

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane
Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg octanu abirateronu, co odpowiada 446 mg abirateronu.

Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 1000 mg octanu abirateronu, co odpowiada 893 mg abirateronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana 500 mg zawiera 68 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana 1000 mg zawiera 136 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane

Owalne tabletki powlekane w kolorze brązowym, o długości 19 mm i szerokości 10 mm z wytłoczonym oznakowaniem „500” po jednej stronie.

Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane

Owalne tabletki powlekane w kolorze białym do białawego, o długości 23 mm i szerokości 11 mm z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Abiraterone Mylan jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

- leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT) (patrz punkt 5.1).
- leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (patrz punkt 5.1).
- leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być przepisywany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (dwie tabletki 500 mg lub jedna tabletka 1000 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem (patrz poniżej „Sposób podawania”). Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu

W leczeniu mHSPC produkt leczniczy Abiraterone Mylan stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

W leczeniu mCRPC produkt leczniczy Abiraterone Mylan stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

Zalecana obserwacja

Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zatrzymanie płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem Abiraterone Mylan, należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie $\geq 4,0$ mM. U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem Abiraterone Mylan, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.

W przypadku pominięcia dawki dobowej, zarówno produktu leczniczego Abiraterone Mylan, jak i prednizonu lub prednizolonu, należy wznowić leczenie zwykle stosowaną dawką dobową następnego dnia.

Hepatotoksyczność

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad 5-krotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy natychmiast wstrzymać leczenie (patrz punkt 4.4). Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce 500 mg (jedna tabletka) raz na dobę. U pacjentów, u których wznowiono leczenie, należy monitorować aktywność aminotransferaz w surowicy przynajmniej co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać go ponownie.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Jednakże, nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującym wcześniej łagodnym zaburzeniem czynności wątroby, klasy A wg Child-Pugh.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu Abiraterone Mylan należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu Abiraterone Mylan u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego Abiraterone Mylan w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Abiraterone Mylan podaje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować w dawce pojedynczej raz na dobę na pusty żołądek. Abiraterone Mylan należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku i nie należy spożywać pożywienia przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu tabletek. Tabletki 500 mg należy połykać w całości, popijając wodą.

Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane można podzielić, aby ułatwić pacjentowi połknięcie. Tabletki 1000 mg należy popijać wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby [klasa C wg Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2)].
- Stosowanie produktu leczniczego Abiraterone Mylan z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie, hipokaliemia, zatrzymanie płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów

Abiraterone Mylan może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zatrzymanie płynów (patrz punkt 4.8) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów, wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zatrzymania płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebytym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek).

Produkt Abiraterone Mylan należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Badania fazy 3 abirateronu nie obejmowały pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca, potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 3011 i 302) lub

pacjentów z frakcją wyrzutową serca $< 50\%$. Z badań 3011 i 302 wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi arytmiami komorowymi wymagającymi leczenia. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) $< 50\%$ lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (w badaniu 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (w badaniach 3011 i 302) (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, niekontrolowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Abiraterone Mylan należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zatrzymanie płynów. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w surowicy, zatrzymanie płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. U pacjentów z hipokaliemią, podczas leczenia abirateronem stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca (patrz punkt 4.2).

Hepatotoksyczność i zaburzenie czynności wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki (patrz punkt 4.8). Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy. Jeśli kiedykolwiek aktywność ALAT lub AspAT zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznówić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność ALAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania abirateronu w tej populacji.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych pacjentom z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Zastosowanie produktu Abiraterone Mylan należy rozważyć ocenić u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu Abiraterone Mylan u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko zgłaszano przypadki ostrej niewydolności wątroby i piorunującego zapalenia wątroby, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Abiraterone Mylan jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów (patrz informacja powyżej).

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon będą narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

Gęstość kości

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego Abiraterone Mylan w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.

Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.

Hiperglikemia

Stosowanie glikokortykosteroidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

Hipoglikemia

Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu octanu abirateronu z prednizonem/prednizolonem pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (patrz punkt 4.5); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy często mierzyć stężenie glukozy we krwi.

Stosowanie podczas chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności octanu abirateronu jednocześnie stosowanego z cytotoksyczną chemioterapią (patrz punkt 5.1).

Ryzyko związane ze stosowaniem

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w tym u pacjentów przyjmujących produkt Abiraterone Mylan, mogą wystąpić niedokrwistość i zaburzenia czynności seksualnych.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych octanem abirateronu zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a po odstawieniu octanu abirateronu rabdomioliza ustąpiła. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi o znanym wpływie na występowanie miopatii/rabdomiolizy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5).

Skojarzenie abirateronu i prednizonu/prednizolonu z Ra-223

W badaniach klinicznych stwierdzono, że leczenie abirateronem i prednizonem/prednizolonem, w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ze względu na zwiększone ryzyko złamań i tendencję do zwiększonej śmiertelności u pacjentów bezobjawowych lub z niewielkimi objawami z rakiem gruczołu krokowego.

Zaleca się, aby kolejna terapia Ra-223 nie była rozpoczynana przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego Abiraterone Mylan w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ jedzenia na abirateron

Podawanie z jedzeniem znacząco zwiększa wchłanianie abirateronu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu podawanego razem z jedzeniem, dlatego nie wolno tego produktu leczniczego podawać razem z jedzeniem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na ekspozycję na abirateron

W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych przeprowadzonym u zdrowych osób otrzymujących wcześniej ryfampicynę – silny induktor CYP3A4 w dawce 600 mg na dobę przez 6 dni, podanie pojedynczej dawki 1000 mg octanu abirateronu skutkowało zmniejszeniem średniego AUC_{∞} abirateronu w osoczu o 55%.

Podczas terapii należy unikać stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np.: fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyny, ryfapentyny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]), chyba że nie istnieje alternatywne leczenie.

W innym badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych przeprowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, nie miało istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę abirateronu.

Możliwość wpływu na ekspozycję na inne produkty lecznicze

Abirateron jest inhibitorem metabolizmu wątrobowych enzymów CYP2D6 i CYP2C8.

W badaniu określającym wpływ octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę dekstrometorfanu będącego substratem CYP2D6, całkowite narażenie na dekstrometorfan (AUC) zwiększyło się około 2,9 razy. AUC_{24} dekstrometorfanu, czynnego metabolitu dekstrometorfanu, zwiększyło się o około 33%.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z produktami leczniczymi z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanych przez CYP2D6. Przykłady produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol (ostatnie trzy produkty lecznicze wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo).

W badaniu interakcji lekowych dotyczących cytochromu CYP2C8 przeprowadzonym u zdrowych osób, AUC pioglitazonu zwiększyło się o 46%, a AUC czynnych metabolitów pioglitazonu M-III i M-IV zmniejszyły się o 10%, gdy pioglitazon podawano z pojedynczą dawką 1000 mg octanu abirateronu. Należy obserwować pacjentów czy nie występują u nich objawy toksyczności, związane z jednocześnie stosowanymi substratami CYP2C8 z wąskim indeksem terapeutycznym. Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C8 są pioglitazon i repaglinid (patrz punkt 4.4).

W warunkach *in vitro* główne metabolity: siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu hamowały wychwyt wątrobowy nośnikiem OATP1B1, co może skutkować zwiększeniem stężeń produktów leczniczych eliminowanych przez OATP1B1. Brak dostępnych danych klinicznych potwierdzających interakcje z tym nośnikiem.

Stosowanie z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT

Ponieważ terapia supresji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Abiraterone Mylan z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*, takimi jak: leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpyszczotyczne, itp.

Stosowanie ze spironolaktonem

Spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. *prostate specific antigen*, PSA). Nie zaleca się stosowania z produktem Abiraterone Mylan (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących stosowania abirateronu u kobiet w ciąży. Tego produktu leczniczego nie stosuje się u kobiet w wieku rozrodczym.

Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo czy abirateron lub jego metabolity są obecne w nasieniu. Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą będącą w ciąży. W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w okresie rozrodczym, konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Produktu leczniczego Abiraterone Mylan nie stosuje się u kobiet i jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Abiraterone Mylan nie stosuje się u kobiet.

Płodność

Octan abirateronu wpływał na płodność u samców i samic szczurów, lecz ten wpływ był całkowicie przemijający (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Abiraterone Mylan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

W analizie działań niepożądanych z połączonych danych z badań III fazy octanu abirateronu, działania niepożądane, które stwierdzono u $\geq 10\%$ pacjentów to: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Inne ważne działania niepożądane to: zaburzenia serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Abirateron może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zatrzymanie płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach III fazy oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych octanem abirateronu niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 18% vs. 8%, nadciśnienie 22% vs. 16% i zatrzymanie płynów (obrzęk obwodowy) 23% vs. 17%. U pacjentów leczonych octanem abirateronu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: stwierdzano hipokaliemię stopnia 3. i 4. wg CTCAE (wersja 4.0) (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) u odpowiednio 6% vs. 1%, nadciśnienie stopnia 3. i 4. wg CTCAE (wersja 4.0) u odpowiednio 7% i 5% oraz zatrzymanie płynów (obrzęk obwodowy) stopnia 3. i 4. u odpowiednio 1% vs. 1%. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejsza częstość i nasilenie tych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy stosowali analogi LHRH lub byli wcześniej leczeni za pomocą orchidektomii, podawano abirateron w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (5 lub 10 mg na dobę, w zależności od wskazania).

