni namenjeno uporabi pri ženskah. Kontraindicirano je pri ženskah, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Zdravilo Abirateron Mylan ni namenjeno uporabi pri ženskah.

Plodnost

Abirateronacetat vpliva na plodnost pri samicah in samcih podgan, vendar so njegovi učinki reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Abirateron Mylan nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V analizi neželenih učinkov združenih študij faze 3 z abirateronacetatom so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri $\geq 10\%$ bolnikov, periferni edem, hipokaliemija, hipertenzija, okužbe sečil ter zvišane koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze. Drugi pomembni neželeni učinki zdravila vključujejo srčne bolezni, hepatotoksičnost, zlome in alergijski alveolitis.

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča abirateronacetat, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze 3 so pričakovane mineralokortikoidne neželene učinke opazili pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: hipokaliemijo pri 18 % v primerjavi z 8 %, hipertenzijo pri 22 % v primerjavi s 16 % in zastajanje tekočin (periferni edem) pri 23 % v primerjavi s 17 %. Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; verzija 4.0) opazili pri 6 % bolnikov z abirateronacetatom v primerjavi z 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, pri 7 % v primerjavi s 5 % bolnikov so opazili hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (verzija 3.0) in zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje pri 1 % v primerjavi z 1 % bolnikov. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov zdravila

V študijah so bolnikom z napredujočim metastatskim rakom prostate, ki so prejeli enega od analogov LHRH ali so bili predhodno zdravljeni z orhidektomijo, dajali abirateron v odmerku 1000 mg na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom prednizona ali prednizolona (5 mg ali 10 mg na dan, odvisno od indikacije).

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so navedeni po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posameznih kategorijah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, poročani v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila

Organski sistem	Neželeni učinki in pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti: okužba sečil pogosti: sepsa
Bolezni imunskega sistema	neznana: anafilaktične reakcije
Bolezni endokrinega sistema	občasni: adrenalna insuficienca
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti: hipokaliemija pogosti: hipertrigliceridemija
Srčne bolezni	pogosti: srčno popuščanje*, angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija občasni: druge aritmije neznana: miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
Žilne bolezni	zelo pogosti: hipertenzija

Organski sistem	Neželeni učinki in pogostnosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki: alergijski alveolitis ^a
Bolezni prebavil	zelo pogosti: driska pogosti: dispepsija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti: zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze in/ali zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze ^b redki: fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosti: izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni: miopatija, rabdomioliza
Bolezni sečil	pogosti: hematurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: periferni edemi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti: zlomi**

* Srčno popuščanje vključuje tudi kongestivno popuščanje srca, disfunkcijo levega prekata in zmanjšan iztisni delež.

** Zlomi vključujejo osteoporozo in vse vrste zlomov, razen patoloških zlomov.

^a Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.

^b Zvišanje koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze vključuje zvišanje koncentracije ALT, AST in motnje v delovanju jeter.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so se pojavili naslednji neželeni učinki 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0): hipokaliemija pri 5 %; okužba sečil pri 2 %, zvišanje koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze pri 4 %, hipertenzija pri 6 %, zlomi pri 2 %, periferni edemi, srčno popuščanje in atrijska fibrilacija pri 1 %. Pri manj kot 1 % bolnikov je prišlo do hipertrigliceridemije in angine pectoris 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0). Do okužbe sečil, zvišane koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze, hipokaliemije, srčnega popuščanja, atrijske fibrilacije in zlomov 4. stopnje po CTCAE (verzija 4.0) je prišlo pri manj kot 1 % bolnikov.

Večjo incidenco hipertenzije in hipokaliemije so opazili pri populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011). V populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) so o hipertenziji poročali pri 36,7 % bolnikov v primerjavi z 11,8 % bolnikov v študiji 301 in 20,2 % bolnikov v študiji 302. Hipokaliemijo so opazili pri 20,4 % populacije hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) v primerjavi z 19,2 % bolnikov v študiji 301 in 14,9 % bolnikov v študiji 302.

Incidenca in resnost neželenih učinkov je bila večja v podskupini bolnikov z začetnim splošnim stanjem zmogljivosti ECOG2 in pri starejših bolnikih (≥ 75 let).

Opis izbranih neželenih učinkov

Kardiovaskularni učinki

V tri študije faze 3 niso vključili bolnikov z neurejeno hipertenzijo ali s klinično pomembno srčno boleznijo, kot je miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo ali z nestabilno angino pectoris ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po klasifikaciji NYHA (študija 301) oziroma s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) in bolnikov z iztisnim deležem < 50 %. Vsi vključeni bolniki (tako tisti, ki so prejeli zdravilo, kot tisti, ki so prejeli placebo) so bili sočasno zdravljeni z androgeno deprivacijo, večinoma z uporabo analogov gonadorelina, kar je bilo povezano s sladkorno boleznijo, z miokardnim infarktom, s cerebrovaskularnimi zapleti in z nenadno srčno smrtjo. Incidenca kardiovaskularnih neželenih učinkov v študijah faze 3 pri bolnikih, ki so jemali abirateronacetat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je takšna: atrijska fibrilacija 2,6 % proti 2,0 %, tahikardija 1,9 % proti 1,0 %, angina pectoris 1,7 % proti 0,8 %, srčno popuščanje 0,7 % proti 0,2 % in aritmija 0,7 % proti 0,5 %.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so poročali o hepatotoksičnosti z zvečanimi koncentracijami ALT, AST in celokupnega bilirubina. Skupaj so v kliničnih študijah faze 3 o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvišanje koncentracije ALT ali AST na > 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali zvišanje koncentracije bilirubina na > 1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) poročali pri približno 6 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, večinoma v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja. V študiji 3011 so hepatotoksičnost 3. ali 4. stopnje opazili pri 8,4 % bolnikov, ki so se zdravili z abirateronom. Zaradi hepatotoksičnosti je zdravljenje z abirateronom prekinilo 10 bolnikov; pri dveh bolnikih se je pojavila hepatotoksičnost 2. stopnje, pri šestih bolnikih hepatotoksičnost 3. stopnje in pri dveh bolnikih hepatotoksičnost 4. stopnje. Noben bolnik pa v študiji 3011 ni umrl zaradi hepatotoksičnosti. V kliničnih študijah faze 3 je bila verjetnost za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije večja pri bolnikih, katerih vrednosti ALT ali AST so bile zvišane že v izhodišču, kakor pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti. Ko je pri bolnikih prišlo do zvišanja koncentracije bodisi ALT bodisi AST na > 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali do zvišanja koncentracije bilirubina na > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so zdravljenje z abirateronacetatom začasno ali dokončno prekinili. V dveh primerih je prišlo do izrazitega zvišanja vrednosti testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4). Pri teh dveh bolnikih, ki sta imela v izhodišču normalno jetrno funkcijo, je prišlo do zvišanja koncentracije ALT oziroma AST na 15 do 40-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in do zvišanja koncentracije bilirubina na 2- do 6-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Po prekinitvi uporabe zdravila so se vrednosti testov jetrne funkcije pri obeh bolnikih normalizirale in eden od obeh bolnikov se je spet začel zdraviti brez ponovnega zvišanja vrednosti navedenih parametrov. V študiji 302 so pri 35 (6,5 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, opazili 3. ali 4. stopnjo zvišanja koncentracij ALT ali AST. Zvišanje koncentracij aminotransferaze je izzvenelo pri vseh, razen pri 3 bolnikih (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvišanjem koncentracije AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku abirateronacetata). V kliničnih študijah faze 3 so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvišanja koncentracije ALT in AST ali zaradi motnje v delovanju jeter poročali pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O smrtnih primerih zaradi hepatotoksičnosti niso poročali.

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hepatotoksičnost manjše, saj v študije niso vključili bolnikov z že obstoječim hepatitisom ali izrazito patološkimi izvidi jetrne funkcije. V študijo 3011 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na > 2,5-kratniku zgornje normalne vrednosti, bilirubina na > 1,5-kratniku zgornje normalne vrednosti ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter, bolnikov z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi okvare jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na $\geq$ 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih brez jetrnih metastaz oziroma na > 5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih s prisotnimi metastazami na jetrih. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi metastazami na jetrih; izključili so bolnike z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na $\geq$ 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti. Na patološke vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po znižanju testov jetrne funkcije na bolnikove izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolnikov z zvišanjem koncentracije ALT ali AST na > 20-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti niso začeli ponovno zdraviti. Varnost ponovnega zdravljenja pri takih bolnikih ni znana. Mehanizem toksičnega delovanja na jetra ni pojasnjen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem abiraterona pri ljudeh so omejene.

