

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Accord 250 mg tableta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg abirateron-acetátot tartalmaz tablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

189 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér vagy törtfehér, ovális formájú, körülbelül 16 mm hosszú és 9,5 mm széles tableta, egyik oldalán „ATN”, másik oldalán „250” mélynyomású jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Abiraterone Accord prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert megfelelő egészségügyi szakembernek kell rendelnie.

#### Adagolás

Az ajánlott adag 1000 mg, napi egyszeri dózisban (négy darab 250 mg-os tableta), amit tilos étkezéskor bevenni (lásd lent „Az alkalmazás módja” című részt). A tabletták étkezés közbeni bevétele emeli az abirateron szisztémás expozícióját (lásd 4.5 és 5.2 pont).

#### *A prednizon vagy prednizolon adagolása*

A metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarák esetén az Abiraterone Accord-ot napi 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

A metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarák esetén az Abiraterone Accord-ot napi 10 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

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

### *Javasolt monitorozás*

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

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

Az abirateron-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni azoknál a betegeknél, akiknél  $\geq 3$ -as súlyossági fokú toxicitás fejlődik ki, beleértve a hipertenziót, oedemát és más, nem mineralokortikoid toxicitást. Az abirateron-acetát-kezelés nem kezdhető újra, amíg a toxicitás tünetei 1-es súlyossági fokúra nem enyhülnek vagy a kiindulási értékre vissza nem állnak. Az Abiraterone Accord, a prednizon vagy a prednizolon napi adagjának kihagyása esetén a kezelést a következő napon, a szokásos napi adaggal kell folytatni.

### *Hepatotoxicitás*

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

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

### *Vesekárosodás*

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

### *Májkárosodás*

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

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

### *Gyermekek és serdülők*

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

### Az alkalmazás módja

Az Abiraterone Accord szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettát étkezés előtt legalább egy órával vagy étkezés után legalább két órával kell bevenni. A tablettát vízzel, egészben kell lenyelni.

### 4.3 Ellenjavallatok

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

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mineralokortikoid-túlsúly okozta hypertensio, hypokalaemia, folyadékretenció és szívelégtelenség  
Az abirateron-acetát a CYP17-gátlás miatt megemelkedett mineralokortikoid-szintek (lásd 5.1 pont) következményeként hypertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat (lásd 4.8 pont). Kortikoszteroid egyidejű alkalmazása elnyomja az adrenokortikotrop hormon (ACTH) hatását, ami csökkenti ezen mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát. Körültekintően kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiknél az alapbetegséget súlyosbíthatja a vérnyomás emelkedése, a hypokalaemia (ilyenek pl. a szívglükozidokkal kezelt betegek) vagy a folyadékretenció (ilyenek pl. a szívelégtelenségben, a súlyos vagy instabil angina pectorisban, közelmúltban szívinfarktuson átesett, vagy kamrai ritmuszavarban, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek).

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

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

#### Hepatotoxicitás és májkárosodás

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

májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a beteg kiindulási értékeire, és akkor is csak csökkentett adaggal (lásd 4.2 pont).

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

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

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

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

#### Kortikoszteroid-megvonás és a stresszhelyzetek kezelése

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

Prednizzal vagy prednizonnal kezelt, szokatlan stressznek kitett betegeknek nagyobb kortikoszteroid-adagra lehet szükség a stresszhelyzet megelőzően, az alatt és azt követően.

#### Csontsűrűség

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

#### Korábban alkalmazott ketokonazol

Alacsonyabb válaszarány várható olyan betegeknek, akiket a prosztaták miatt előzőleg ketokonazzal kezeltek.

#### Hyperglykaemia

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

#### Hypoglykaemia

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

#### Kemoterápiával történő együttes alkalmazás

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

#### Lehetséges kockázatok

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

#### A vázizomzatra gyakorolt hatások

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

#### Gyógyszerkölsönhatások

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

#### Abirateron és prednizon/prednizolon kombinációja Ra-223-mal

Amint azt a klinikai vizsgálatokban megfigyelték, a tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató prosztatarákos betegeknél a törések fokozott kockázata és az emelkedett mortalitási tendencia miatt az abirateron-acetát és prednizon/prednizolon kombinációs kezelés Ra-223-mal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az abirateron-acetát és prednizon/prednizolon kombináció utolsó adagja után legalább 5 napig nem javasolt megkezdeni a következő, Ra-223-mal történő kezelést.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

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

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként (négy tablettá), azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Az étel hatása az abirateron-acetátra

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

#### Gyógyszerkölsönhatások

##### *Egyéb gyógyszerek abirateron-expozícióra kifejtett hatásai*

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

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

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

##### *Egyéb gyógyszerek expozíciójára kifejtett hatás*

Az abirateron-acetát gátolja a máj CYP2D6 és CYP2C8 gyógyszermetabolizáló enzimeit. Az abirateron-acetátnak (és prednizonnak) az egyszeri adagban adott CYP2D6-szubsztrát dextrometorfánra gyakorolt hatásának megállapítására elvégzett vizsgálatban a dextrometorfán szisztémás expozíciója (AUC) megközelítőleg 2,9-szeresére emelkedett. A dextrometorfán aktív metabolitjának, a dextrorfánnak az AUC<sub>24</sub>-értéke megközelítőleg 33%-kal emelkedett.

Körültekintéssel kell eljárni, amikor az abirateront a CYP2D6 enzimrendszer által aktiválódó vagy metabolizálódó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, különös tekintettel az alacsony terápiás

indexű gyógyszerekre. A CYP2D6 enzimrendszer által metabolizálódó, alacsony terápiás indexű gyógyszerek adagjának csökkentése megfontolandó. A CYP2D6 enzimrendszer által metabolizálódó gyógyszerek például: metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaxin, haloperidol, riszperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxikodon és tramadol (az utóbbi három gyógyszernél a CYP2D6 közreműködésével alakul ki az analgetikus hatással rendelkező aktív metabolit).

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

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

#### *Alkalmazása a QT-távolságot ismertén megnyújtó gyógyszerekkel*

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

#### *Alkalmazása spironolaktonnal*

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

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes korú nők

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

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

### Terhesség

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

### Szoptatás

Az abirateron-acetát nők kezelésére nem alkalmazható.

### Termékenység

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

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

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

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

##### Mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

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

<b>Szervrendszeri kategóriák</b>	<b>Mellékhatás és gyakoriság</b>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	nagyon gyakori: húgyúti fertőzés gyakori: sepsis
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	nem ismert: anaphylaxiás reakciók
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	nem gyakori: mellékvese-elégtelenség
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	nagyon gyakori: hypokalaemia gyakori: hypertriglyceridaemia
<b>Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek</b>	gyakori: szívelégtelenség*, angina pectoris, pitvarfibrilláció, tachycardia nem gyakori: egyéb arrhythmiaiák nem ismert: myocardialis infarctus, QT-megnyúlás (lásd 4.4 és 4.5 pont)



<b>Érbetegségek és tünetek</b>	nagyon gyakori: hipertensio
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	ritka: allergiás alveolitis <sup>a</sup>
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	nagyon gyakori: diarrhoea gyakori: dyspepsia
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	nagyon gyakori: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint <sup>b</sup> ritka: fulmináns hepatitis, akut májelégtelenség
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	gyakori: bőrkiütés
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	nem gyakori: myopathia, rhabdomyolysis
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	gyakori: haematuria
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	nagyon gyakori: perifériás oedema
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>	gyakori: törések**

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

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

<sup>a</sup> A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó spontán bejelentések.