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane i częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: infekcja dróg moczowych często: posocznica
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana: reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często: niewydolność nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicerydemia
Zaburzenia serca	często: niewydolność serca*, dusznica bolesna, migotanie przedsionków, częstoskurcz niezbyt często: inne arytmie nieznana: zawał mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: nadciśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka często: niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^b rzadko: piorunujące zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często: miopatia, rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często: krwimocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: obrzęk obwodowy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: złamania**

* Niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

** Złamania obejmują osteoporozę i wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi.

^a Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

^b Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej obejmuje zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i nieprawidłową czynność wątroby.

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) wystąpiły u pacjentów leczonych octanem abirateronu: hipokaliemia u 5%; infekcje dróg moczowych u 2%, zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT u 4%, nadciśnienie tętnicze u 6%, złamania u 2%; oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęk obwodowy, niewydolność serca i migotanie przedsionków.

Hipertójglicerydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) i dusznica bolesna wystąpiły u < 1% pacjentów. Infekcje dróg moczowych stopnia 4. wg CTCAE (wersja 4.0), zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT, hipokaliemia, niewydolność serca, migotanie przedsionków i złamania wystąpiły u < 1% pacjentów.

Większą częstość nadciśnienia i hipokaliemii obserwowano w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011). Nadciśnienie stwierdzono u 36,7% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011) w porównaniu z 11,8% i 20,2%, odpowiednio w badaniach 301 i 302. Hipokaliemię zaobserwowano u 20,4% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011), w porównaniu z 19,2% i 14,9%, odpowiednio w badaniach 301 i 302.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych były większe w podgrupach pacjentów z wyjściowym statusem wydolności ECOG2, a także u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat).

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania sercowo-naczyniowe

Trzy badania III fazy przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 3011 i 302) wg NYHA lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%.

Wszyscy włączeni pacjenci (zarówno w grupie czynnie leczonej oraz w grupie placebo) otrzymywali jednocześnie supresję androgenową, głównie z zastosowaniem analogów LHRH, których stosowanie wiązało się z wystąpieniem cukrzycy, zawału mięśnia sercowego, incydentów mózgowo-naczyniowych i nagłego zgonu z przyczyn kardiologicznych. Częstość sercowo-naczyniowych działań niepożądanych w badaniach III fazy u pacjentów stosujących octan abirateronu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była następująca: migotanie przedsionków 2,6% vs. 2,0%, tachykardia 1,9% vs. 1,0%, dławica piersiowa 1,7% vs. 0,8%, niewydolność serca 0,7% vs. 0,2% i arytmia 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących octan abirateronu stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością ALAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. W badaniach klinicznych III fazy, stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3. i 4. (np. ALAT lub AspAT zwiększone o > 5 x powyżej górnej granicy normy [GGN] lub bilirubina zwiększona o $> 1,5$ x GGN) u około 6% pacjentów, którzy otrzymywali octan abirateronu, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

W badaniu 3011 stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3. lub 4. u 8,4% pacjentów leczonych abirateronem. Dziesięciu pacjentów przerwało stosowanie abirateronu z powodu hepatotoksyczności; dwóch miało hepatotoksyczność stopnia 2., sześciu hepatotoksyczność stopnia 3., a dwóch hepatotoksyczność stopnia 4. Nie było zgonu z powodu hepatotoksyczności w badaniu 3011.

W badaniach III fazy pacjenci, u których wyjściowe wartości ALAT lub AspAT były zwiększone, częściej doświadczali zwiększenia wartości w testach czynnościowych wątroby, niż pacjenci rozpoczynający leczenie z prawidłowymi wartościami. Gdy stwierdzano zwiększenie ALAT lub AspAT o > 5 x GGN lub zwiększenie bilirubiny o > 3 x GGN, stosowanie octanu abirateronu było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4). Tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby doświadczyło zwiększenia ALAT lub AspAT od 15 do 40 x GGN i zwiększenia bilirubiny od 2 do 6 x GGN. Po odstawieniu octanu abirateronu u obu pacjentów testy czynnościowe wątroby powróciły do normy, a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania się wyników testów. W badaniu 302 stwierdzono zwiększenie ALAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. u 35 (6,5%) pacjentów leczonych octanem abirateronu. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło u wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (u 2 z nowymi przerzutami do wątroby, a u 1 ze

zwiększeniem AspAT po około 3 tygodniach od podania ostatniej dawki octanu abirateronu). W badaniach III fazy rezygnacje z leczenia z powodu zwiększenia AlAT i AspAT lub nieprawidłowej czynności wątroby stwierdzono u 1,1% pacjentów leczonych octanem abirateronu i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Nie było przypadków zgonów z powodu hepatotoksyczności.

Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zmniejszone wskutek wyłączenia pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub znaczącymi odstępstwami od normy testów czynnościowych wątroby. Z badania 3011 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT $\geq 2,5 \times$ GGN, bilirubiny $> 1,5 \times$ GGN oraz pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby lub przewlekłą chorobą wątroby, wodobrzuszem lub zaburzeniem krwotocznym jako następstwa dysfunkcji wątroby. Z badania 301 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT $\geq 2,5 \times$ GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i $> 5 \times$ GGN w razie obecności przerzutów do wątroby. Z badania 302 wykluczano pacjentów z przerzutami do wątroby oraz z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT $\geq 2,5 \times$ GGN. Ujawnienie się nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych skutkowało zdecydowanym postępowaniem wymagającym przerwania leczenia i zezwoleniem na wznowienie terapii dopiero po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2). Pacjentów ze zwiększeniem AlAT lub AspAT o $> 20 \times$ GGN nie leczono ponownie. Nieznane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest poznany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania abirateronu u ludzi.

Nie ma swoistego antidotum. W razie przedawkowania, leczenie należy przerwać i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące, w tym obserwację czynności serca pod kątem niemiarowości, hipokaliemii i objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrzymania płynów. Należy również ocenić czynność wątroby.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, Kod ATC: L02BX03

Mechanizm działania

Octan abirateronu jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4).

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie

testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

Działanie farmakodynamiczne

Octan abirateronu zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości mniejszych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. PSA służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym III fazy u pacjentów, którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych octanem abirateronu w porównaniu z 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oceniano w trzech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych III fazy z kontrolą placebo (badania 3011, 302 i 301) u pacjentów z mHSPC i mCRPC. Do badania 3011 włączono pacjentów z nowym rozpoznaniem mHSPC (w okresie 3 miesięcy od randomizacji), którzy mieli czynniki prognostyczne wysokiego ryzyka. Czynniki wysokiego ryzyka określono jako posiadanie co najmniej 2. z 3. następujących czynników ryzyka: (1) suma Gleason'a ≥ 8 ; (2) obecność 3 lub więcej zmian w Rtg kości; (3) obecność mierzalnych przerzutów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). W grupie pacjentów z czynnym leczeniem podawano octan abirateronu w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu 5 mg raz na dobę i supresją androgenową (agonista LHRH lub orchidektomia), co było standardem leczenia. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali supresję androgenową i placebo zamiast octanu abirateronu i prednizonu. Do badania 302 włączono pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali docetakselu; podczas gdy do badania 301 włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel. Pacjenci stosowali analogi LHRH lub mieli wykonaną wcześniej orchidektomię. W czynnie leczonej grupie badanych octan abirateronu podawano w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę. Grupa kontrolna otrzymywała placebo i małą dawkę prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę.

Zmiany stężenia PSA w osoczu, niezależnie od parametru, nie zawsze wskazują na korzystne rezultaty kliniczne. Dlatego we wszystkich badaniach zalecano, aby pacjenci kontynuowali leczenie do momentu spełnienia kryteriów wykluczenia, podanych poniżej dla każdego badania.

Stosowanie spironolaktonu było niedozwolone we wszystkich badaniach, gdyż spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie PSA.

Badanie 3011 (pacjenci z nowym rozpoznaniem mHSPC wysokiego ryzyka)

W badaniu 3011 (n=1199) mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 67 lat. Liczba pacjentów leczonych octanem abirateronu wg ras była następująca: biała 832 (69,4%), azjatycka 246 (20,5%), czarna lub afroamerykańska 25 (2,1%), inna 80 (6,7%), nieznana/nie zgłoszona 13 (1,1%) oraz Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski 3 (0,3%). Status wydolności ECOG wynosił 0 lub 1 u 97% pacjentów. Pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, znaczącą chorobą serca lub niewydolnością serca klasy II do IV NYHA zostali wykluczeni z badania. Pacjenci wcześniej leczeni z powodu raka gruczołu krokowego farmakoterapią, radioterapią lub chirurgicznie zostali wykluczeni z badania, z wyjątkiem tych poddanych terapii ADT do 3 miesięcy lub 1. cyklowi radioterapii paliatywnej lub terapii chirurgicznej w celu leczenia objawów wynikających z przerzutów. Skojarzonymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji radiograficznej (rPFS). Mediana wyjściowej skali bólu, oceniana za pomocą skróconego formularza bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF), wyniosła 2,0 w obu grupach terapeutycznych i w grupie placebo. Oprócz powyższych punktów końcowych oceniono także korzyści w zakresie czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z kośćcem (SRE), czasu do następnej terapii raka gruczołu krokowego, czasu do rozpoczęcia chemioterapii, czasu do progresji bólowej i czasu do progresji PSA. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia nietolerowanej toksyczności lub zgonu.