Specifičnega antidota ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba jemanje prekiniti in uvesti splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem bolnika glede pojavljanja aritmij, hipokaliemije in znakov in simptomov zastajanja tekočin. Preveriti je treba tudi jetrno funkcijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje. Drugi hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, oznaka ATC: L02BX03

Mehanizem delovanja

Abirateronacetat se *in vivo* pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov oziroma natančneje selektivno zavira encim 17 α -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17). Ta encim nastaja v tkivu mod, nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstenedion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s hidroksilacijo na mestu 17 α in s cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča tudi povečano tvorbo mineralokortikoidov v nadledvičnih žlezah (glejte poglavje 4.4).

Karcinom prostate, občutljiv za androgene, se odziva na zdravljenje, ki znižuje ravni androgenov. Zdravljenje z androgeno deprivacijo, kot je zdravljenje z analogi gonadorelina (LHRH) ali z orhidektomijo, zmanjša nastajanje androgenov v modih, ne vpliva pa na nastajanje androgenov v nadledvičnih žlezah ali v tumorju. Zdravljenje z abirateronom ob sočasni uporabi analogov gonadorelina (ali skupaj z orhidektomijo) zniža koncentracijo testosterona v serumu na (s komercialnimi testi) nemerljive vrednosti.

Farmakodinamični učinki

Abirateronacetat znižuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. Biološki označevalec pri bolnikih z rakom prostate je PSA. V študiji faze 3 je pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija s taksani ni bila uspešna, prišlo do znižanja ravni PSA za najmanj 50 % pri 38 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 10 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih kliničnih študijah faze 3 (študijah 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane (največ 3 mesece pred randomizacijo) bolnike z mHSPC z visokimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Visoki prognostični dejavniki tveganja so bili izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja; (1) ocena po Gleasonu ≥ 8 ; (2) prisotnost 3 ali več lezij na posnetku okostja; (3) prisotnost merljivih visceralnih metastaz (brez prisotnosti bolezni v bezgavkah). V aktivni skupini so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonisti LHRH ali orhidektomija) prejeli 1000 mg abirateronacetata skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako za abirateronacetat kot za prednizon. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se že zdravili z docetakselom. Bolniki so prejeli katerega od analogov LHRH ali pa so jih predhodno zdravili z orhidektomijo. Bolniki v skupini z aktivnim zdravljenjem so prejeli abirateronacetat v odmerku 1000 mg na dan v kombinaciji z nizkimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in nizke odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

Spremembe koncentracije PSA v serumu vsaka zase ne napovedujejo vedno kliničnih koristi za bolnika. Zato so v vseh študijah priporočali, da bolnik prejema študijsko zdravljenje, dokler ne izpolni za vsako študijo v nadaljevanju opisanih prekinitvenih kriterijev.

Spironolakton v nobeni od študij ni bil dovoljen, ker se veže na androgene receptorje in zato lahko zveča koncentracije PSA.

Študija 3011 (bolniki z na novo diagnosticiranim mHSPC z visokim tveganjem)

V študiji 3011 ($n = 1.199$) je bila mediana starost vključenih bolnikov 67 let. Število bolnikov, zdravljenih z abirateronacetatom glede na raso je bilo: 832 (69,4 %) belcev, 246 (20,5 %) Azijcev, 25 (2,1 %) črncev ali afroameričanov, 80 (6,7 %) bolnikov drugih ras, 13 (1,1 %) neznanih/ni bilo poročano in 3 (0,3 %) severnoameriški indijanci ali staroselci z Aljaske. Ocena stanja zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 ali 1 za 97 % bolnikov. Izključili so bolnike z znanimi možganskimi metastazami, nenadzorovano hipertenzijo, pomembnimi boleznimi srca ali srčnim popuščanjem razreda II do IV po klasifikaciji NYHA. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s farmakoterapijo, radioterapijo ali so imeli operativni poseg zaradi metastatskega raka prostate so bili izključeni, z izjemo bolnikov, ki so bili zdravljeni z ADT največ 3 mesece ali tistih z 1 paliativnim radiacijskim zdravljenjem ali kirurškim zdravljenjem simptomov zaradi metastaz. Sočasni primarni cilji učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS – Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS – radiographic Progression-Free Survival). Mediana izhodiščna ocena bolečine po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) je bila 2,0 tako v skupini z zdravlilom kot s placebom. Poleg sočasnih primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili tudi čas do z okostjem povezanih dogodkov (SRE – Skeletal related Events), čas do naslednjega zdravljenja raka prostate, čas do uvedbe kemoterapije, čas do napredovanja bolečine in čas do napredovanja koncentracij PSA. Z zdravljenjem so nadaljevali do napredovanja bolezni, odpovedjo privolitve sodelovanja, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

Radiološko potrjeno preživetje brez bolezni so ocenili s časom od randomizacije do pojava radiološko napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka. Radiološko potrjeno napredovanje je vključevalo napredovanje glede na posnetek okostja (po prilagojenih kriterijih PCWG2) ali napredovanje lezij mehkih tkiv, ocenjenih z računalniško tomografijo (CT – Computer Tomography) ali magnetno resonanco (MRI – Magnetic Resonance Imaging) (po merilih RECIST 1.1)

Med zdravljenimi skupinami so opazili pomembno razliko v rPFS (glejte Preglednico 2 in Sliko 1).

Preglednica 2: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni – stratificirana analiza; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (Intent-to-treat Population) (študija PCR3011)

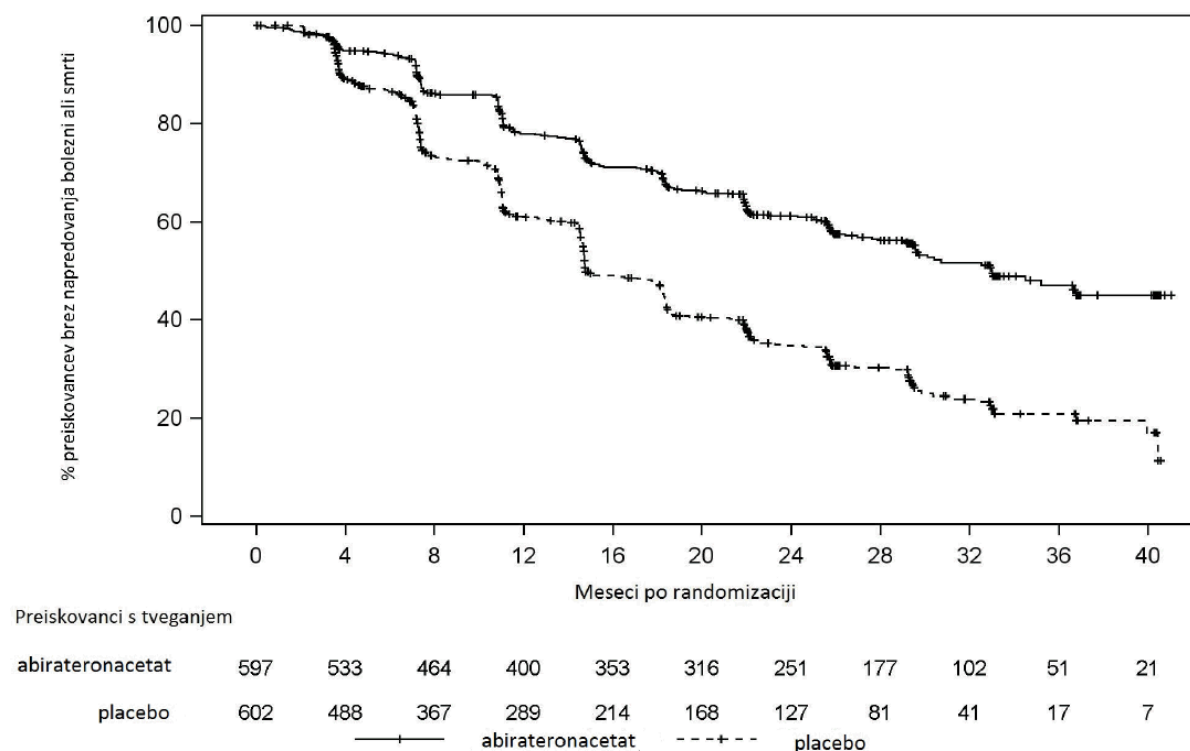
	AA-P	placebo
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Krnenje	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Čas do dogodka (mesece)		
Mediana (95 % IZ)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Razpon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Opomba: + = krnjeno opažanje, NE = ocena ni mogoča (not estimable). Za določanje rPFS se uporablja radiološko potrjeno napredovanje in smrt. AA-P = preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

^a Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene zmogljivosti po lestvici ECOG PS (0–1 ali 2) in glede na visceralne lezije (prisotne ali odsotne).

^b Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganja < 1 kaže prednost AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011).