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

Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél a következő CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú mellékhatások fordultak elő: hypokalaemia 5%; húgyúti fertőzés 2%, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 4%, hipertensio 6%, törések 2%; perifériás oedema, szívelégtelenség és pitvarfibrilláció 1-1%. A CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú hypertriglyceridaemia és angina pectoris a betegek < 1%-ánál alakult ki. A CTCAE (4. verzió) szerinti 4-es súlyossági fokú húgyúti fertőzés, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, hypokalaemia, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és törés a betegek < 1%-ánál fordult elő.

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

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

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Szív- és érrendszeri reakciók*

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

### *Hepatotoxicitás*

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

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

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### Hatásmechanizmus

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

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

#### Farmakodinámiás hatások

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

naponta kétszer 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban. A kontrollcsoportban lévő betegek placebót és kis dózisban, naponta kétszer 5 mg prednizont vagy prednizolont kaptak.

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

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

### **3011-es vizsgálat (újjonnan diagnosztizált, magas kockázatú mHSPC-ben szenvedő betegek)**

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

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

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

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

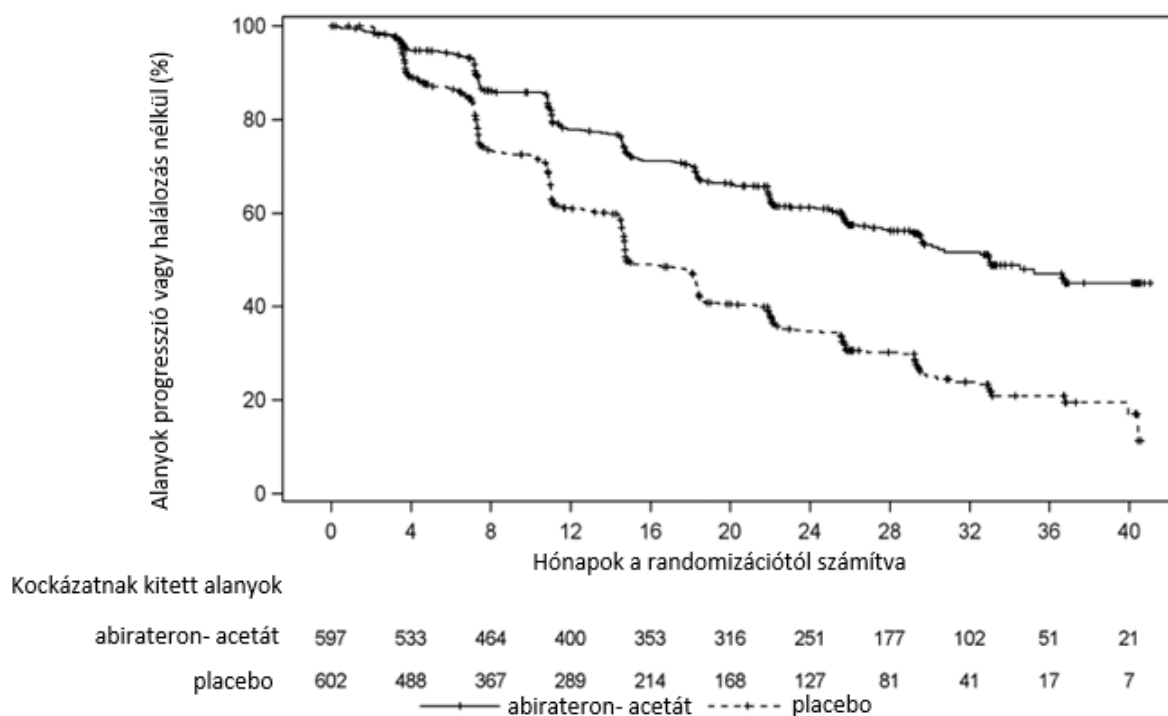
	Abirateron-acetát prednizonnal	
	AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzorált	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Az eseményig eltelt idő (hónap)		
Medián (95%-os CI)	33,02 (29,57–NB)	14,78 (14,69–18,27)
Tartomány	(0,0+ – 41,0+)	(0,0+ – 40,6+)
p-érték <sup>a</sup>	< 0,0001	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

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

<sup>a</sup> a p-érték egy ECOG-teljesítményszám (0/1 vagy 2) és egy visceralis lézió (hiányzik vagy jelen van) szerint rétegzett lograng-próbából származik.

<sup>b</sup> A relatív házárd egy rétegzett arányos házárd modellből származik. 1 alatti relatív házárd az AA-P-nek kedvez.

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



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

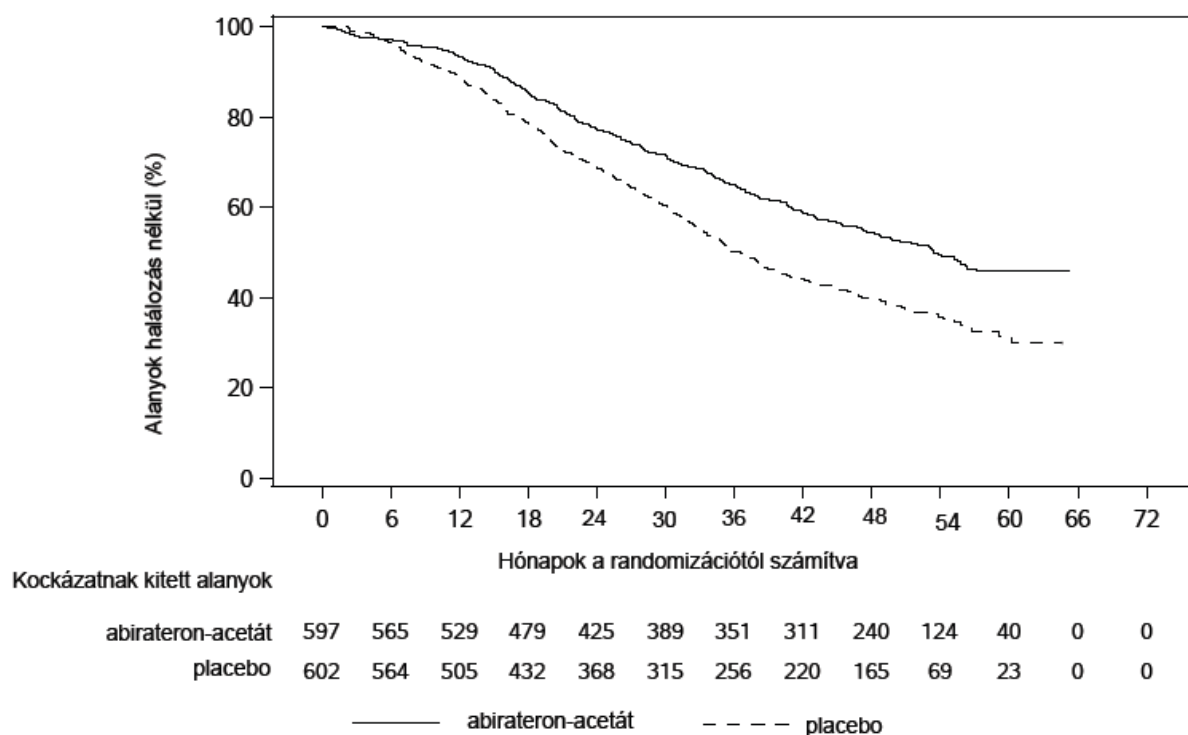
**3. táblázat: A PCR3011-vizsgálatban abirateron-acetáttal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése (beválasztás szerinti analízis)**

Teljes túlélés	Abirateron-acetát prednizonnal (n=597)	placebók (n=602)
Halálozás (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medián túlélés (hónapok)	53,3	36,5
(95%-os CI)	(48,2–NB)	(33,5–40,0)
Relatív házárd (95%-os CI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56–0,78)	

NB= nem becsülhető.