Przeżycie bez progresji radiograficznej definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresja radiograficzna obejmowała progresję w RTG kości (zgodnie ze zmodyfikowanym PCWG2) lub progresję zmian w tkankach miękkich w TK lub NMR (zgodnie z RECIST 1.1).

Stwierdzono istotną różnicę w rPFS pomiędzy grupami terapeutycznymi (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

Tabela 2: Przeżycie bez progresji radiograficznej – analiza stratyfikacyjna: populacja z zamiarem leczenia (ITT) (badanie PCR3011)

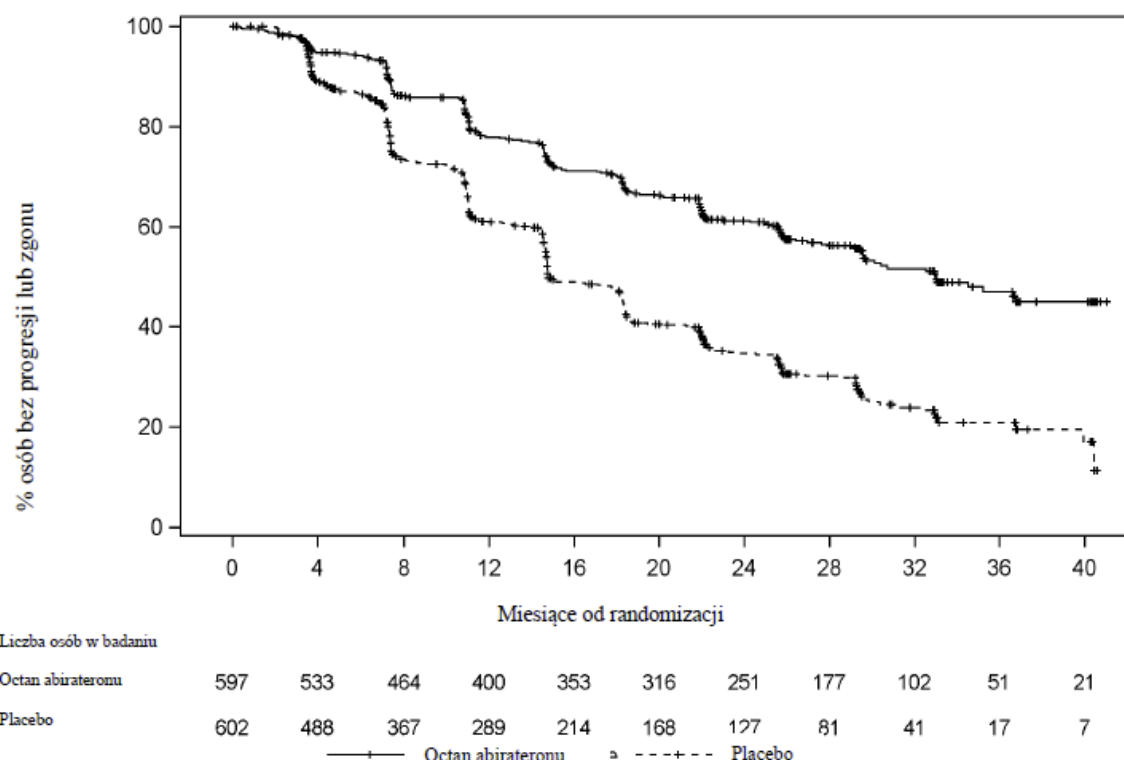
	AA-P	Placebo
Osoby randomizowane	597	602
Zdarzenie	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Ocenzurowano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Czas do zdarzenia (miesiące)		
Mediana (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Zakres	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Wartość p ^a	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Uwaga: += obserwacja ocenzurowana, NE= brak możliwości oceny. Progresja radiograficzna i zgon były brane pod uwagę w definiowaniu zdarzenia rPFS. AA-P = osoby, które otrzymywały octan abirateronu i prednizon.

^a Wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego według punktacji ECOG PS (0/1 lub 2) i zmian trzewnych (nieobecność lub obecność).

^b Współczynnik ryzyka pochodzi ze stratyfikowanego proporcjonalnego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść AA-P.

Wykres 1: Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera bez progresji radiograficznej; populacja ITT (badanie PCR3011)



Stwierdzono statystycznie znaczącą poprawę OS na korzyść AA-P plus ADT z 34% zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu z placebo plus ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (patrz Tabela 3 i Wykres 2).

Tabela 3: Całkowite przeżycie pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w badaniu PCR3011 (analiza z zamiarem leczenia)

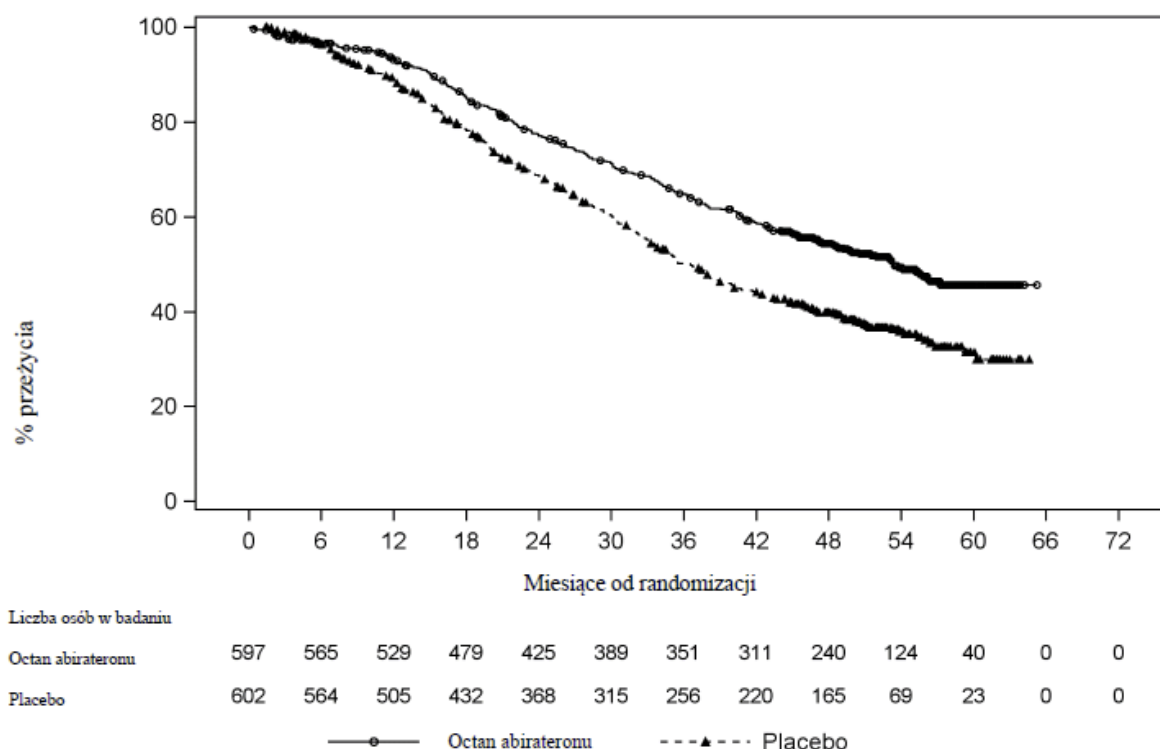
Całkowite przeżycie	Octan abirateronu z prednizonem (N=597)	Placebo (N=602)
Zgony (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediana przeżycia (miesiące)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = brak możliwości oceny

¹ Współczynnik ryzyka pochodzi ze stratyfikowanego proporcjonalnego modelu ryzyka.

Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść octanu abirateronu z prednizonem.

Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia; populacja ITT z analizy badania PCR3011



Analiza podgrup spójnie wykazuje korzyści leczenia octanem abirateronu. Wyniki leczenia AA-P na rPFS i OS w ustalonych wcześniej podgrupach były korzystne i spójne z całkowitą populacją badania, z wyjątkiem podgrupy z wynikiem 2 ECOG gdzie nie stwierdzono korzystnego trendu, jednakże niewielka liczba badanych (n=40) ogranicza możliwości wyciągnięcia wiążących wniosków.

Oprócz stwierdzonej poprawy w przeżyciu całkowitym i rPFS, wykazano korzyści stosowania octanu abirateronu w porównaniu z placebo we wszystkich prospektywnie zdefiniowanych drugorzędowych punktach końcowych.

Badanie 302 (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii)

Do badania włączono pacjentów bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, którzy wcześniej nie stosowali chemioterapii i u których zastosowanie chemioterapii nie było jeszcze wskazane klinicznie. Wynik 0–1 w skali BPI-SF dla najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin uznawano za brak objawów, a wynik 2–3 uznawano za objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu.

W badaniu 302 (n=1088) mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 71 lat dla pacjentów leczonych octanem abirateronu z prednizonem lub prednizolonem oraz 70 lat dla pacjentów otrzymujących placebo z prednizonem lub prednizolonem. Liczba pacjentów leczonych octanem abirateronu wg ras była następująca: biała 520 (95,4%), czarna 15 (2,8%), azjatycka 4 (0,7%) i inne 6 (1,1%). Stan sprawności według ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) wynosił 0 dla 76% pacjentów i 1 dla 24% pacjentów w obu grupach badanych. 50% pacjentów miało przerzuty tylko do kości, dodatkowo 31% pacjentów miało przerzuty do kości i tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych, a 19% pacjentów miało przerzuty tylko do tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych. Wykluczano pacjentów z przerzutami trzewnymi. Skojarzonymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były całkowite przeżycie i przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS). Ponadto, oprócz oceny skojarzonych pierwszorzędowych punktów końcowych, oceniano także korzyści z wykorzystaniem czasu do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym, czasu do włączenia chemioterapii cytotoksycznej, czasu do pogorszenia stanu sprawności według punktacji ECOG o ≥ 1 punkt i czasu do progresji PSA w oparciu o kryteria PCWG2 (ang. *Prostate Cancer Working Group-2*). Leczenie przerywano w momencie stwierdzenia ewidentnej progresji klinicznej. Leczenie

mogło być także zakończone w momencie potwierdzonej progresji radiograficznej wg uznania badacza.

Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS) oceniano z zastosowaniem sekwencyjnych badań obrazowych definiowanych za pomocą kryteriów PCWG2 (dla uszkodzeń kości) i modyfikowanych kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (dla uszkodzeń tkanek miękkich). W analizie rPFS wykorzystywano rewidowaną centralnie radiograficzną ocenę progresji.

W zaplanowanej analizie rPFS było 401 zdarzeń, 150 (28%) pacjentów leczonych octanem abirateronu i 251 (46%) pacjentów otrzymujących placebo miało radiograficzne potwierdzenie progresji lub zmarło. Stwierdzono istotną różnicę w rPFS pomiędzy grupami terapeutycznymi (patrz Tabela 4 i Wykres 3).

Tabela 4: Badanie 302: Przeżycie bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii

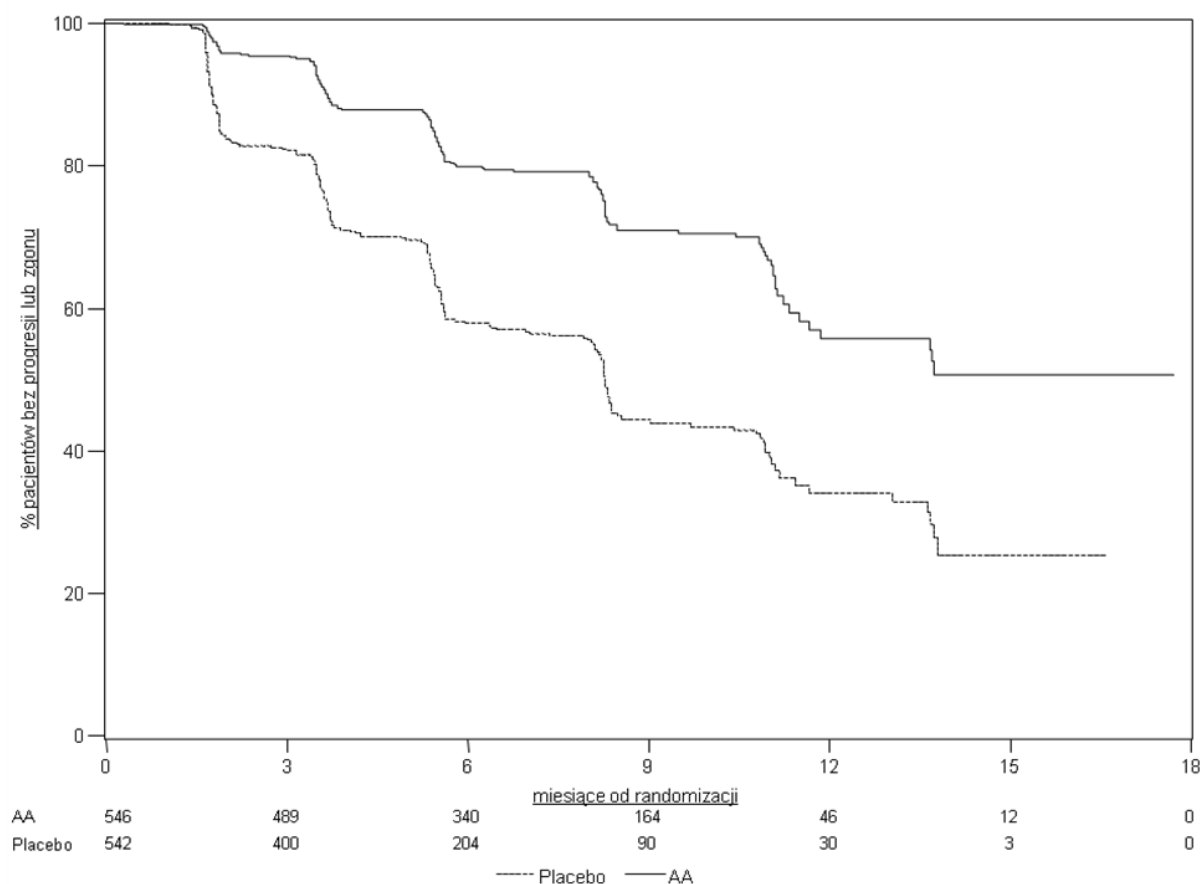
	Octan abirateronu (N = 546)	Placebo (N = 542)
Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS)		
Progresja lub zgon	150 (28%)	251 (46%)
Mediana rPFS w miesiącach (95% CI)	nie osiągnięto (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
wartość p*	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka**(95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nie oceniono

* wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

** Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść octanu abirateronu

Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii



AA = octan abirateronu

Zbieranie danych od osób badanych kontynuowano do daty drugiej analizy pośredniej całkowitego przeżycia (ang. *Overall survival*, OS). Radiograficzny przegląd rPFS przeprowadzony przez badaczy jako kontynuacja analizy czułości przedstawia Tabela 5 i Wykres 4.

Sześciuset siedmiu (607) badanych miało progresję radiograficzną lub zmarło: 271 (50%) w grupie leczonej octanem abirateronu i 336 (62%) w grupie otrzymującej placebo. Leczenie octanem abirateronu zmniejszyło ryzyko progresji radiograficznej lub zgonu o 47% w porównaniu z placebo (HR = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623]; $p < 0,0001$). Mediana rPFS wyniosła 16,5 miesięcy w grupie octanu abirateronu i 8,3 miesięcy w grupie placebo.

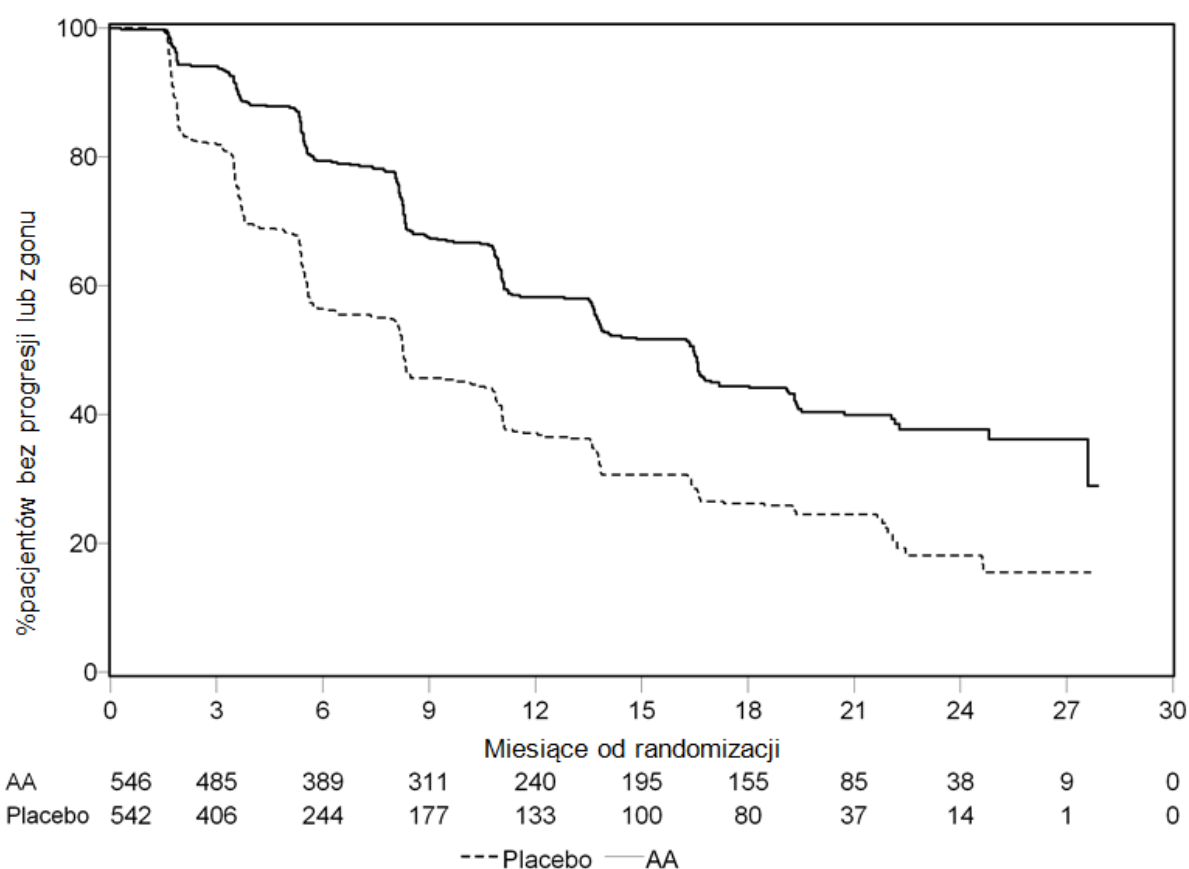
Tabela 5: Badanie 302: Przeżycie bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii (podczas drugiej analizy pośredniej OS-rewizja badacza)

	Octan abirateronu (N = 546)	Placebo (N = 542)
Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS)		
Progresja lub zgon	271 (50%)	336 (62%)
Mediana rPFS w miesiącach (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
wartość p*	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

** Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść octanu abirateronu

Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii (podczas drugiej analizy pośredniej OS-rewizja badacza)



AA = octan abirateronu

Planową analizę pośrednią (ang. *interim analysis*, IA) OS przeprowadzono po stwierdzeniu 333 zgonów. Badanie zostało odkodowane na podstawie wielkości stwierdzonych korzyści klinicznych, a pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie octanem abirateronu. Całkowity czas przeżycia był dłuższy dla grupy z octanem abirateronu niż dla placebo, z 25% zmniejszeniem

ryzyka zgonu (HR = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), lecz nie osiągnięto OS a wyniki pośrednie nie osiągnęły zamierzonej wartości granicznej dla znaczącości statystycznej (patrz Tabela 6). Przeżycie będzie nadal obserwowane po tej analizie pośredniej.