Opažali so statistično značilno izboljšanje v OS in 34 % zmanjšanje tveganja za smrt v prid skupine, ki je prejela AA-P skupaj z ADT, kot v skupini, ki je prejela placebo in ADT (HR = 0,66; 95 % IZ: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (glejte Preglednico 3 in Sliko 2).

Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z abirateronacetatom ali placebom v študiji PCR3011 (populacija bolnikov z namenom zdravljenja)

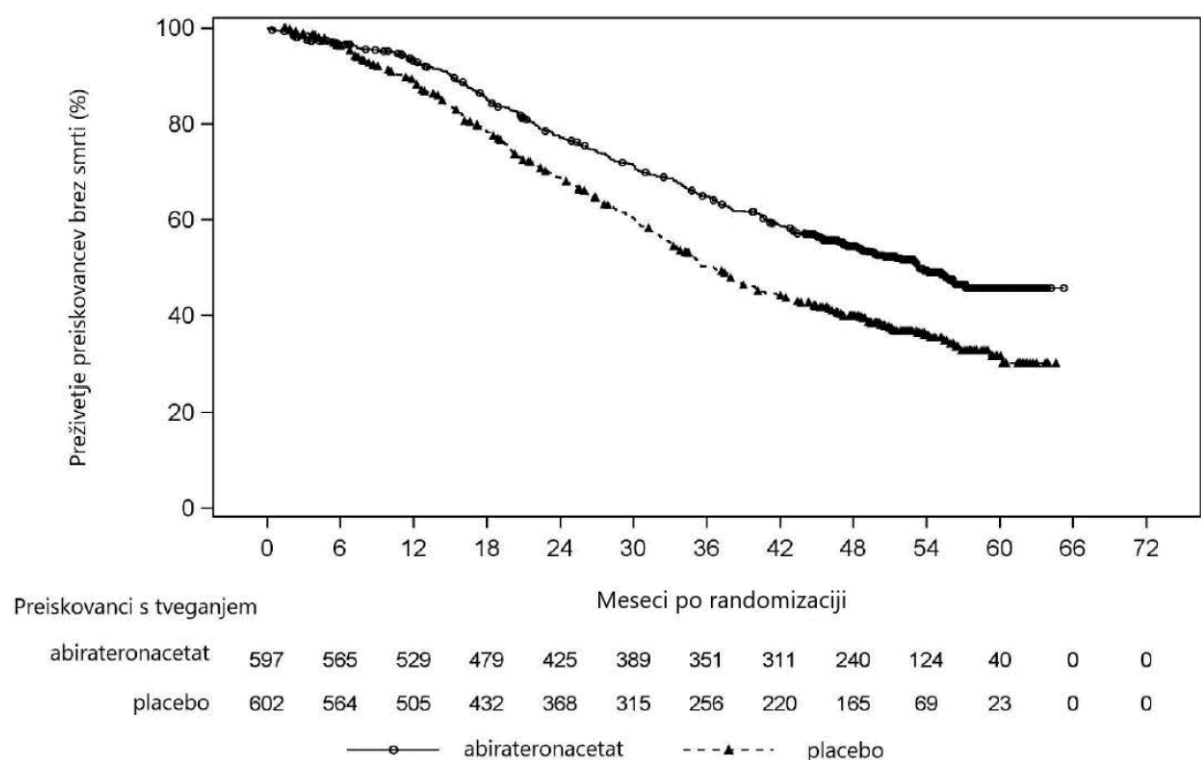
Celokupno preživetje	abirateronacetat s prednizonom (n = 597)	placebo (n = 602)
Smrti (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Mediana preživetja (meseci)	53,3	36,5
(95 % IZ)	(48,2, NE)	(33,5; 40,0)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = ocena ni mogoča (Not estimable)

¹ Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj.

Razmerje tveganj < 1 kaže prednost abirateronacetata skupaj s prednizonom.

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (v analizi študije PCR3011)



Rezultati analize podskupin dosledno kažejo v prid zdravljenja z abirateronacetatom. Učinek zdravljenja AA-P na rPFS in OS v predhodno določenih podskupinah je bil ugoden in skladen s celokupno študijsko populacijo, razen v podskupini z oceno ECOG 2, kjer trenda izboljšanja niso opazili, majhen vzorec (n = 40) pa omejuje kakršne koli pomembne zaključke.

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave sekundarnih ciljev govorile v korist uporabe abirateronacetata v primerjavi s placebom.

Študija 302 (bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije)

V študijo so vključili bolnike, ki še niso prejeli kemoterapije in niso imeli simptomov ali so imeli blage simptome, in bolnike, pri katerih kemoterapija še ni bila klinično indicirana. Rezultat 0–1 najhujša bolečina v zadnjih 24 urah po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) je bil ocenjen kot brez simptomov in rezultat 2–3 kot z blagimi simptomi.

V študiji 302 (n = 1.088) je bila mediana starost bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronacetatom vključenih 520 (95,4 %) belcev, 15 (2,8 %) črncev, 4 (0,7 %) Azijci in 6 (1,1 %) bolnikov drugih ras.

Šestinsedemdeset odstotkov vključenih bolnikov v obeh krakih je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doseglo oceno 0 in 24 % oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50 % bolnikov, 31 % bolnikov je imelo kostne metastaze, metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19 % bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali samo v bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Dodatni primarni cilji opazovanja so bili celokupno preživetje in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do ≥ 1 po lestvici ECOG in čas do napredovanja koncentracij PSA po kriterijih Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje. Zdravljenje so lahko prekinili tudi v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni.

Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS – Radiographic Progression Free Survival) so ocenili z zaporednimi slikovnimi preiskavami po kriterijih PCWG2 (pri kostnih lezijah) in prilagojenih kriterijih za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) pri lezijah mehkega tkiva. Za analizo rPFS je bila uporabljena centralno pregledana radiološka ocena napredovanja.

V načrtovani analizi radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni je prišlo do 401 dogodka radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti: pri 150 (28 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 251 (46 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Med skupinami so opazali pomembne razlike v rPFS (glejte Preglednico 4 in Sliko 3).

Preglednica 4: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo

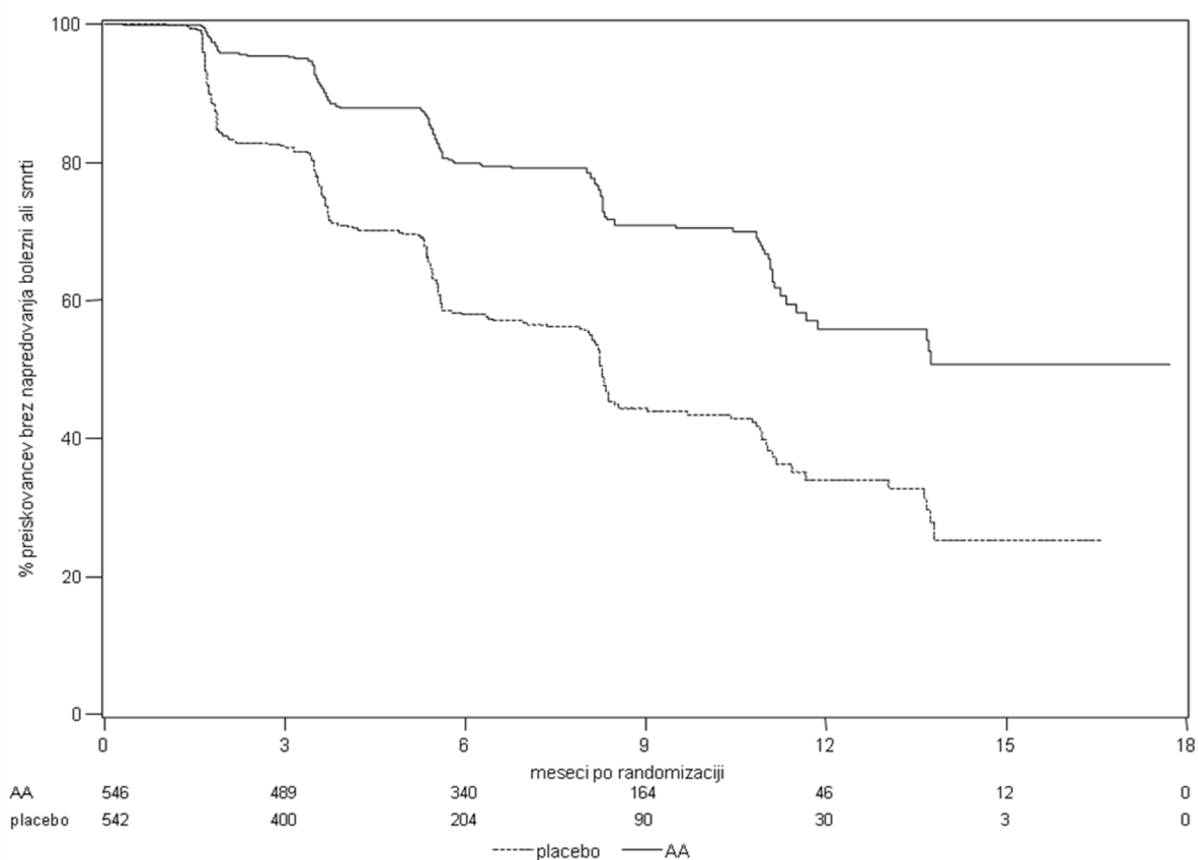
	abirateronacetat (n = 546)	placebo (n = 542)
Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediano rPFS v mesecih (95 % IZ)	ni doseženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja ** (95 % IZ)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ni ocenjeno (Not Estimated)

* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost abirateronacetata.

Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja boleznih bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo



AA = abirateronacetat

Podatke o preiskovancih so še naprej zbirali do datuma druge vmesne analize celokupnega preživetja. V Preglednici 5 in na Sliki 4 je kot nadaljevanje analize senzitivnosti predstavljena ocena rPFS raziskovalca.

Šeststo sedem (607) preiskovancev je imelo radiološko potrjeno napredovanje boleznih ali umrlo: od tega jih je bilo 271 (50 %) v skupini, ki je prejela abirateronacetat, in 336 (62 %) v skupini, ki je prejela placebo. Zdravljenje z abirateronacetatom je v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za radiološko potrjeno napredovanje boleznih ali smrt za 47 % (HR = 0,530; 95 % IZ: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Mediano rPFS je bilo v skupini, ki je prejela abirateronacetat 16,5 meseca in v skupini, ki je prejela placebo, 8,3 meseca.

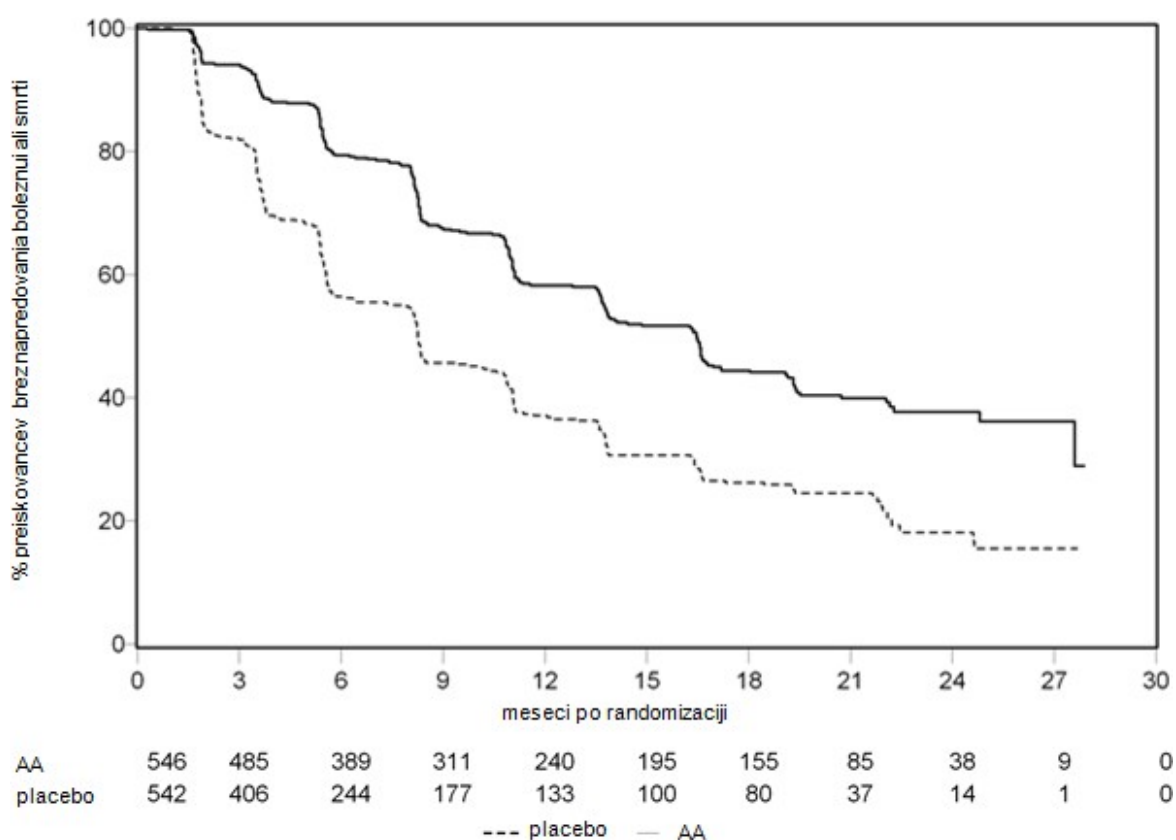
Preglednica 5: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja – ocena raziskovalca)

	abirateronacetat (n = 546)	placebo (n = 542)
Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	271 (50 %)	336 (62 %)
Mediano rPFS v mesecih (95 % IZ)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja ** (95 % IZ)	0,530 (0,451; 0,623)	

* vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1)

** razmerje tveganja < 1 kaže prednost abirateronacetata

Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja – ocena raziskovalca)



AA = abirateronacetat

Načrtovana vmesna analiza (IA) celokupnega preživetja (OS – overall survival) je bila izvedena po smrti 333 bolnikov. Podatke o študiji so razkrili na podlagi razsežnosti opaženih kliničnih koristi, bolnikom v skupini, ki je prejela placebo, pa ponudili zdravljenje z abirateronacetatom. Celokupno preživetje je bilo daljše pri abirateronacetatu kot pri placebu, s 25 % zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,752; 95 % IZ: [0,606; 0,934], p = 0,0097), vendar celokupno preživetje na tej točki še ni bilo doseženo in vmesna analiza ni izpolnila vnaprej določene ustavitvene meje za statistično značilnost (glejte Preglednico 4). Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje.

Načrtovana končna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena po smrti 741 bolnikov (mediani čas spremljanja bolnikov 49 mesecev). Umrlo je 65 % (354 od 546) bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom in 71 % (387 od 542) bolnikov, ki so prejeli placebo. Statistično značilna korist glede celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, je bila dokazana z 19,4 % zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,806; 95 % IZ: [0,697; 0,931], p = 0,0033) in podaljšanjem medianega celokupnega preživetja za 4,4 meseca (abirateronacetat 34,7 meseca, placebo 30,3 meseca) (glejte Preglednico 6 in Sliko 5). Podaljšanje preživetja je bilo dokazano kljub temu, da je 44 % bolnikov iz kontrolne skupine (placebo) v nadaljevanju zdravljenja prejelo abirateronacetat.

Preglednica 6: Študija 302: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo

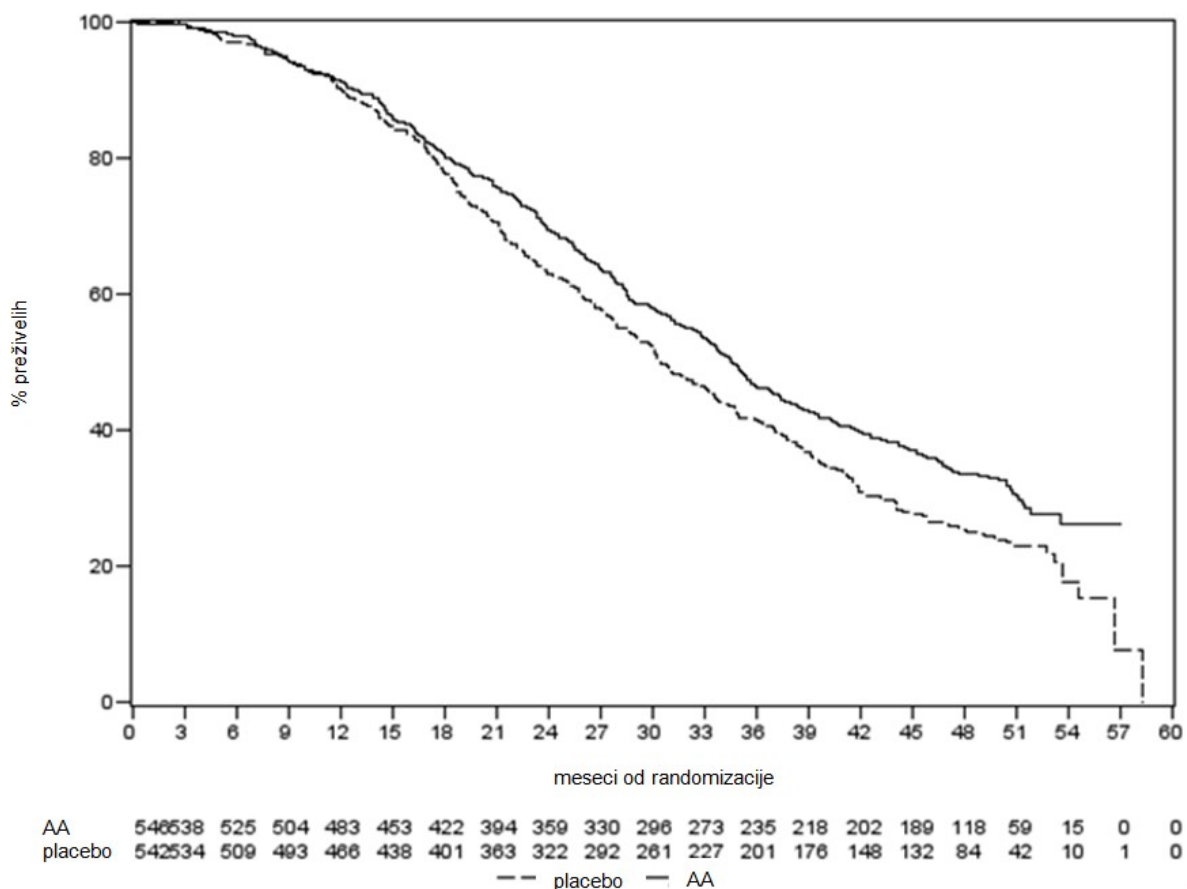
	abirateronacetat (n = 546)	placebo (n = 542)
Vmesna analiza preživetja		
Smrti (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Mediana preživetja (mesece) (95 % IZ)	ni doseženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Vrednost p*		0,0097
Razmerje tveganja ** (95 % IZ)		0,752 (0,606; 0,934)
Končna analiza preživetja		
Smrti	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediano celokupno preživetje v mesecih (95 % IZ)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Vrednost p*		0,0033
Razmerje tveganja ** (95 % IZ)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = ni ocenjeno (not estimated).

* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost abirateronacetata

Slika 5: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo; končna analiza



AA = abirateronacetat

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih ciljih opazovanja govorile v prid uporabe abirateronacetata v primerjavi s placebom:

Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zviševanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 11,1 meseca, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 5,6 meseca (razmerje tveganja = 0,488; 95 % IZ: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas do zviševanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z abirateronacetatom približno podvojil (razmerje tveganja = 0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela abirateronacetat, kot pri skupini, ki je prejela placebo (62 % proti 24 %; $p < 0,0001$). Pri preiskovancih z znaki boleznih mehkih tkiv, ki so prejeli abirateronacetat, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odgovorov na tumor.

Čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu: mediani čas do uporabe opioidov za bolečino pri raku prostate je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 33,4 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 23,4 meseca (razmerje tveganja = 0,721; 95 % IZ: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Čas do uvedbe citotoksične kemoterapije: mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 25,2 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 16,8 meseca (razmerje tveganja = 0,580; 95 % IZ: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Čas do poslabšanja stanja zmogljivosti za ≥ 1 po lestvici ECOG: mediani čas do poslabšanja stanja zmogljivosti za ≥ 1 po lestvici ECOG je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 12,3 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 10,9 meseca (razmerje tveganja = 0,821; 95 % IZ: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Naslednji cilji opazovanja so pokazali statistično značilno prednost uporabe abirateronacetata:

Objektivni odgovor na zdravljenje: Objektivni odgovor na zdravljenje je bil definiran kot delež preiskovancev z znanimi boleznimi, ki so dosegli popolni ali delni odgovor na podlagi meril RECIST (izhodiščna mejna velikost bezgavke ≥ 2 cm). Delež preiskovancev z znanimi boleznimi na začetku zdravljenja in objektivnim odgovorom na zdravljenje je bil pri skupini, ki je prejela abirateronacetat, 36 % in pri skupini, ki je prejela placebo, 16 % ($p < 0,0001$).

Bolečina: Zdravljenje z abirateronacetatom pomembno zmanjša tveganje za napredovanje jakosti povprečne bolečine za 18 % v skupini, ki je prejela abirateronacetat, v primerjavi s placebom ($p = 0,0490$). Mediani čas do napredovanja je bil 26,7 meseca v skupini, ki je prejela abirateronacetat, in 18,4 meseca v skupini, ki je prejela placebo.

Čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena): Zdravljenje z abirateronacetatom zmanjša tveganje za poslabšanje v FACT-P (skupna ocena) za 22 % v primerjavi s placebom ($p = 0,0028$). Mediani čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena) je bil v skupini, ki je prejela abirateronacetat, 12,7 meseca in v skupini, ki je prejela placebo, 8,3 meseca.

Študija 301 (bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo)

V študijo 301 so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli docetaksel. Bolniki med zdravljenjem z docetakselom niso nujno kazali vidnih znakov napredovanja bolezni, ker je lahko že sama toksičnost te kemoterapije vodila v prekinitev zdravljenja. Bolniki so prejeli študijsko zdravljenje dokler se je koncentracija PSA zviševala (potrjeno zvišanje za 25 % od izhodiščne/najnižje vrednosti pri bolniku), pri tem pa je šlo hkrati za radiološko potrjeno in simptomatsko ali klinično napredovanje bolezni. Bolnikov, pri katerih so pred tem rak prostate zdravili s ketokonazolom, niso vključili v študijo. Primarni cilj opazovanja je bilo celokupno preživetje.

Mediana starost vključenih bolnikov je bila 69 let (razpon 39–95). Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronacetatom vključenih 737 (93,2 %) belcev, 28 (3,5 %) črncev, 11 (1,4 %) Azijcev in 14 (1,8 %) bolnikov drugih ras. Enajst odstotkov vključenih bolnikov je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG doseglo oceno 2; pri 70 % je bilo napredovanje bolezni radiološko potrjeno skupaj z zviševanjem vrednosti PSA ali brez njega; 70 % bolnikov je predhodno prejelo po eno citotoksično kemoterapijo, 30 % pa po dve. Med bolniki, ki so prejeli abirateronacetat, jih je imelo 11 % jetrne metastaze.

Po rezultatih načrtovane analize, ki so jo izvedli po tem, ko je umrlo 552 bolnikov, je med tistimi, ki so prejeli abirateronacetat, umrlo 42 % bolnikov (333 od 797) v primerjavi s 55 % bolnikov, ki so prejeli placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte Preglednico 7).

Preglednica 7: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo

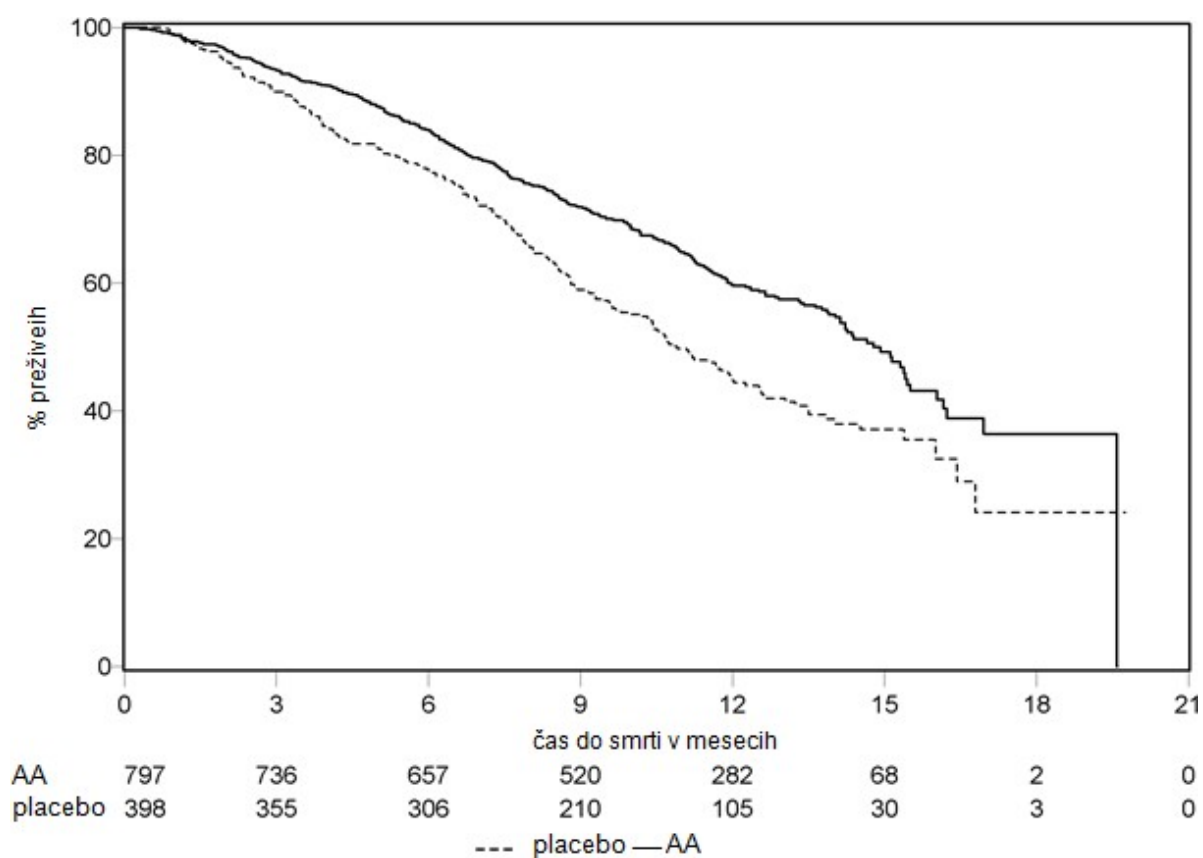
	abirateronacetat (n = 797)	placebo (n = 398)
Primarna analiza preživetja		
Število smrti (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Dodatna analiza preživetja		
Število smrti (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) (0–1 ali 2), oceno bolečine (prisotna ali odsotna), število predhodnih vrst zdravljenja (1 ali 2) in tip napredovanja bolezni (samo PSA ali radiološki).