<sup>1</sup> A relatív házárd egy rétegzett arányos házárd modellből származik. Az 1 alatti relatív házárd az abirateron+prednizon előnyét mutatja.

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



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

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

*302-es vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült betegek)*

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

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

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

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

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

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

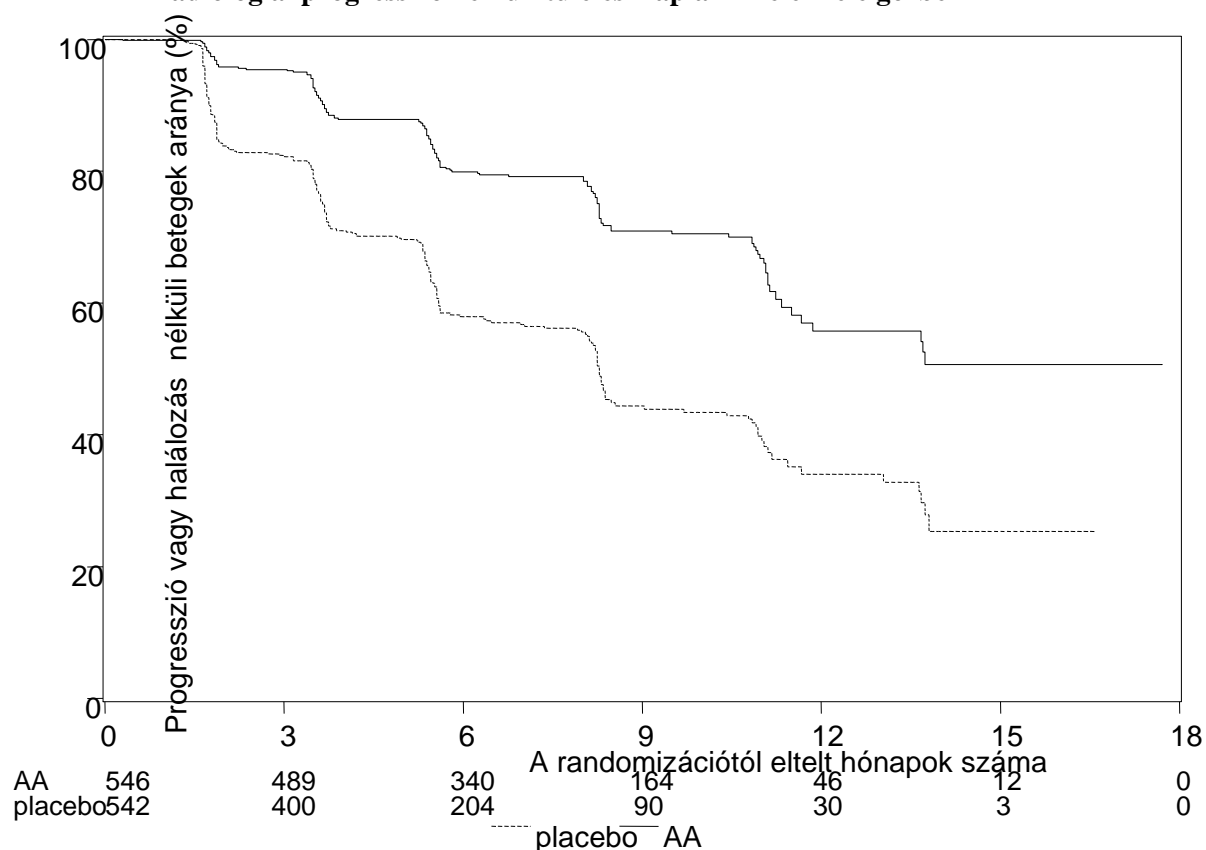
	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
<b>Radiológiai progresszió nélküli túlélés (rPFS)</b>		
Progresszió vagy halál	150 (28%)	251 (46%)
Medián rPFS (hónapok)	nem elért	8,3
(95%-os CI)	(11,66–NB)	(8,12–8,54)
p-érték*	< 0,0001	
Relatív házárd**	0,425 (0,347–0,522)	
(95%-os CI)		

NB: Nem becsült.

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

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

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



AA= abirateron-acetát

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

Hatszázhet (607) beteg progrediált radiológiailag, vagy halt meg: 271 (50%) az abirateron-acetát-csoportban és 366 (62%) a placebo-csoportban. Az abirateron-acetát-kezelés a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázatát 47%-kal csökkentette a placebohoz képest (relatív hazard = 0,530; 95%-os CI: [0,451–0,623],  $p < 0,0001$ ). Az rPFS mediánja 16,5 hónap volt az abirateron-acetát-csoportban és 8,3 hónap a placebo-csoportban.

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

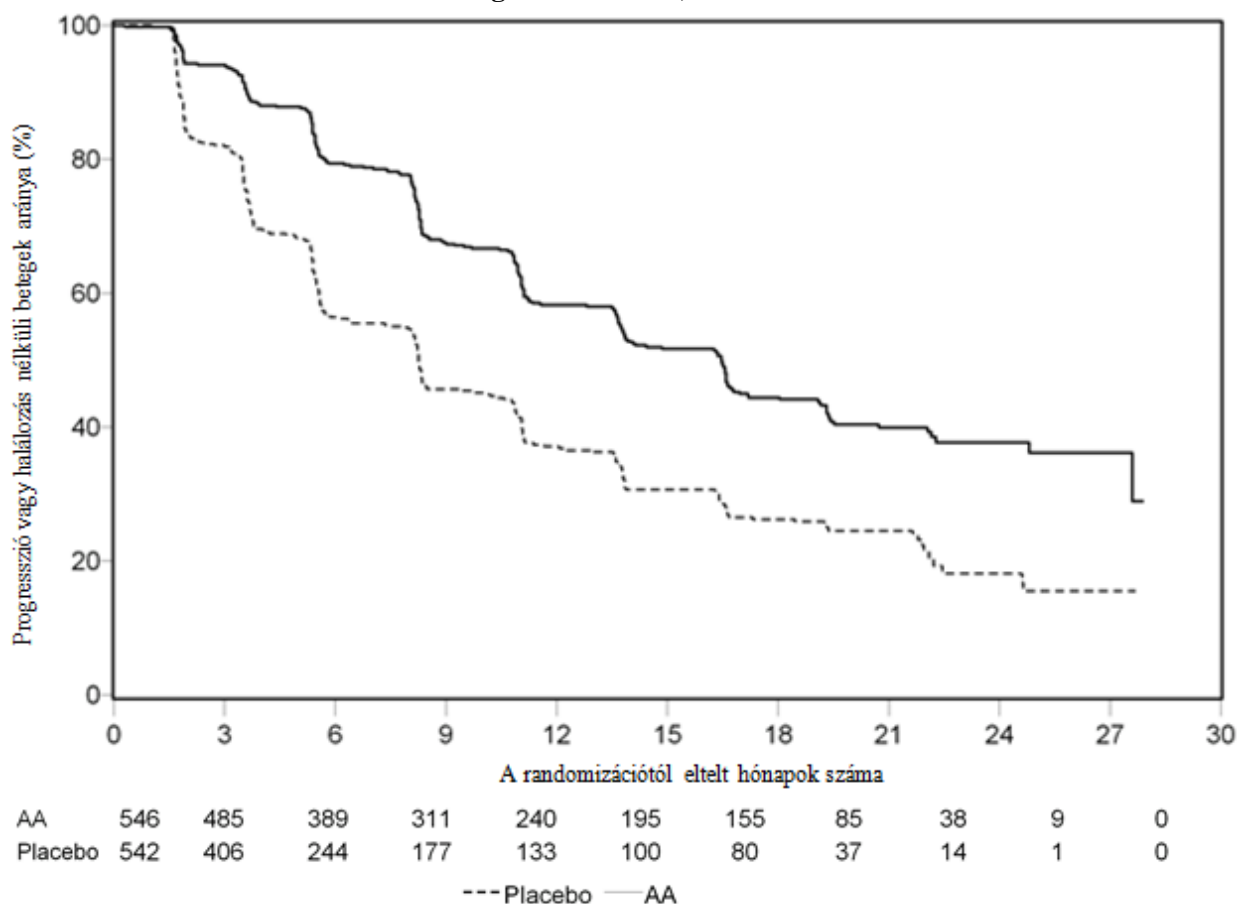
	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
<b>Radiológiai progresszió nélküli túlélés (rPFS)</b>		
Progresszió vagy halál	271 (50%)	336 (62%)
Medián rPFS (hónapok)	16,5	8,3
(95%-os CI)	(13,80–16,79)	(8,05–9,43)
p-érték*	$< 0,0001$	
Relatív hazard**	0,530 (0,451–0,623)	
(95%-os CI)		