Planową analizę końcową OS przeprowadzono po stwierdzeniu 741 zgonów (mediana obserwacji – 49 miesięcy). Zmarło 65% (354 z 546) pacjentów leczonych octanem abirateronu w porównaniu z 71% (387 z 542) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano statystycznie znaczącą różnicę w OS na korzyść grupy leczonej octanem abirateronu z 19,4% zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) oraz poprawą średniego OS o 4,4 miesiące (octan abirateronu 34,7 miesięcy, placebo 30,3 miesięcy) (patrz Tabela 6 i Wykres 5). Tę poprawę wykazano także u 44% pacjentów z grupy placebo, którzy następnie otrzymywali octan abirateronu.

Tabela 6: Badanie 302: Całkowite przeżycie u pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii

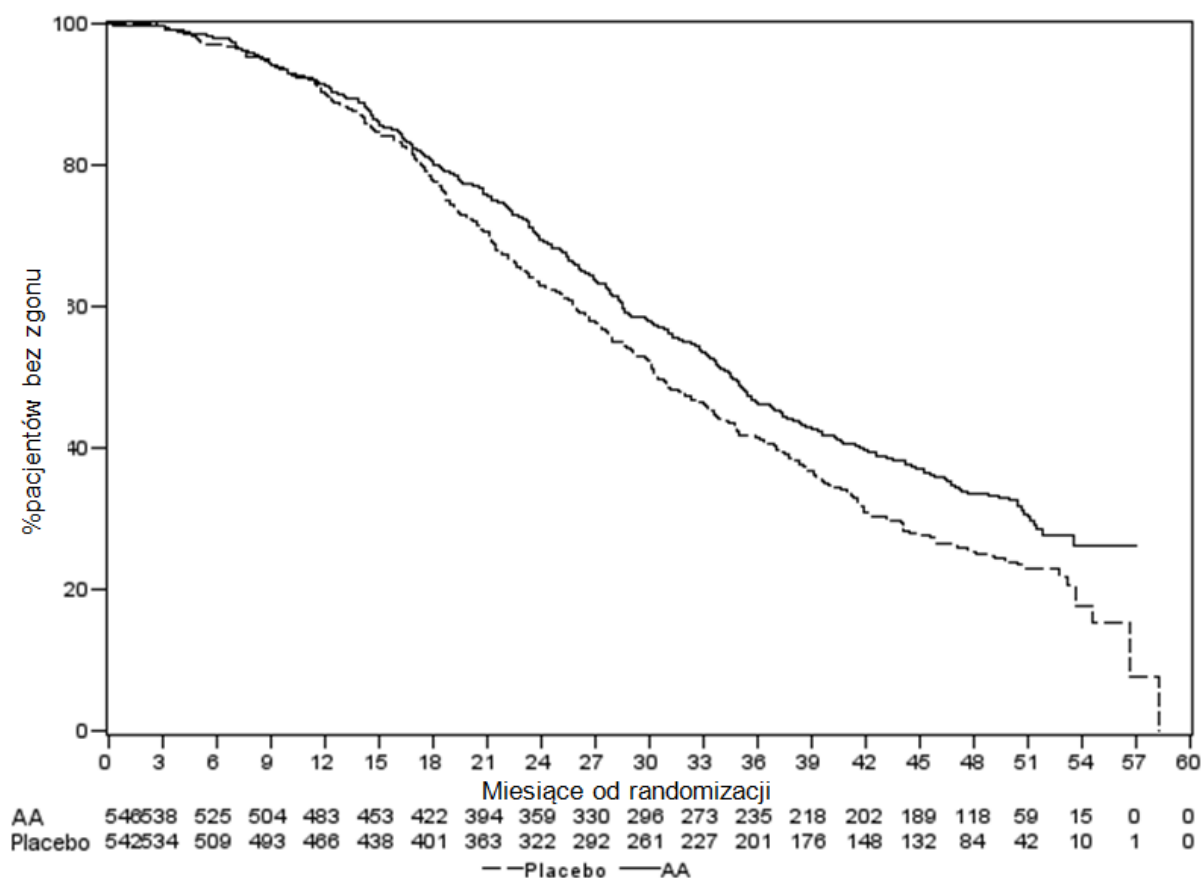
	Octan abirateronu (N = 546)	Placebo (N = 542)
Analiza pośrednia przeżycia		
Zgony (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana przeżycia (miesiące)	nie osiągnięto	27,2
(95% CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
wartość p*		0,0097
Współczynnik ryzyka**(95% CI)		0,752 (0,606; 0,934)
Analiza końcowa przeżycia		
Zgony	354 (65%)	387 (71%)
Mediana całkowitego przeżycia w miesiącach	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
(95% CI)		
wartość p*		0,0033
Współczynnik ryzyka**(95% CI)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = nie oceniono

* wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

** Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść octanu abirateronu

Wykres 5: Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii, analiza końcowa



AA = octan abirateronu

Oprócz stwierdzonej poprawy w całkowitym czasie przeżycia i rPFS, wykazano korzyści z terapii octanem abirateronu vs. placebo we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych zgodnie z poniższym:

Czas do progresji PSA wg kryteriów PCWG2: mediana czasu do progresji PSA wyniosła 11,1 miesięcy dla pacjentów otrzymujących octan abirateronu i 5,6 miesięcy dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,488; 95% CI: [0,420; 0,568]; $p < 0,0001$). Czas do progresji PSA był około dwukrotnie dłuższy podczas terapii octanem abirateronu (HR = 0,488). Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią PSA był większy w grupie octanu abirateronu niż w grupie placebo (62% vs. 24%; $p < 0,0001$). U pacjentów z mierzalną chorobą tkanek miękkich podczas leczenia octanem abirateronu zaobserwowano znaczące zwiększenie liczby całkowitych lub częściowych odpowiedzi guzów na leczenie.

Czas do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym: mediana czasu do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym gruczołu krokowego w czasie analizy końcowej wyniosła 33,4 miesiące u pacjentów otrzymujących octan abirateronu, a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 23,4 miesiące (HR = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846]; $p < 0,0001$).

Czas do włączenia cytotoksycznej chemioterapii: mediana czasu do włączenia cytotoksycznej chemioterapii wyniosła 25,2 miesięcy u pacjentów stosujących octan abirateronu, a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 16,8 miesięcy (HR = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691]; $p < 0,0001$).

Czas do pogorszenia stanu sprawności w punktacji ECOG o ≥ 1 punkt: mediana czasu do pogorszenia punktacji sprawności według ECOG o ≥ 1 punkt wyniosła 12,3 miesięcy u pacjentów otrzymujących

octan abirateronu, a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 10,9 miesięcy (HR = 0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Następujące punkty końcowe wykazały statystycznie znamienne przewagę terapii octanem abirateronu:

Obiektywna odpowiedź: obiektywną odpowiedź definiuje się jako proporcję badanych osób z mierzalną chorobą, uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST (wymagana wyjściowa wielkość węzła chłonnego ≥ 2 cm by uznać ją za zmianę docelową). Odsetek badanych z mierzalną chorobą w punkcie wyjścia, którzy mieli obiektywną odpowiedź, wyniósł 36% w grupie otrzymującej abirateron i 16% w grupie placebo (p < 0,0001).

Ból: leczenie octanem abirateronu znacząco zmniejszyło ryzyko progresji średniego nasilenia bólu o 18% w porównaniu z placebo (p = 0,0490). Mediana czasu do progresji wyniosła 26,7 miesięcy w grupie abirateronu i 18,4 miesięcy w grupie placebo.

Czas do pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku): leczenie octanem abirateronu zmniejszyło ryzyko pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku) o 22% w porównaniu z placebo (p = 0,0028). Mediana czasu do pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku) wyniosła 12,7 miesięcy w grupie abirateronu i 8,3 miesięcy w grupie placebo.

Badanie 301 (pacjenci otrzymujący wcześniej chemioterapię)

Do badania 301 włączono pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel. Nie było wymagane, by pacjenci wykazywali progresję choroby w trakcie leczenia docetakselem, gdyż toksyczność tej chemioterapii może skutkować przerwaniem leczenia. U pacjentów kontynuowano podawanie badanych leków aż do progresji PSA (potwierdzone 25% zwiększenie wartości w stosunku do wartości wyjściowych/najniższych [nadir]) wspólnie z progresją radiograficzną, definiowaną wg protokołu i progresją w zakresie objawów klinicznych. Pacjentów z wcześniejszą terapią raka gruczołu krokowego ketokonazolem wyłączono z badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był całkowity czas przeżycia.

Mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 69 lat (zakres 39–95). Liczba pacjentów leczonych octanem abirateronu wg ras była następująca: biała 737 (93,2%), czarna 28 (3,5%), azjatycka 11 (1,4%) i inne 14 (1,8%). Jedenaście procent włączonych pacjentów miało punktację sprawności w skali ECOG wynoszącą 2; 70% miało wyniki radiograficzne wskazujące na postęp choroby z lub bez progresji PSA; 70% otrzymało wcześniej jeden cykl cytotoksycznej chemioterapii, a 30% otrzymało dwa cykle. U 11% pacjentów leczonych octanem abirateronu występowały przerzuty do wątroby.

W planowej analizie przeprowadzonej po 552 zgonach stwierdzono, że zmarło 42% (333 z 797) pacjentów leczonych octanem abirateronu w porównaniu z 55% (219 z 398) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano istotną statystycznie poprawę w medianie całkowitego czasu przeżycia u pacjentów leczonych octanem abirateronu (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Całkowity czas przeżycia pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii

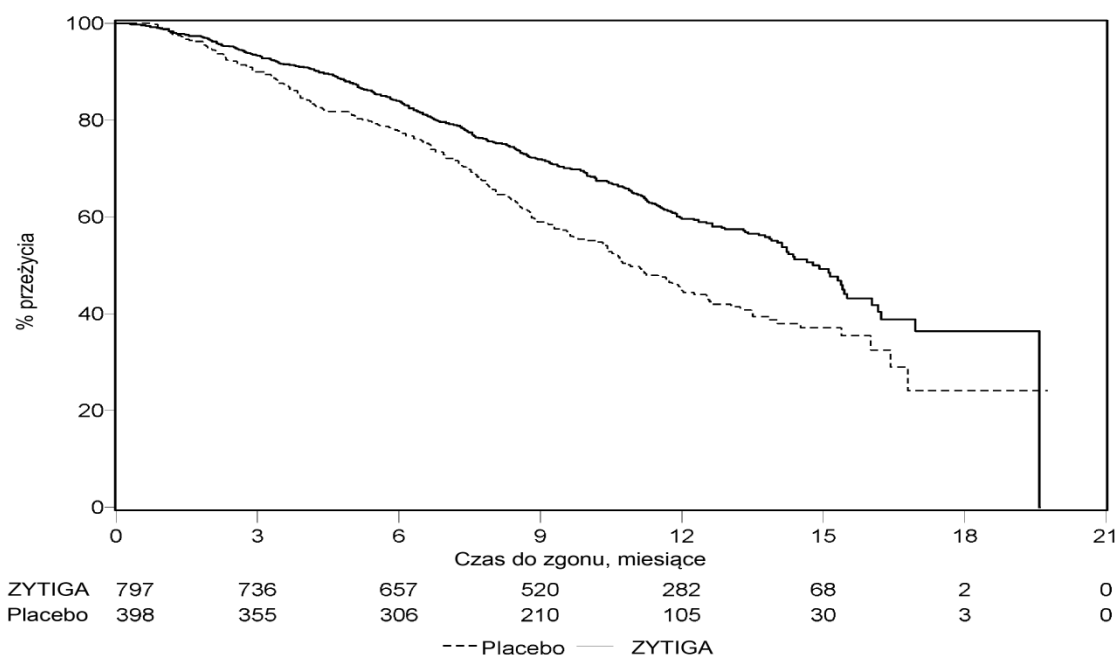
	Octan abirateronu (N = 797)		Placebo (N = 398)
Pierwotna analiza przeżycia			
Zgony (%)	333 (42%)		219 (55%)
Mediana całkowitego czasu przeżycia w miesiącach (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)		10,9 (10,2; 12,0)
wartość p ^a		< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b		0,646 (0,543; 0,768)	
Zaktualizowana pierwotna analiza przeżycia			
Zgony (%)	501 (63%)		274 (69%)
Mediana całkowitego czasu przeżycia w miesiącach (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)		11,2 (10,4; 13,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b		0,740 (0,638; 0,859)	

^a wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0–1 vs. 2), punktacji bólu (nieobecny vs. obecny), liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs. 2) i rodzaju progresji choroby (tylko PSA vs. radiograficzna).

^b Współczynnik ryzyka pochodzi ze stratyfikowanego proporcjonalnego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść octanu abirateronu

We wszystkich ocenianych punktach czasowych po kilku początkowych miesiącach leczenia większy odsetek pacjentów leczonych octanem abirateronu pozostawał przy życiu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz Wykres 6).

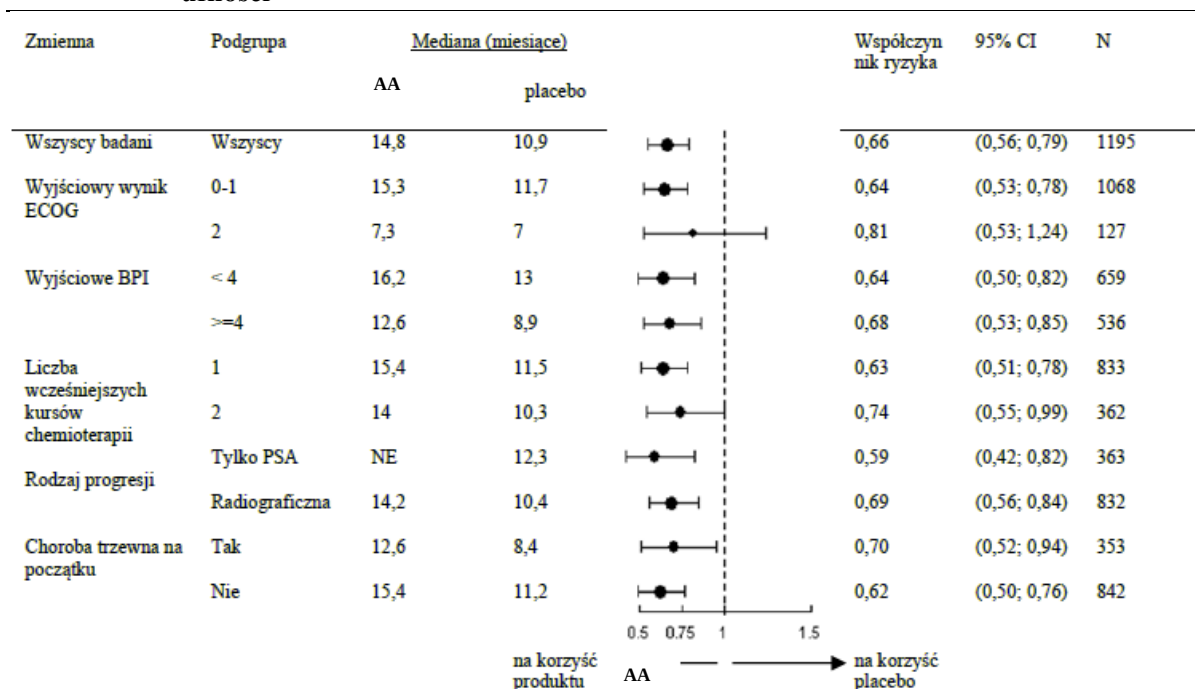
Wykres 6: Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów otrzymujących octan abirateronu lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii



AA = octan abirateronu

Analiza przeżycia w podgrupach zgodnie wykazała korzyści z terapii octanem abirateronu (patrz Wykres 7).

Wykres 7: Całkowity czas przeżycia w podgrupach: współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności



AA = octan abirateronu; BPI = Skala bólu; CI = przedział ufności; ECOG = skala sprawności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); HR = współczynnik ryzyka; NE = brak możliwości oceny

Oprócz stwierdzonej poprawy całkowitego czasu przeżycia, wszystkie drugorzędowe punkty końcowe badania przemawiały na korzyść octanu abirateronu i były znamienne statystycznie po dostosowaniu do testów wielokrotnych następująco:

Pacjenci otrzymujący octan abirateronu wykazali znacznie większą całkowitą odpowiedź w zakresie PSA (definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenia w odniesieniu do punktu wyjścia) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 38% vs. 10%, $p < 0,0001$.

Mediana czasu do progresji PSA wynosiła 10,2 miesiące u pacjentów leczonych octanem abirateronu i 6,6 miesiące u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediana czasu przeżycia bez radiograficznej progresji wynosiła 5,6 miesiące u pacjentów leczonych octanem abirateronu i 3,6 miesiące u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776]; $p < 0,0001$).

Ból

Odsetek pacjentów z bólem wymagającym leczenia paliatywnego był znamienne statystycznie większy w grupie abirateronu niż w grupie placebo (44% vs. 27%, $p = 0,0002$). Respondent złagodzenia objawów bólowych był definiowany jako pacjent, który uzyskiwał co najmniej 30% zmniejszenia wyniku BPI-SF nasilenia najgorszego bólu w porównaniu do wartości wyjściowych w ciągu ostatnich 24 godzin, bez żadnego zwiększenia stosowanych leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwóch następujących po sobie ocenach w odstępie czterotygodniowym. Złagodzenie objawów bólowych analizowano tylko u pacjentów ($n=512$) z wyjściową punktacją bólu ≥ 4 i z co najmniej jednym wynikiem oceny bólu uzyskanym po ocenie wyjściowej.