^b Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost abirateronacetata.

V vseh primerih opazovanja po prvih nekaj mesecih zdravljenja je bil delež preživelih med bolniki, ki so prejeli abirateronacetat, večji kot med bolniki, ki so prejeli placebo (glejte Sliko 6).

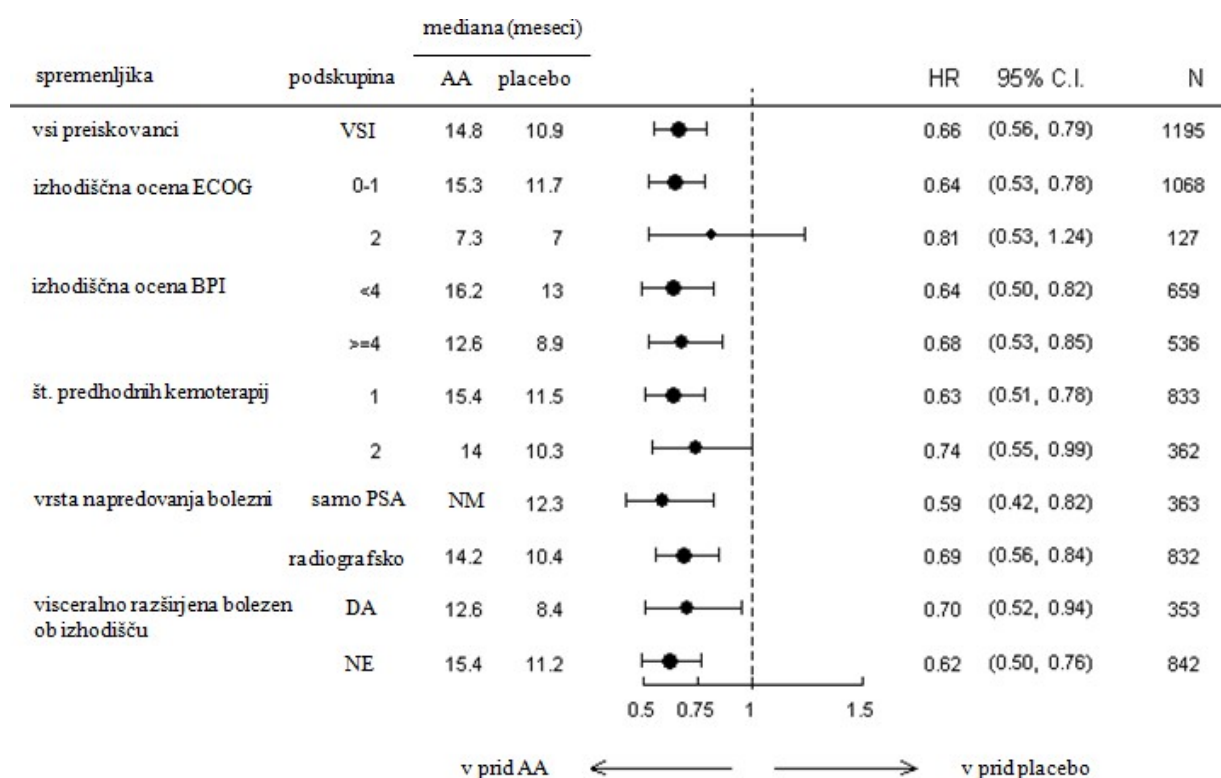
Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter agonisti LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo



AA = abirateronacetat

Rezultati analize preživetja po podskupinah dosledno kažejo boljše preživetje pri zdravljenju z abirateronacetatom (glejte Sliko 7).

Slika 7: Celokupno preživetje po podskupinah: razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja



AA = abirateronacetat; BPI (Brief Pain Inventory) = bolečinska lestvica; IZ = interval zaupanja; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = lestvica ocenjevanja stanja zmogljivosti; HR = razmerje tveganja (hazard ratio); NE = ni možno oceniti

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so vse primerjave pri sekundarnih ciljih opazovanja govorile v prid uporabe abirateronacetata, razlike pa so bile po prilagajanju na multipla testiranja statistično značilne, in sicer:

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bil delež tistih z odzivom vrednosti celokupnega PSA (opredeljenim z znižanjem za ≥ 50 % od izhodiščne vrednosti PSA) bistveno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: 38 % v primerjavi z 10 %, $p < 0,0001$.

Mediani čas do zviševanja koncentracije PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 10,2 meseca v primerjavi s 6,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 0,580; 95 % IZ: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediani čas preživetja do radiološko potrjenega napredovanja bolezni je pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, znašal 5,6 meseca v primerjavi s 3,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 0,673; 95 % IZ: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bolečina

Delež bolnikov, ki so jim paliativno lajšali bolečino, je bil statistično značilno večji v skupini z abirateronacetatom kot v skupini s placebom (44 % v primerjavi s 27 %, $p = 0,0002$). Bolnik z odzivom na paliativno lajšanje bolečine je bil opredeljen kot bolnik z najmanj 30-odstotnim znižanjem ocene bolečine v zadnjih 24 urah (po skrajšanem vprašalniku Brief Pain Inventory - Short Form, BPI-SF) v primerjavi z izhodiščno oceno in brez zvišanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih v razmiku 4 tednov. Analizirali so samo podatke bolnikov z izhodiščno

oceno bolečine ≥ 4 , pri čemer so v analizo poleg izhodiščne vključili še najmanj eno poznejšo oceno bolečine ($n = 512$) za presojo paliativnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bil delež tistih z napredovanjem bolečine manjši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in sicer po 6 mesecih (22 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (30 % v primerjavi z 38 %) in po 18 mesecih (35 % v primerjavi s 46 %). Napredovanje bolečine je bilo opredeljeno kot zvečanje za ≥ 30 % od izhodiščne vrednosti ocene najhujše bolečine v zadnjih 24 urah po vprašalniku BPI-SF in brez znižanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih, ali pa kot zvišanje za ≥ 30 % ocene porabe analgetikov med dvema zaporednima obiskoma. Vrednost 25. percentile časa do napredovanja bolečine je bila v skupini z abirateronacetatom 7,4 meseca v primerjavi s 4,7 meseca v skupini s placebom.

Z okostjem povezani dogodki

V skupini z abirateronacetatom je prišlo do z okostjem povezanih dogodkov pri manjšem deležu bolnikov kot v skupini s placebom, in sicer po 6 mesecih (pri 18 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (pri 30 % v primerjavi s 40 %) in po 18 mesecih (pri 35 % v primerjavi s 40 %). Vrednost 25. percentile časa do prvega z okostjem povezanega dogodka je bila v skupini z abirateronacetatom dvakrat višja kot v kontrolni skupini, in sicer 9,9 meseca v primerjavi s 4,9 meseca. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot patološki zlom, kompresija hrbtenjače, paliativno obsevanje kosti ali kirurški poseg na kosteh.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje abirateronacetat, za vse podskupine pediatrične populacije za napredovali rak prostate (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti abiraterona po vnosu abirateronacetata so preučevali pri zdravih osebah, pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate in pri osebah brez raka, a z okvaro jeter ali ledvic. Abirateronacetat se *in vivo* hitro pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov (glejte poglavje 5.1).

Absorpcija

Po peroralnem vnosu abirateronacetata na tešče doseže koncentracija abiraterona v plazmi najvišjo vrednost v približno 2 urah.