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

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



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



AA= abirateron-acetát

Az OS szempontjából tervezett időközi értékelést (interim analízis; IA) 333 halálest bekövetkezése után végezték. A vizsgálatot az észlelt klinikai előnyök mértéke alapján nyílt elrendezésűvé tették és a placebokezelést kapó betegek részére felajánlották az abirateron-acetát-kezelést. A teljes túlélés hosszabb volt az abirateron-acetáttal kezeltéknél, mint a placebóval kezeltéknél, 25%-kal csökkent a halálozás kockázata (relatív házárd = 0,752; 95%-os CI: [0,606–0,934],  $p=0,0097$ ), azonban az OS értéke nem ért be és az időközi eredmények nem érték el a leállítás előre meghatározott statisztikai szignifikancia szintjét (lásd 6. táblázat). A túlélés követése folytatódott ezen időközi értékelés után.

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

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

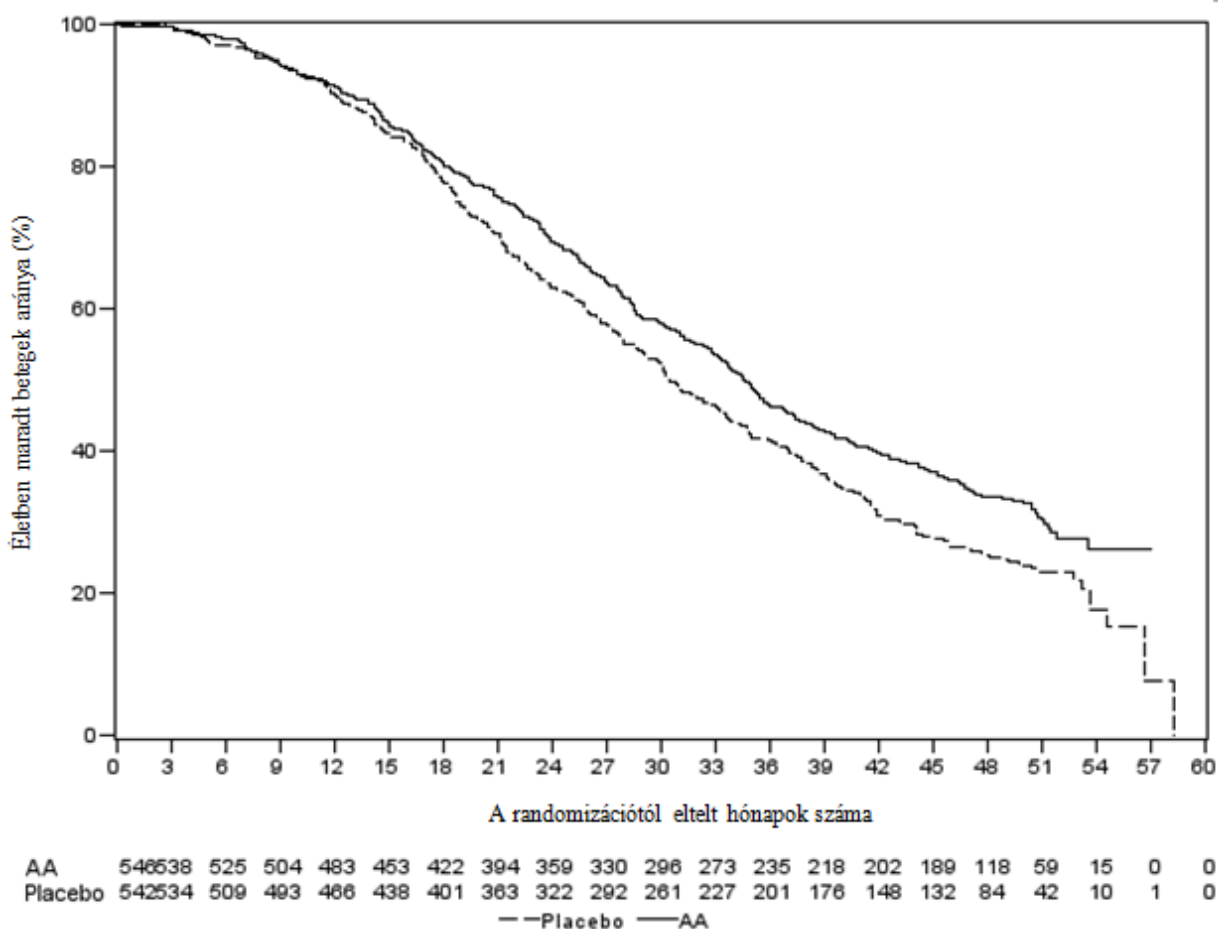
	Abirateron-acetát (n = 546)	Placebo (n = 542)
<b>Túlélés időközi értékelése</b>		
Halál (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	nem elért (NB–NB)	27,2 (25,95–NB)
p-érték*	0,0097	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,752 (0,606–0,934)	
<b>Túlélés végső értékelése</b>		
Halál	354 (65%)	387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

NB: Nem becsült.

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

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

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



AA= abirateron-acetát

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

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

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

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

Az ECOG szerinti teljesítményszűrés  $\geq 1$  ponttal történő romlásáig eltelt idő: Az ECOG szerinti teljesítményszűrés  $\geq 1$  ponttal történő romlásáig eltelt idő mediánja 12,3 hónap volt az abirateron-acetáttal kezeltéknél, és 10,9 hónap a placebóval kezeltéknél (relatív hazard = 0,821; 95%-os CI: [0,714–0,943],  $p=0,0053$ ).