Mniejszy odsetek pacjentów leczonych octanem abirateronu miał progresję bólu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w 6. (22% vs. 28%), 12. (30% vs. 38%) i 18. miesiącu (35% vs. 46%). Progresję bólu definiowano jako zwiększenie wyniku BPI-SF z punktu wyjściowego o $\geq 30\%$ nasilenia najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin bez zmniejszenia stosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwóch następujących po sobie wizytach lub zwiększenie o $\geq 30\%$ zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwóch następujących po sobie wizytach. Czas do progresji bólu w 25. percentylu wynosił 7,4 miesiące w grupie abirateronu w porównaniu z 4,7 miesiące w grupie placebo.

Zdarzenia dotyczące kośćca

U mniejszego odsetka pacjentów w grupie abirateronu występowały zdarzenia dotyczące kośćca w porównaniu z grupą placebo po 6 miesiącach (18% vs. 28%), 12 miesiącach (30% vs. 40%), i 18 miesiącach (35% vs. 40%) terapii. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia dotyczącego kośćca w 25. percentylu w grupie abirateronu był dwukrotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej: 9,9 miesiące w porównaniu z 4,9 miesiące. Zdarzenia dotyczące kośćca obejmowały: złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, paliatywną radioterapię kości lub zabiegi chirurgiczne kości.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego octan abirateronu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zaawansowanym raku gruczołu krokowego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę abirateronu zbadano po podaniu octanu abirateronu zdrowym osobom, pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oraz osobom bez raka z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Octan abirateronu jest szybko zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów (patrz punkt 5.1).

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo octanu abirateronu, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2 godziny.

Podawanie octanu abirateronu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [C_{max}] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie octanu abirateronu z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego produktu leczniczego Abiraterone Mylan nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Abiraterone Mylan należy przyjmować w dawce pojedynczej raz na dobę na pusty żołądek. Abiraterone Mylan należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Znakowany ^{14}C -abirateron wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 630 L, co sugeruje, że abirateron podlega znacznej dystrybucji w tkankach obwodowych.

Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego octanu ^{14}C -abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów 2 główne metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy.

Eliminacja

Na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin. Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu ^{14}C -abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej znajduje się w kale, a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmienny octan abirateronu i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

Zaburzenia czynności nerek

Porównano farmakokinetykę octanu abirateronu u pacjentów z końcowym stadiem choroby nerek, stabilnych hemodializowanych z dopasowaną grupą kontrolną osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg nie zwiększyło się u dializowanych pacjentów z końcowym stadiem choroby nerek. Nie jest konieczne zmniejszanie podawanej dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w tym z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2). Jednakże, nie ma danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Zbadano farmakokinetykę octanu abirateronu u osób z istniejącymi wcześniej łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (odpowiednio klasa Child-Pugh A i B) oraz w grupie kontrolnej zdrowych osób. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg zwiększało się odpowiednio o 11% i 260% u osób z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu wydłużył się do około 18 godzin u osób z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i do około 19 godzin u osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

W innym badaniu oceniano farmakokinetykę abirateronu u osób ($n=8$) z wcześniej występującym ciężkim zaburzeniem wątroby (klasa C Child-Pugh) oraz w grupie kontrolnej u 8 zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyła się o około 600%, a wolna frakcja

leku zwiększyła się o 80% u osób z ciężkim zaburzeniem wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującym wcześniej łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Zastosowanie octanu abirateronu należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie należy stosować octanu abirateronu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność podczas leczenia, może być konieczne zawieszenie leczenia lub dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt stwierdzano znaczne zmniejszenie stężeń krążącego testosteronu. Skutkiem czego występowało zmniejszenie masy narządów oraz zmiany morfologiczne i (lub) histopatologiczne w narządach rozrodczych, nadnerczach, przysadce i sutkach. Wszystkie zmiany były całkowicie lub częściowo odwracalne. Zmiany w narządach rozrodczych oraz narządach wrażliwych na androgeny są zgodne z farmakologią abirateronu. Wszystkie związane z leczeniem zmiany hormonalne były odwracalne lub ustępowały po okresie 4 tygodni.

W badaniach nad płodnością, zarówno u samców jak i samic szczurów, octan abirateronu zmniejszał płodność, co było całkowicie odwracalne w ciągu 4 do 16 tygodni od przerwania podawania octanu abirateronu.

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój u szczurów octan abirateronu wpływał na ciążę, m.in. skutkowało zmniejszeniem masy płodu i przeżycia. Stwierdzano wpływ na zewnętrzne narządy płciowe, chociaż octan abirateronu nie był teratogeny.

W tych badaniach płodności i toksycznego wpływu na rozwój, przeprowadzonych na szczurach, wszystkie działania były związane z farmakologicznym działaniem abirateronu.

Oprócz zmian w narządach rozrodczych, stwierdzonych we wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt, nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości. Octan abirateronu nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznym myszy (Tg.rasH2). W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości u szczurów octan abirateronu zwiększał częstość występowania nowotworów komórek interstycjalnych w jądrach. To odkrycie uważa się za związane z działaniem farmakologicznym abirateronu i specyficzne dla szczurów. Octan abirateronu nie był rakotwórczy u samic szczurów.

Ocena ryzyka dla środowiska

Substancja czynna abirateron stanowi zagrożenie dla środowiska wodnego, w szczególności dla ryb.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa (E468)
Sodu laurylosiarczan
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane:

Blister z alu-OPA/aluminium/PVC zawierający 56, 60 tabletek
Perforowany blister z alu-OPA/aluminium/PVC z pojedynczą dawką zawierający 56 x 1,
60 x 1 tabletek
Blister z alu-PVC/PE/PVDC zawierający 56, 60 tabletek
Perforowany blister z alu-PVC/PE/PVDC z pojedynczą dawką zawierający 56 x 1, 60 x 1 tabletek

Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane:

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. *High Density Polyethylene*, HDPE) z pojemnikiem pochłaniającym tlen i zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 28, 30 tabletek.

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. *High Density Polyethylene*, HDPE) z zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierające 28, 30 tabletek.

Blister z alu-OPA/aluminium/PVC zawierający 28, 30 tabletek
Perforowany blister z alu-OPA/aluminium/PVC z pojedynczą dawką zawierający 28 x 1,
30 x 1 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ze względu na mechanizm działania ten produkt leczniczy może uszkadzać rozwijający się płód; dlatego kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę nie powinny dotykać go bez środków ochrony, np. rękawiczek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 5.3).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 sierpnia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane
octan abirateronu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg octanu abirateronu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

56 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
56 × 1 tabletka powlekana
60 × 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Należy przyjąć lek Abiraterone Mylan co najmniej dwie godziny po jedzeniu i nie należy spożywać pożywienia przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku Abiraterone Mylan.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę nie powinny dotykać leku Abiraterone Mylan bez rękawiczek ochronnych.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Abiraterone Mylan 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane
octan abirateronu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELNY NA DAWKI POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane
octan abirateronu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO KARTONOWE I BUTELKA Z HDPE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane
octan abirateronu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 1000 mg octanu abirateronu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Należy przyjąć lek Abiraterone Mylan co najmniej dwie godziny po jedzeniu i nie należy spożywać pożywienia przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku Abiraterone Mylan.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę nie powinny dotykać leku Abiraterone Mylan bez rękawiczek ochronnych.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Tylko pudełko kartonowe:
Abiraterone Mylan 1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Tylko pudełko kartonowe
Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

Tylko pudełko kartonowe

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane
octan abirateronu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PODZIELNY NA DAWKI POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane
octan abirateronu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane octan abirateronu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Abiraterone Mylan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Abiraterone Mylan
3. Jak przyjmować lek Abiraterone Mylan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Abiraterone Mylan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Abiraterone Mylan i w jakim celu się go stosuje

Abiraterone Mylan jest lekiem zawierającym octan abirateronu. Jest stosowany u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami do innych części ciała. Abiraterone Mylan hamuje wytwarzanie testosteronu w organizmie; to może spowolnić rozwój raka gruczołu krokowego – prostaty.

Gdy lek Abiraterone Mylan jest stosowany na wczesnym etapie choroby reagującej na terapię hormonalną, jest on podawany razem z terapią zmniejszającą stężenie testosteronu (terapia supresji androgenowej).

W trakcie stosowania tego leku lekarz prowadzący zaleci także stosowanie innego leku o nazwie prednizon lub prednizolon. Ma to na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi, gromadzenia nadmiaru wody w organizmie (zatrzymania płynów) lub zmniejszenia stężenia potasu we krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Abiraterone Mylan

Kiedy nie przyjmować leku Abiraterone Mylan

- jeśli pacjent ma uczulenie na octan abirateronu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- u kobiet, szczególnie w ciąży. Lek Abiraterone Mylan stosuje się wyłącznie u mężczyzn;
- jeśli pacjent ma ciężkie uszkodzenie wątroby;
- w skojarzeniu z lekiem Ra-223 (stosowanym w leczeniu raka gruczołu krokowego).