Vnos abirateronacetata skupaj s hrano povzroči do 10-krat [AUC] in do 17-krat [$C_{\max}$] večjo povprečno sistemsko izpostavljenost abirateronu v primerjavi z vnosom na tešče, odvisno od vsebnosti maščob v obroku. Glede na to, da se obroki med seboj običajno razlikujejo po vsebnosti in sestavi, bi lahko pri jemanju abirateronacetata skupaj z obroki prišlo do zelo različnih izpostavljenosti zdravilu, zato se zdravilo Abirateron Mylan ne sme jemati s hrano. Zdravilo Abirateron Mylan je treba vzeti kot enkratni odmerek enkrat na dan na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Mylan je treba vzeti najmanj dve uri po jedi in po zaužitju tablet se vsaj eno uro ne sme jesti. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri ljudeh se ^{14}C -abirateron veže na beljakovine v plazmi v 99,8 %. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 5.630 l, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

Biotransformacija

Po peroralnem vnosu ^{14}C -abirateronacetata v obliki kapsul se abirateronacetat hidrolizira v abirateron, ta pa se nato večinoma v jetrih presnavlja naprej, med drugim s sulfacijo, hidroksilacijo in z oksidacijo. Večji del radioaktivnosti v obtoku (približno 92 %) prispevajo presnovki abiraterona. Izmed 15 presnovkov, ki jih je mogoče določati, dva glavna presnovka (abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi) prispevata večji del skupne radioaktivnosti, in sicer vsak približno 43 % skupne radioaktivnosti.

Izločanje

Po podatkih zdravih oseb je povprečni razpolovni čas abiraterona v plazmi približno 15 ur. Po peroralnem vnosu 1.000 mg ^{14}C -abirateronacetata je v blatu mogoče presteči približno 88 % radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5 %. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55 % oziroma 22 % vnesenega odmerka).

Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so primerjali med bolniki s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s stabilno dializno shemo, in med skladnimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila zvečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zniževati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker ni kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu večja za 11 % oziroma za 260 %. Povprečen razpolovni čas abiraterona je pri osebah z blago okvaro jeter podaljšan na približno 18 ur, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa na približno 19 ur.

V drugem preskušanju so farmakokinetiko abiraterona raziskovali pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter ($n = 8$) (Child-Pugh razreda C) in pri 8 kontrolnih zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter AUC abirateronu zvečala za približno 600 %, delež nevezane učinkovine pa se je zvečal za 80 %.

Bolnikom z obstoječo blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Previdnost pri oceni uporabe abirateronacetata je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Abirateronacetata ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Bolnikom, pri katerih pride med zdravljenjem do hepatotoksičnosti, je treba začasno prekiniti zdravljenje in prilagoditi odmerjanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah toksičnosti na živalih so opazili bistveno znižanje koncentracij testosterona v obtoku. Zato so opazili tudi zmanjšano maso ter morfološke in/ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov in adrenalnih in mlečnih žlez ter hipofize. Vse spremembe so bile v celoti ali deloma reverzibilne. Spremembe reproduktivnih in za androgene občutljivih organov so v skladu s farmakologijo abiraterona. Po 4-tedenskem obdobju brez zdravlila so se vse z zdravljenjem povezane hormonske spremembe zmanjšale oziroma so izzvenele.

V študijah plodnosti pri samicah in samcih podgan je abirateronacetat zmanjšal plodnost, kar pa je po 4 do 16 tednih po ukinitvi izzvenelo.

V razvojnih študijah toksičnega delovanja pri podganah je abirateronacetat vplival na nosečnost, zmanjšanje telesne mase ploda in preživetje. Opazili so učinke na zunanji spolovili, vendar abirateronacetat ni bil teratogen.

V teh študijah plodnosti in razvojnih študijah toksičnega delovanja, ki so bile izvedene pri podganah, so bili vsi učinki povezani s farmakološkim delovanjem abiraterona.

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opazili na reproduktivnih organih, neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 6-mesečni študiji pri transgenskih (Tg.rasH2) miših abirateronacetat ni bil karcinogen. V 24-mesečni študiji karcinogenosti pri podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem abiraterona pri podganah. Abirateronacetat ni bil karcinogen pri podganjih samicah.

Ocena tveganja za okolje

Učinkovina abirateron predstavlja tveganje za vodno okolje, posebej za ribe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev lavrilsulfat
povidon
celuloza, mikrokristalna (E460)
laktoza monohidrat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete

rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete:

Aluminij-OPA/aluminij/PVC pretisni omot s 56, 60 tabletami.

Aluminij-OPA/aluminij/PVC perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki s 56 x 1 in 60 x 1 tableto.

Aluminij-PVC/PE/PVDC pretisni omot s 56, 60 tabletami.

Aluminij-PVC/PE/PVDC perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki s 56 x 1 in 60 x 1 tableto.

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete:

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z vsebnikom za absorpcijo kisika in zaprte z za otroke varno zaporko iz polipropilena (PP) z 28, 30 tabletami.

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprte z za otroke varno zaporko iz polipropilena (PP) z 28, 30 tabletami.

Aluminij-OPA/aluminij/PVC pretisni omot z 28, 30 tabletami.

Aluminij-OPA/aluminij/PVC perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki z 28 x 1, 30 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zaradi svojega načina delovanja lahko to zdravilo poškoduje razvijajoči se plod. Zato ženske, ki so noseče ali bi lahko bile noseče, ne smejo rokovati z zdravilom brez ustrezne zaščite, na primer rokavic.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. avgust 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete
abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

56 filmsko obloženih tablet

60 filmsko obloženih tablet

56 x 1 filmsko obložena tableta

60 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Abirateron Mylan jemljite najmanj dve uri po jedi in najmanj eno uro po jemanju zdravila Abirateron Mylan ne zaužite hrane.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, morajo z zdravilom Abirateron Mylan rokovati v rokavicah.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Abirateron Mylan 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete
abirateronacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA IN PLASTENKA HDPE

1. IME ZDRAVILA

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete
abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
28 x 1 filmsko obložena tableta
30 x 1 filmsko obložna tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Abirateron Mylan jemljite najmanj dve uri po jedi in najmanj eno uro po jemanju zdravila Abirateron Mylan ne zaužijte hrane.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, morajo z zdravilom Abirateron Mylan rokovati v rokavicah.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Samo škatla:
Abirateron Mylan 1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Samo škatla
Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Samo škatla

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete
abirateronacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete abirateronacetat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Abirateron Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Abirateron Mylan
3. Kako jemati zdravilo Abirateron Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Abirateron Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Abirateron Mylan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Abirateron Mylan vsebuje učinkovino abirateronacetat. Uporabljamo ga pri odraslih moških za zdravljenje raka prostate, ki se je že razširil na druge dele telesa. Zdravilo Abirateron Mylan preprečuje nastajanje testosterona v telesu in s tem upočasnjuje rast raka prostate.

Če vam zdravilo Abirateron Mylan predpišejo za zdravljenje zgodnjega stadija bolezni, ko se še odziva na hormonsko zdravljenje, se ga uporablja skupaj z zdravilom, ki zmanjšuje raven testosterona (zdravljenje z deprivacijo androgenov).

Med jemanjem tega zdravila vam bo zdravnik predpisal še eno zdravilo, prednizon ali prednizolon, in sicer zato, da bi zmanjšal možnost za pojav visokega krvnega tlaka, zadrževanja prevelikih količin vode v telesu (zastajanja tekočin) ali znižanja koncentracije kalija v vašem telesu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Abirateron Mylan

Ne jemljite zdravila Abirateron Mylan

- če ste alergični na abirateronacetat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste ženska, še posebej, če ste noseči. Zdravilo Abirateron Mylan je namenjeno samo za uporabo pri moških.
- če imate hude težave z jetri.
- skupaj z Ra-223 (uporablja se za zdravljenje raka prostate).

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila. Če niste prepričani, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri,
- če imate visok krvni tlak, popuščanje srca ali nizko koncentracijo kalija v krvi (nizka koncentracija kalija v krvi lahko poveča verjetnost pojava motenj srčnega ritma),
- če ste kdaj imeli druge težave s srcem ali s krvnimi žilami,
- če imate nepravilen ali hiter srčni utrip,
- če ste zadihani,
- če ste hitro pridobili telesno maso,
- če imate otekla stopala, gležnje ali noge,
- če ste kdaj v preteklosti za zdravljenje raka prostate jemali zdravilo, ki ga imenujemo ketokonazol,
- o potrebnosti jemanja zdravila skupaj s prednizonom ali prednizolonom,
- o možnih učinkih zdravila na kosti,
- če imate visoke koncentracije sladkorja v krvi.

Zdravniku povejte, če imate težave s srcem ali žilami, vključno z motnjami srčnega ritma (aritmijami) ali jemljete zdravila za ta stanja.