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

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

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

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

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

A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 69 év (tartomány: 39–95) volt. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: kaukázusi: 737 (93,2%), fekete bőrű: 28 (3,5%), ázsiai: 11 (1,4%) és egyéb: 14 (1,8%). A vizsgálatba bevont betegek 11%-ának 2 pont volt az ECOG-teljesítményszűrés pontszáma; 70%-nál igazolták radiológiai vizsgálatokkal a betegség PSA-

emelkedéssel járó vagy anélküli progresszióját; 70% részesült előzetesen egy, 30% pedig két kemoterápiás kezelésben. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek 11%-ának volt májáttéte.

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

**7. táblázat: Teljes túlélés az abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy korábban kasztráción átesett betegeknél**

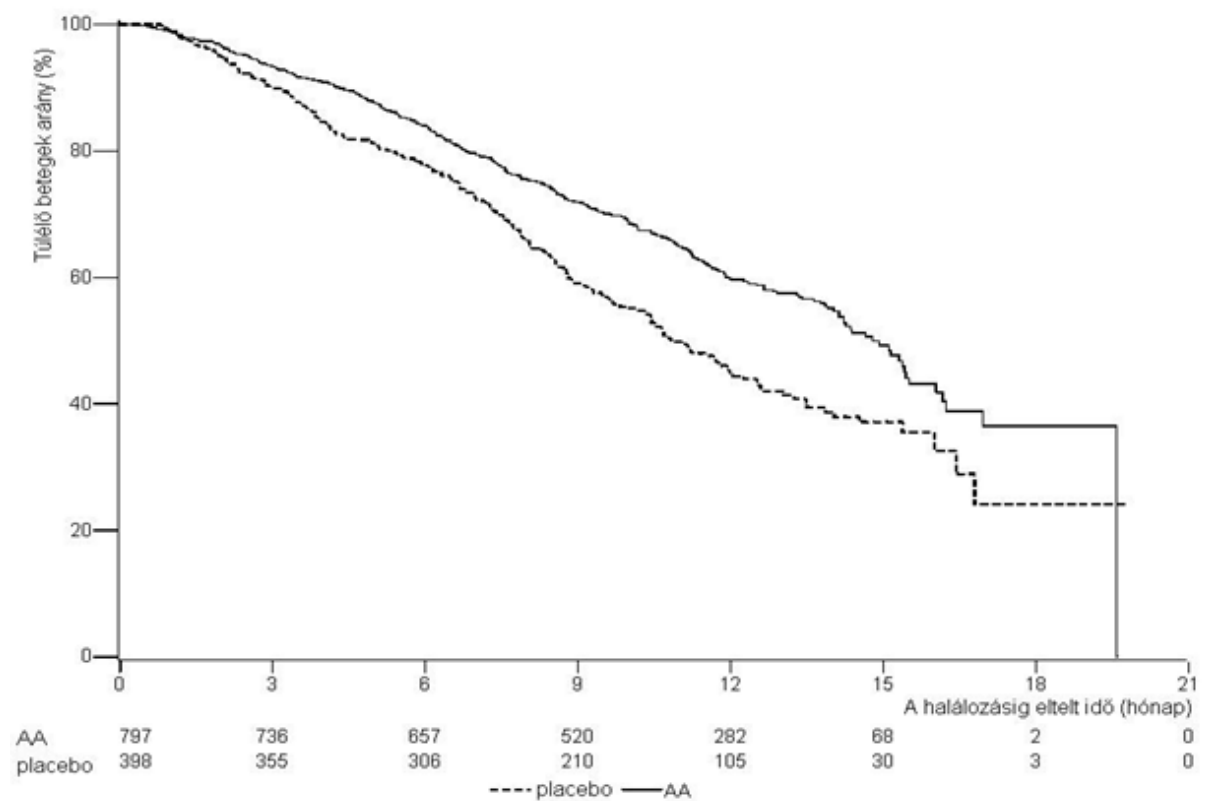
	<b>Abirateron-acetát (n = 797)</b>	<b>Placebo (n = 398)</b>
<b>Elsődleges túlélés elemzés</b>		
Halálozás (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	14,8 (14,1–15,4)	10,9 (10,2–12,0)
p-érték <sup>a</sup>	< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543–0,768)	
<b>Aktualizált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

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

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

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

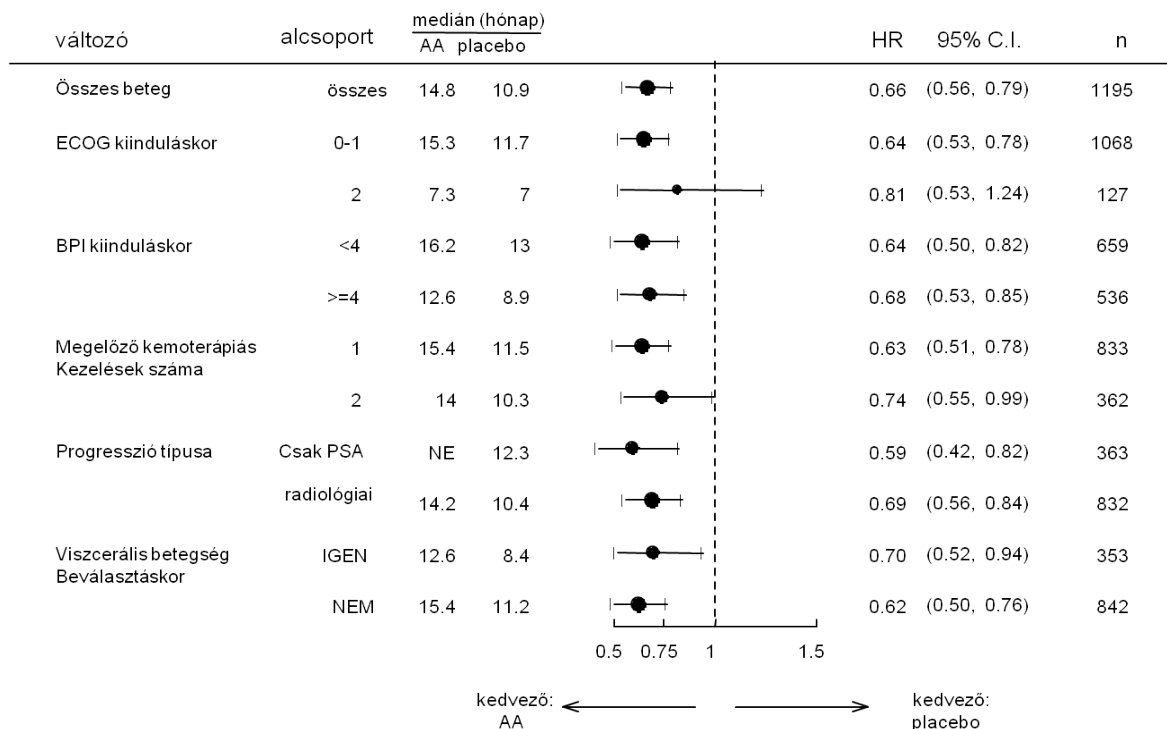
**6. ábra: Az abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy korábban kasztrációval kezelt betegek Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi**



AA= abirateron-acetát

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

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



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

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

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

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

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

### Fájdalom

Az abirateron-acetáttal kezeltéknél a placebocsoporthoz képest statisztikailag szignifikánsan magasabb volt azon betegek aránya, akiknek fájdalma enyhült (44% vs. 27%,  $p=0,0002$ ). A fájdalom enyhítésére reagálnak azt a beteget tekintették, akinél a BPI-SF szerinti legrosszabb fájdalomintenzitás-pontszám az utolsó 24 órában legalább 30%-kal csökkent anélkül, hogy a fájdalomcsillapító-használati pontszám növekedett volna, egymás után két vizsgálat során, amiket négy hét különbséggel végeztek el. A fájdalom csökkenése szempontjából csak azoknak a betegeknél az adatait elemezték, akiknek a kiindulási fájdalompontszáma  $\geq 4$  volt, és rendelkezésre állt legalább egy, a vizsgálat megkezdése után meghatározott fájdalompontszám (N = 512).