Nie należy stosować tego leku, jeśli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma problemy z wątrobą;
- jeśli pacjent ma nadciśnienie, niewydolność serca lub małe stężenie potasu we krwi (małe stężenie potasu we krwi może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzenia rytmu serca);
- jeśli pacjent miał inne choroby serca lub naczyń krwionośnych;
- jeśli pacjent ma nieregularny lub przyspieszony rytm serca;
- jeśli pacjent ma duszności;
- jeśli masa ciała pacjenta zwiększyła się w krótkim czasie;
- jeśli pacjent ma obrzęk stóp, kostek lub nóg;
- jeśli pacjent przyjmował w przeszłości lek ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego;
- konieczność przyjmowania tego leku z prednizonem lub prednizolonem;
- możliwość wystąpienia działań niepożądanych dotyczących kości;
- jeśli pacjent ma duże stężenie cukru we krwi.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent ma jakiegokolwiek zaburzenia serca lub naczyń krwionośnych, w tym zaburzenia rytmu serca (arytmia) lub stosuje leki na te stany.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent ma zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz, ciężkie nudności lub wymioty, które mogą być objawami zaburzeń czynności wątroby. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność wątroby, która może prowadzić do zgonu.

Może wystąpić zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie popędu płciowego, osłabienie mięśni i (lub) ból mięśni.

Lek Abiraterone Mylan nie może być podawany w skojarzeniu z Ra-223 z powodu możliwego zwiększenia ryzyka złamań kości lub zgonu.

Jeśli pacjent ma zamiar przyjmować Ra-223 po terapii lekiem Abiraterone Mylan i prednizonem/prednizolonem, należy odczekać 5 dni zanim rozpocznie się leczenie Ra-223.

W razie wątpliwości czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku.

Badania krwi

Abiraterone Mylan może wpływać na czynność wątroby, a pacjent może nie mieć żadnych objawów. Podczas przyjmowania leku lekarz prowadzący będzie okresowo zlecał badania krwi w celu sprawdzenia wpływu leku na wątrobę.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie stosuje się u dzieci i młodzieży. Jeśli lek Abiraterone Mylan zostanie przypadkowo połknięty przez dziecko, należy niezwłocznie udać się do szpitala zabierając ze sobą ulotkę dla pacjenta, by pokazać ją lekarzowi na izbie przyjęć.

Lek Abiraterone Mylan a inne leki

Przed zażyciem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi albo farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie albo ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to ważne, gdyż Abiraterone Mylan może nasilać działanie wielu leków, w tym leków nasercowych, uspokajających, niektórych leków przeciwcukrzycowych, leków ziołowych (np. ziele dziurawca zwyczajnego) i innych. Lekarz może zmienić dawki tych leków. Również inne leki mogą zwiększać lub zmniejszać działanie leku Abiraterone Mylan. Może to skutkować działaniami niepożądanymi lub niewłaściwym działaniem leku Abiraterone Mylan.

Supresja androgenowa może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje leki:

- stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron i sotalol);
- mogące zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca [np. metadon (lek przeciwbólowy i stosowany w leczeniu uzależnień), moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne (stosowane w ciężkich zaburzeniach psychicznych)].

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wyżej wymienionych leków.

Stosowanie leku Abiraterone Mylan z jedzeniem

- Leku nie wolno zażywać razem z jedzeniem (patrz punkt 3, „Jak przyjmować lek Abiraterone Mylan”).
- Zażycie leku Abiraterone Mylan z jedzeniem może powodować działania niepożądane.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Abiraterone Mylan nie stosuje się u kobiet.

- Lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, jeśli jest przyjmowany przez kobietę w ciąży.
- Kobiety, które są w ciąży lub mogą być w ciąży, powinny stosować rękawiczki ochronne, gdy muszą dotykać lub obchodzić się z lekiem Abiraterone Mylan.
- Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą, która może zajść w ciążę, należy używać prezerwatywy lub innej skutecznej metody antykoncepcji.
- Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą będącą w ciąży, należy używać prezerwatywy, by chronić nienarodzone dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami i obsługiwanie maszyn.

Lek Abiraterone Mylan zawiera laktozę i sól

- Ten lek zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że występuje u niego nietolerancja pewnych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zażyciem tego leku.
- Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Abiraterone Mylan

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku należy przyjmować

Zalecana dawka to 1000 mg (dwie tabletki 500 mg lub jedna tabletka 1000 mg) przyjmowane raz na dobę.

Przyjmowanie leku

- Należy przyjmować doustnie.
- **Leku Abiraterone Mylan nie wolno zażywać razem z jedzeniem. Przyjmowanie leku Abiraterone Mylan z jedzeniem może powodować, że więcej leku będzie wchłaniane przez organizm niż jest to konieczne, co może spowodować wystąpienie działań niepożądanych.**
- **Lek Abiraterone Mylan należy przyjmować w dawce pojedynczej raz na dobę na pusty żołądek. Abiraterone Mylan należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku i nie należy spożywać pożywienia przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku Abiraterone Mylan (patrz punkt 2, „Stosowanie leku Abiraterone Mylan z jedzeniem”).**
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
- **Dotyczy 500 mg:** nie łamać tabletek.

- **Dotyczy 1000 mg:** tabletki można podzielić, aby ułatwić pacjentowi połknięcie.
- Lek Abiraterone Mylan przyjmuje się razem z lekiem o nazwie prednizon lub prednizolon. Należy zażywać prednizon lub prednizolon zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Należy przyjmować prednizon lub prednizolon codziennie podczas stosowania leku Abiraterone Mylan.
- Ilość przyjmowanego prednizonu lub prednizolonu może zostać zmieniona w razie nagłej potrzeby. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta jeśli zajdzie konieczność zmiany dawki przyjmowanego prednizonu lub prednizolonu. Nie należy przerywać zażywania prednizonu lub prednizolonu bez konsultacji z lekarzem.

Lekarz prowadzący może przepisać także inne leki pacjentowi, który przyjmuje lek Abiraterone Mylan i prednizon lub prednizolon.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Abiraterone Mylan

Jeśli pacjent zażyje więcej leku niż powinien należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Abiraterone Mylan

- Jeśli pacjent zapomni zażyć lek Abiraterone Mylan, prednizon lub prednizolon, należy zażyć zwykłą dawkę następnego dnia.
- Jeśli pacjent zapomni zażyć lek Abiraterone Mylan, prednizon lub prednizolon przez okres dłuższy niż jeden dzień, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Przerwanie przyjmowania leku Abiraterone Mylan

Nie należy przerywać zażywania leku Abiraterone Mylan lub prednizonu lub prednizolonu bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza albo farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać zażywanie leku Abiraterone Mylan i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów:

- Osłabienie siły mięśni, drżenie (drgania) mięśni lub kołatanie serca (palpitacje). Mogą być to objawy małego stężenia potasu we krwi.

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

Obrzęki nóg lub stóp, małe stężenie potasu we krwi, zwiększone wyniki testów czynnościowych wątroby, wysokie ciśnienie tętnicze, zakażenia dróg moczowych, biegunka.

Często (mogą występować u najwyżej 1 na 10 pacjentów):

Duże stężenie lipidów we krwi, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków), niewydolność serca, szybki rytm serca, ciężkie zakażenie - posocznica (sepsa), złamania kości, niestrawność, krew w moczu, wysypka.

Niezbyt często (mogą występować u najwyżej 1 na 100 pacjentów):

Zaburzenia czynności nadnerczy (związane z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej), nieprawidłowy rytm serca (arytmia), osłabienie mięśni i (lub) ból mięśni.

Rzadko (mogą występować u najwyżej 1 na 1000 pacjentów):

Podrażnienie płuc (zwane także alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych).
Ostra niewydolność wątroby.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zawał serca, zmiany w EKG (wydłużenie odstępu QT) oraz ciężkie reakcje alergiczne powodujące trudności z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, lub swędzącą wysypkę.

Może nastąpić utrata masy kostnej u mężczyzn leczonych z powodu raka gruczołu krokowego. Abirateron w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem może nasilać to działanie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Abiraterone Mylan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku kartonowym, blistrze i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Abiraterone Mylan

Substancją czynną leku jest octan abirateronu. Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg lub 1000 mg octanu abirateronu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: kroskarmeloza sodowa (E468), laurylosiarczan sodu, powidon, celuloza mikrokryształiczna (E460), laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna (E551) i magnezu stearynian (E470b).

Otoczka: alkohol poliwinylowy, dwutlenek tytanu (E171), makrogol (E1521) i talk (E553b). Ponadto tabletki 500 mg zawierają żelaza tlenek czerwony (E172) i tlenek żelaza czarny (E172).

Patrz punkt 2 „Lek Abiraterone Mylan zawiera laktozę i sól”.

Jak wygląda lek Abiraterone Mylan i co zawiera opakowanie

Lek Abiraterone Mylan 500 mg tabletki powlekane (tabletki) występuje w postaci owalnych tabletek w kolorze brązowym (o długości 19 mm i szerokości 10 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „500” po jednej stronie. Tabletki są dostarczane w blistrach zawierających 56, 60 tabletek oraz w perforowanych blistrach z pojedynczą dawką, zawierających 56 x 1, 60 x 1 tabletek.

Lek Abiraterone Mylan 1000 mg tabletki powlekane (tabletki) występuje w postaci owalnych tabletek w kolorze białym do białawego (o długości 23 mm i szerokości 11 mm), z linią podziału po jednej stronie i drugą stroną gładką. Tabletki są dostarczane w butelkach zawierających 28 lub 30 tabletek, w blistrach zawierających 28, 30 tabletek oraz w perforowanych blistrach z pojedynczą dawką, zawierających 28 x 1, 30 x 1 tabletek. Butelka zawiera także pojemnik pochłaniający tlen. Nie należy połykać pojemnika pochłaniającego tlen, ponieważ może to być szkodliwe dla zdrowia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 100993

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

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
Error! Hyperlink reference not valid..