Zdravniku povejte, če se vam koža ali očne beločnice rumeno obarvajo, imate temen urin, vas močno sili na bruhanje ali bruhat, ker so to lahko znaki ali simptomi jetrnih obolenj. Redko lahko pride do odpovedi delovanja jeter (imenujemo jo akutna odpoved jeter), ki lahko povzroči smrt.

Pojavi se lahko zmanjšano število rdečih krvnih celic, zmanjšana spolna sla (libido), mišična šibkost in/ali bolečine v mišicah.

Zdravila Abirateron Mylan se ne sme dajati v kombinaciji z Ra-223 zaradi možnega povečanja tveganja za zlome kosti ali smrti.

Če nameravate vzeti Ra-223 po zaključku zdravljenja z zdravilom Abirateron Mylan skupaj s prednizonom/prednizolonom, morate z uvedbo zdravljenja z Ra-223 počakati še 5 dni.

Če niste prepričani, ali katera od teh navedb velja za vas, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Krvni testi

Zdravilo Abirateron Mylan lahko škoduje jetrom, ne da bi imeli kakršne koli simptome. V času jemanja tega zdravila vam bo zdravnik redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal učinke na jetra.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Če zdravilo Abirateron Mylan nenamerno zaužije otrok ali mladostnik, ga takoj odpeljite v bolnišnico. S seboj vzemite tudi navodilo za uporabo zdravila in ga pokažite zdravniku.

Druga zdravila in zdravilo Abirateron Mylan

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno, ker lahko zdravilo Abirateron Mylan poveča učinek številnih zdravil, tudi zdravil za zdravljenje srčnih bolezni, pomirjeval, nekaterih zdravil za sladkorno bolezen, zdravil rastlinskega izvora (npr. šentjanževka) in drugih zdravil. Zdravnik vam bo morda spremenil odmerke teh zdravil. Nekatera zdravila pa lahko povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila Abirateron Mylan. To lahko vodi v pojav neželenih učinkov ali pa zdravilo Abirateron Mylan ne deluje tako učinkovito kot bi moralo.

Zdravljenje, ki znižuje raven androgenov, lahko poveča možnost za pojav motenj srčnega ritma.

Zdravniku povejte, če jemljete zdravila:

- ki se uporabljajo za zdravljenje motenj srčnega ritma (na primer kinidin, prokainamid, amjodaron in sotalol);
- za katera je znano, da povečajo tveganje za pojav srčnih motenj [na primer metadon (uporablja se za lajšanje bolečin in odvajanje od prepovedanih drog), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotike (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni)].

Zdravnika obvestite, če jemljete katero od navedenih zdravil.

Zdravilo Abirateron Mylan skupaj s hrano

- Tega zdravila ne smete jemati skupaj s hrano (glejte poglavje 3, "Kako jemati zdravilo Abirateron Mylan").
- Jemanje zdravila Abirateron Mylan skupaj s hrano lahko povzroči neželene učinke.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Abirateron Mylan ni namenjeno uporabi pri ženskah.

- Če nosečnica jemlje to zdravilo, lahko to škodi nerojenemu otroku.
- Ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali rokovanja z zdravilom Abirateron Mylan nositi zaščitne rokavice.
- Če imate spolne odnose z žensko, ki lahko zanosi, uporabljajte kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko metodo.
- Če imate spolne odnose z nosečnico, uporabljajte kondom, da zaščitite nerojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost vožnje in uporabe orodij ali strojev.

Zdravilo Abirateron Mylan vsebuje laktozo in natrij

- To zdravilo vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Abirateron Mylan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako velik odmerek zdravila jemati

Priporočni odmerek je 1000 mg (dve 500 mg tableti ali ena 1000 mg tableta) enkrat na dan.

Jemanje zdravila

- Zdravilo morate zaužiti.
- **Zdravila Abirateron Mylan ne jemljite skupaj s hrano. Če zdravilo Abirateron Mylan vzamete skupaj s hrano, lahko telo absorbira več zdravila, kot je potrebno, kar lahko povzroči neželene učinke.**
- **Zdravilo Abirateron Mylan jemljite kot enkratni odmerek enkrat na dan na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Mylan morate vzeti najmanj dve uri po jedi in po jemanju zdravila Abirateron Mylan najmanj eno uro ne smete zaužiti hrane (glejte poglavje 2, "Zdravilo Abirateron Mylan skupaj s hrano").**
- Tablete pogoltnite z vodo.
- **Za 500 mg tablete:** tablet ne smete zdrobiti.
- **Za 1000 mg tablete:** tablete lahko prelomite, da jih bo lažje pogoltniti.
- Zdravilo Abirateron Mylan je treba jemati sočasno z zdravilom, ki se imenuje prednizon oziroma prednizolon. Pri jemanju prednizona ali prednizolona natančno upoštevajte zdravnikova navodila.

- V času jemanja zdravila Abirateron Mylan morate vsak dan jemati prednizon ali prednizolon.
- V primeru nujnega medicinskega stanja boste morda morali jemati več prednizona ali prednizolona. Zdravnik vam bo povedal, če boste morali spremeniti odmerek prednizona ali prednizolona. Prednizon ali prednizolon lahko prenehate jemati le, če vam tako naroči zdravnik.

V času jemanja zdravila Abirateron Mylan in prednizona ali prednizolona vam bo zdravnik morda predpisal še druga zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Abirateron Mylan, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila Abirateron Mylan, kot bi smeli, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Abirateron Mylan

- Če ste pozabili vzeti zdravilo Abirateron Mylan ali prednizon oziroma prednizolon, naslednji dan vzemite običajni odmerek.
- Če več kot en dan niste vzeli zdravila Abirateron Mylan ali prednizona oziroma prednizolona, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Abirateron Mylan

Ne prenehajte jemati zdravila Abirateron Mylan ali prednizona oziroma prednizolona, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Abirateron Mylan in pojdite k zdravniku, če opazite katerega od teh neželenih učinkov:

- mišična šibkost, trzanje mišic ali razbijanje srca (palpitacije). Ti znaki lahko pomenijo, da je koncentracija kalija v vaši krvi prenizka.

Drugi možni neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

zastajanje tekočine v nogah ali stopalih, nizka raven kalija v krvi, povišane vrednosti testov jetrne funkcije, visok krvni tlak, okužba sečil, driska.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

visoke ravni maščob v krvi, bolečina v prsih, nepravilno bitje srca (atrijska fibrilacija), srčno popuščanje, hiter srčni utrip, huda okužba, ki se imenuje sepsa, zlomi kosti, prebavne motnje, kri v urinu, izpuščaj.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

težave z nadledvično žlezo (povezane s težavami s soljo in vodo), motnje srčnega ritma (aritmije) mišična šibkost in/ali bolečine v mišicah.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

vnetje pljuč (alergijski alveolitis)
odpoved delovanja jeter (akutna odpoved jeter)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

srčni infarkt, spremembe elektrokardiograma – EKG (podaljšanje intervala QT) in hude alergijske reakcije z oteženim požiranjem ali dihanjem, otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla, ali srbečim izpuščajem.

Pri bolnikih, ki se zdravijo za rakom prostate, lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje abiraterona skupaj s prednizonom ali prednizolonom lahko poveča zmanjšanje kostne gostote.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Abirateron Mylan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Abirateron Mylan

Učinkovina je abirateronacetat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg ali 1000 mg abirateronacetata.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: premreženi natrijev karmelozat (E468), natrijev lavrilsulfat, povidon, mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat, brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551) in magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol (E1521) in smukec (E553b). Poleg tega 500 mg tablete vsebujejo tudi rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

Glejte poglavje 2, 'Zdravilo Abirateron Mylan vsebuje laktozo in natrij'.

Izgled zdravila Abirateron Mylan in vsebina pakiranja

Abirateron Mylan 500 mg filmsko obložene tablete so rjave ovalne tablete (dolge 19 mm in široke 10 mm) z vtisnjeno oznako "500" na eni strani ter so na voljo v pretisnih omotih s 56, 60 tabletami in v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki s 56 x 1, 60 x 1 tableto .

Abirateron Mylan 1000 mg filmsko obložene tablete so bele do sivobele ovalne tablete (dolge 23 mm in široke 11 mm) z razdelilno zarezo na eni strani in brez zareze na drugi strani, ki so na voljo v plastenkah z 28 ali 30 tabletami. Na voljo so tudi v pretisnih omotih z 28, 30 tabletami in v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki z 28 x 1, 30 x 1 tableto. Plastenka vsebuje tudi vsebnik za absorpcijo kisika. Ne pogoltnite vsebnika za absorpcijo kisika, ker vam to lahko škodi.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH Tel:
+43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.