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

használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt  $\geq 30\%$ -os emelkedése. A fájdalom progressziójáig eltelt idő 25. percentilise az abirateron-acetáttal kezelt csoportjában 7,4 hónap, míg a placebokezelést kapó betegeknél 4,7 hónap volt.

#### A csontrendszert érintő események

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

#### Gyermekek és serdülők

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

#### Felszívódás

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

Az abirateron-acetát étkezés közben történő alkalmazása az éhomi bevételhez képest az abirateron átlagos szisztémás expozíciójának akár 10-szeres (AUC) és akár 17-szeres ( $C_{max}$ ) emelkedését eredményezi, az étel zsírtartalmától függően. Mivel az étkezések tartalma és összetétele általában változó, az abirateron-acetát étkezés közbeni bevétele egymástól nagyon eltérő expozíciókat eredményezhet. Emiatt az abirateron-acetátot tilos étkezés közben bevenni. Legalább egy órával étkezés előtt vagy legalább két órával étkezés után vehető be. A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni (lásd 4.2 pont).

#### Eloszlás

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

#### Biotranszformáció

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

#### Elimináció

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

### Vesekárosodás

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

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

### Májkárosodás

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

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

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

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

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

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

A reproduktív szervekben bekövetkezett elváltozásoktól eltekintve a hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogénitási – vizsgálatokból



származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az abirateron-acetát egy transzgenikus (Tg.rasH2) egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban nem volt karcinogén. Egy patkányokkal végzett 24 hónapos karcinogenitási vizsgálatban az abirateron-acetát növelte a herékben az intersticiális sejt neoplasiák előfordulási gyakoriságát. Erről az eredményről úgy gondolják, hogy összefügg az abirateron-acetát farmakológiai hatásával, és specifikus a patkányokra. Az abirateron-acetát nőstény patkányoknál nem volt karcinogén.

#### Környezeti kockázatértékelés

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

laktóz-monohidrát  
mikrokristályos cellulóz (E460)  
kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
povidon (E1201)  
nátrium-lauril-szulfát  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
magnézium-sztearát (E572)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Kerek, fehér, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 120 tablettát tartalmazó tartály.  
Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

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

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1512/001

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. április 26

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Accord 500 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

253,2 mg laktóz-monohidrátot és 12 mg nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ovális formájú, lila, körülbelül 19 mm hosszú és 11 mm széles filmtabletta, egyik oldalán „A 7 TN”, másik oldalán „500” mélynyomású jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Abiraterone Accord prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert megfelelő egészségügyi szakembernek kell rendelnie.

#### Adagolás

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

#### *A prednizon vagy prednizolon adagolása*

A metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarák esetén az Abiraterone Accord-ot napi 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

A metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarák esetén az Abiraterone Accord-ot napi 10 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

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

### *Javasolt monitorozás*

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

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

Az abirateron-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni azoknál a betegeknél, akiknél  $\geq 3$ -as súlyossági fokú toxicitás fejlődik ki, beleértve a hipertenziót, oedemát és más, nem mineralokortikoid toxicitást. Az abirateron-acetát-kezelés nem kezdhető újra, amíg a toxicitás tünetei 1-es súlyossági fokúra nem enyhülnek vagy a kiindulási értékre vissza nem állnak. Az Abiraterone Accord, a prednizon vagy a prednizolon napi adagjának kihagyása esetén a kezelést a következő napon, a szokásos napi adaggal kell folytatni.

### *Hepatotoxicitás*

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

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

### *Vesekárosodás*

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

### *Májkárosodás*

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

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

### *Gyermekek és serdülők*

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

### Az alkalmazás módja

Az Abiraterone Accord szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettát étkezés előtt legalább egy órával vagy étkezés után legalább két órával kell bevenni. A tablettát vízzel, egészben kell lenyelni.

### 4.3 Ellenjavallatok

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

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Mineralokortikoid-túlsúly okozta hypertensio, hypokalaemia, folyadékretenció és szívelégtelenség

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

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

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

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

#### Hepatotoxicitás és májkárosodás

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

májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a beteg kiindulási értékeire, és akkor is csak csökkentett adaggal (lásd 4.2 pont).

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

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

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

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

#### Kortikoszteroid-megvonás és a stresszhelyzetek kezelése

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

Prednizzal vagy prednizonnal kezelt, szokatlan stressznek kitett betegeknek nagyobb kortikoszteroid-adagra lehet szükség a stresszhelyzet megelőzően, az alatt és azt követően.

#### Csontsűrűség

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

#### Korábban alkalmazott ketokonazol

Alacsonyabb válaszarány várható olyan betegeknek, akiket a prosztaták miatt előzőleg ketokonazzal kezeltek.

#### Hyperglykaemia

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

#### Hypoglykaemia

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

#### Kemoterápiával történő együttes alkalmazás

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

#### Lehetséges kockázatok

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

#### A vázizomzatra gyakorolt hatások

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

#### Gyógyszerkölsönhatások

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

#### Abirateron és prednizon/prednizolon kombinációja Ra-223-mal

Amint azt a klinikai vizsgálatokban megfigyelték, a tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató prosztatarákos betegeknél a törések fokozott kockázata és az emelkedett mortalitási tendencia miatt az abirateron-acetát és prednizon/prednizolon kombinációs kezelés Ra-223-mal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az abirateron-acetát és prednizon/prednizolon kombináció utolsó adagja után legalább 5 napig nem javasolt megkezdeni a következő, Ra-223-mal történő kezelést.

#### Ismert hatású segédanyag(ok)

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

Ez a gyógyszer 24 mg nátriumot tartalmaz adagonként (két tablettát), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,04%-ának felnőtteknél.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Az étel hatása az abirateron-acetátra

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

#### Gyógyszerkölsönhatások

##### *Egyéb gyógyszerek abirateron-expozícióra kifejtett hatásai*

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

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

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

##### *Egyéb gyógyszerek expozíciójára kifejtett hatás*

Az abirateron-acetát gátolja a máj CYP2D6 és CYP2C8 gyógyszermetabolizáló enzimeit. Az abirateron-acetátnak (és prednizonnak) az egyszeri adagban adott CYP2D6-szubsztrát dextrometorfánra gyakorolt hatásának megállapítására elvégzett vizsgálatban a dextrometorfán szisztémás expozíciója (AUC) megközelítőleg 2,9-szeresére emelkedett. A dextrometorfán aktív metabolitjának, a dextrorfánnak az AUC<sub>24</sub>-értéke megközelítőleg 33%-kal emelkedett.

Körültekintéssel kell eljárni, amikor az abirateront a CYP2D6 enzimrendszer által aktiválódó vagy metabolizálódó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, különös tekintettel az alacsony terápiás

indexű gyógyszerekre. A CYP2D6 enzimrendszer által metabolizálódó, alacsony terápiás indexű gyógyszerek adagjának csökkentése megfontolandó. A CYP2D6 enzimrendszer által metabolizálódó gyógyszerek például: metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaxin, haloperidol, riszperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxikodon és tramadol (az utóbbi három gyógyszernél a CYP2D6 közreműködésével alakul ki az analgetikus hatással rendelkező aktív metabolit).

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

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

#### *Alkalmazása a QT-távolságot ismertén megnyújtó gyógyszerekkel*

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

#### *Alkalmazása spironolaktonnal*

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

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes korú nők

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

### Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

### Terhesség

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

### Szoptatás

Az abirateron-acetát nők kezelésére nem alkalmazható.

### Termékenység

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



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

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

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

##### Mellékhatások táblázatos felsorolása

Előrehaladott, metasztatizáló prosztatarákban szenvedő, korábban LHRH-analóggal vagy kasztrációval kezelt betegek klinikai vizsgálataiban az abirateron-acetátot naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták kis dózisu prednizonnal vagy prednizolonnal (napi 5 vagy 10 mg, az indikációtól függően).

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

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

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

<b>Szervrendszeri kategóriák</b>	<b>Mellékhatás és gyakoriság</b>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	nagyon gyakori: húgyúti fertőzés gyakori: sepsis
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	nem ismert: anaphylaxiás reakciók
<b>Endokrin betegségek és tünetek</b>	nem gyakori: mellékvese-elégtelenség
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	nagyon gyakori: hypokalaemia gyakori: hypertriglyceridaemia
<b>Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek</b>	gyakori: szívelégtelenség*, angina pectoris, pitvarfibrilláció, tachycardia nem gyakori: egyéb arrhythmiaiák nem ismert: myocardialis infarctus, QT-megnyúlás (lásd 4.4 és 4.5 pont)

<b>Érbetegségek és tünetek</b>	nagyon gyakori: hipertensio
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	ritka: allergiás alveolitis <sup>a</sup>
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	nagyon gyakori: diarrhoea gyakori: dyspepsia
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	nagyon gyakori: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint <sup>b</sup> ritka: fulmináns hepatitis, akut májelégtelenség
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	gyakori: bőrkiütés
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	nem gyakori: myopathia, rhabdomyolysis
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	gyakori: haematuria
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	nagyon gyakori: perifériás oedema
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>	gyakori: törések**

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

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

<sup>a</sup> A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó spontán bejelentések.

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

Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél a következő CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú mellékhatások fordultak elő: hypokalaemia 5%; húgyúti fertőzés 2%, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint 4%, hipertensio 6%, törések 2%; perifériás oedema, szívelégtelenség és pitvarfibrilláció 1-1%. A CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú hypertriglyceridaemia és angina pectoris a betegek < 1%-ánál alakult ki. A CTCAE (4. verzió) szerinti 4-es súlyossági fokú húgyúti fertőzés, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, hypokalaemia, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és törés a betegek < 1%-ánál fordult elő.

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

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

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Szív- és érrendszeri reakciók*

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

### *Hepatotoxicitás*

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

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

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### Hatásmechanizmus

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

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

#### Farmakodinámiás hatások

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

naponta kétszer 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban. A kontrollcsoportban lévő betegek placebót és kis dózisban, naponta kétszer 5 mg prednizont vagy prednizolont kaptak.

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

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

### **3011-es vizsgálat (újjonnan diagnosztizált, magas kockázatú mHSPC-ben szenvedő betegek)**

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

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

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

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

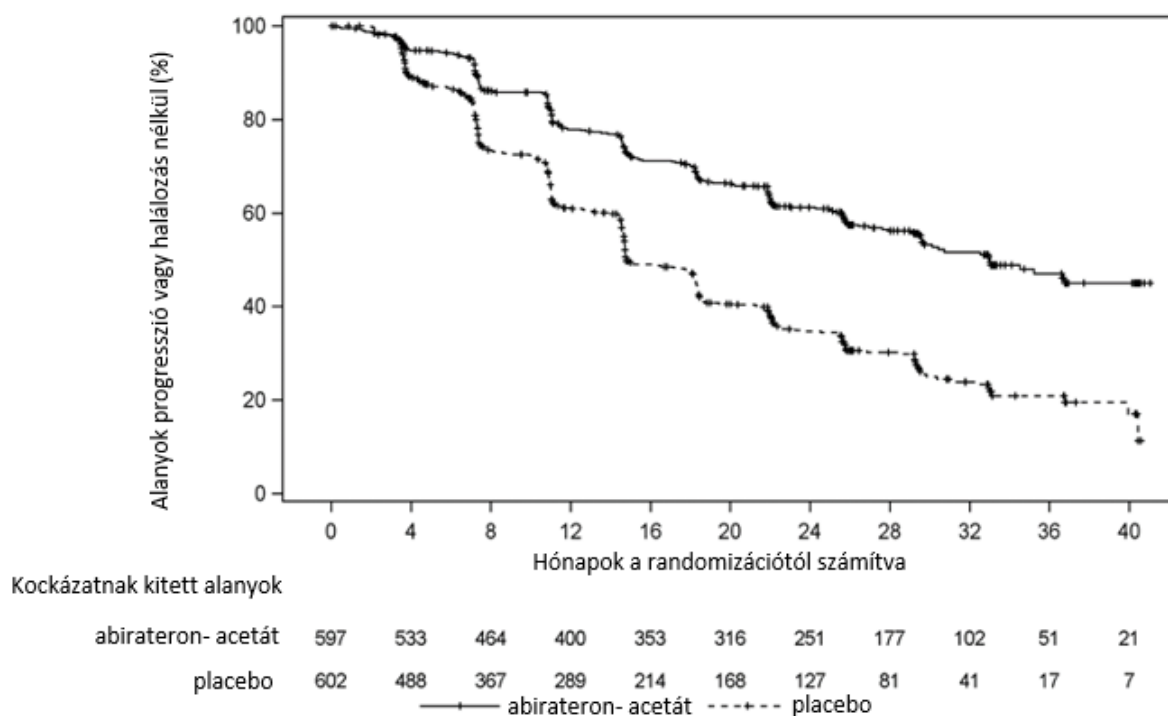
	Abirateron-acetát prednizonnal	
	AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzorált	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Az eseményig eltelt idő (hónap)		
Medián (95%-os CI)	33,02 (29,57–NB)	14,78 (14,69–18,27)
Tartomány	(0,0+ – 41,0+)	(0,0+ – 40,6+)
p-érték <sup>a</sup>	< 0,0001	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

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

<sup>a</sup> a p-érték egy ECOG-teljesítményszám (0/1 vagy 2) és egy visceralis lézió (hiányzik vagy jelen van) szerint rétegzett lograng-próbából származik.

<sup>b</sup> A relatív házárd egy rétegzett arányos házárd modellből származik. 1 alatti relatív házárd az AA-P-nek kedvez.

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



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

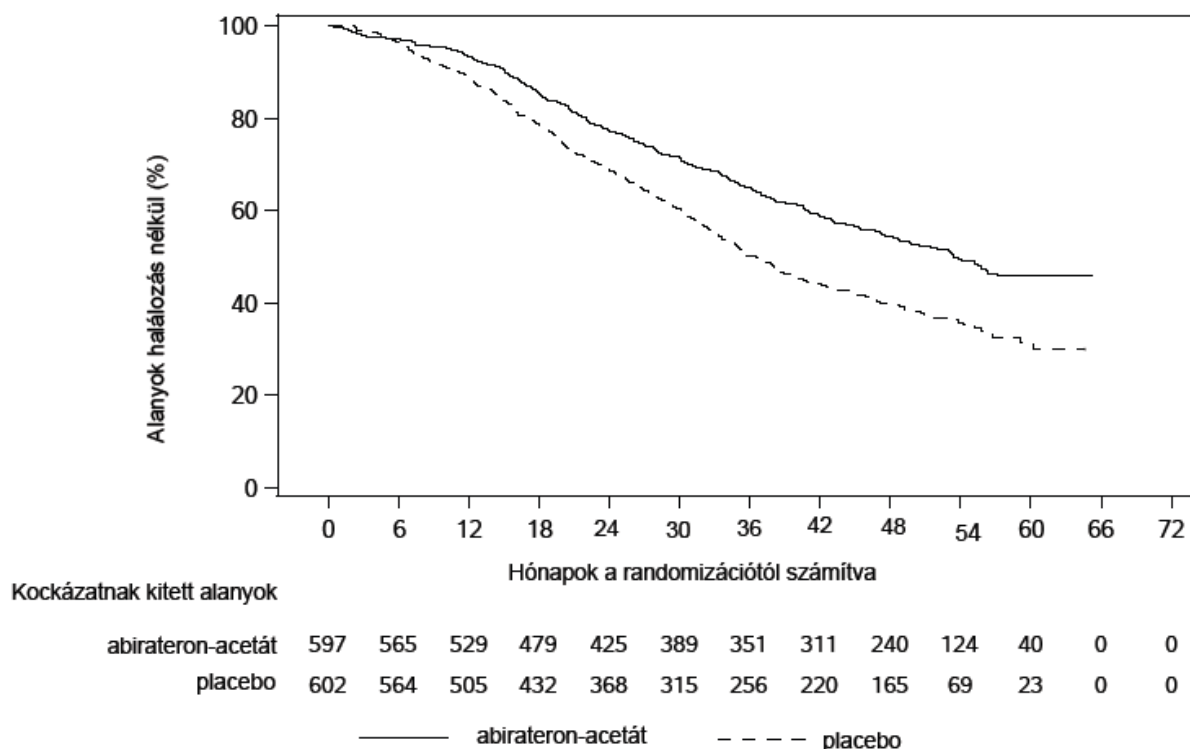
**3. táblázat: A PCR3011-vizsgálatban abirateron-acetáttal vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése (beválasztás szerinti analízis)**

Teljes túlélés	Abirateron-acetát prednizonnal (n=597)	placebo (n=602)
Halálozás (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	53,3 (48,2–NB)	36,5 (33,5, –40,0)
Relatív házárd (95%-os CI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56–0,78)	

NB = nem becsülhető.

<sup>1</sup> A relatív házárd egy rétegzett arányos házárd modellből származik. Az 1 alatti relatív házárd az abirateron+prednizon előnyét mutatja.

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



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

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

### 302-es vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült betegek)

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

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

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

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

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

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

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

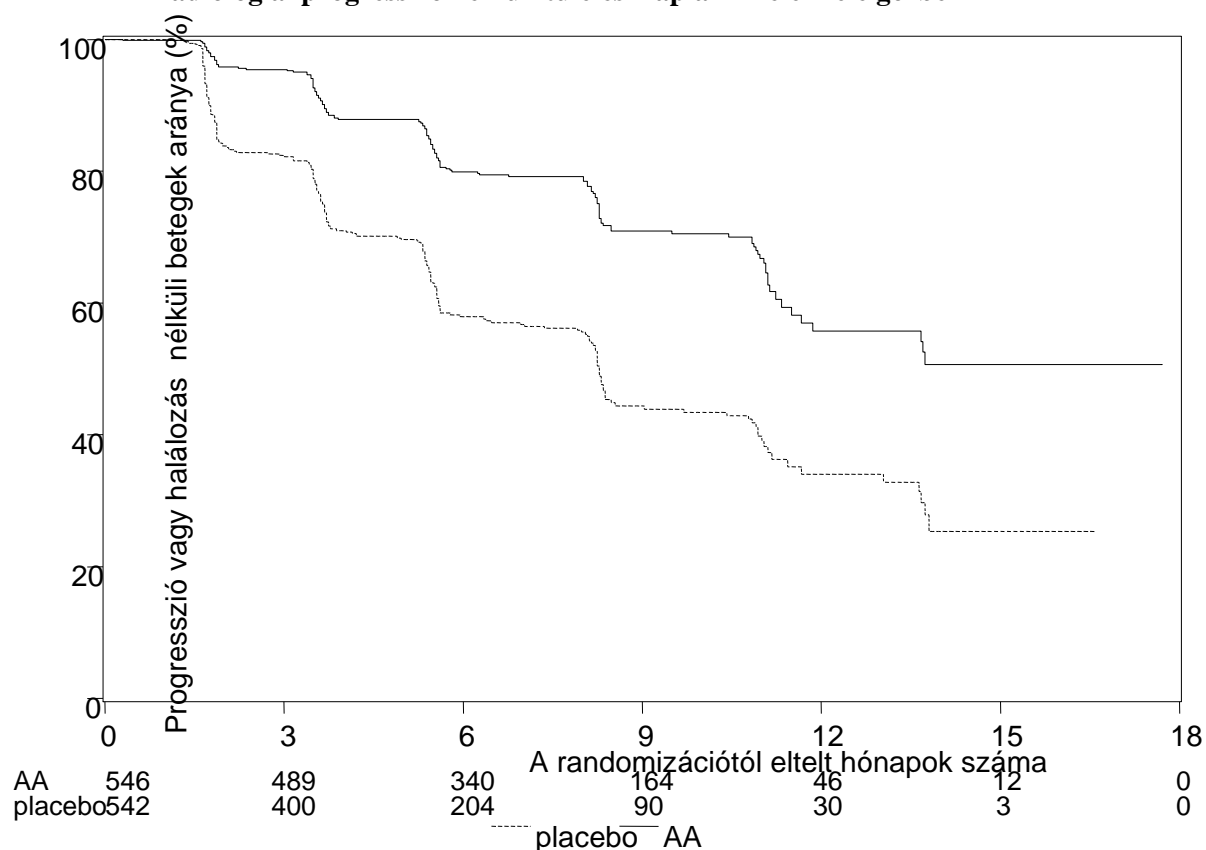
NB = Nem becsült.

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

\*\* Az 1 alatti relatív házárd az abirateron előnyét jelenti.



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



AA = abirateron-acetát

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

Hatszázhet (607) beteg progrediált radiológiailag vagy halt meg: 271 (50%) az abirateron-acetát-csoportban és 366 (62%) a placebo-csoportban. Az abirateron-acetát-kezelés a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázatát 47%-kal csökkentette a placebohoz képest (relatív hazard = 0,530; 95%-os CI: [0,451–0,623],  $p < 0,0001$ ). Az rPFS mediánja 16,5 hónap volt az abirateron-acetát-csoportban és 8,3 hónap a placebo-csoportban.

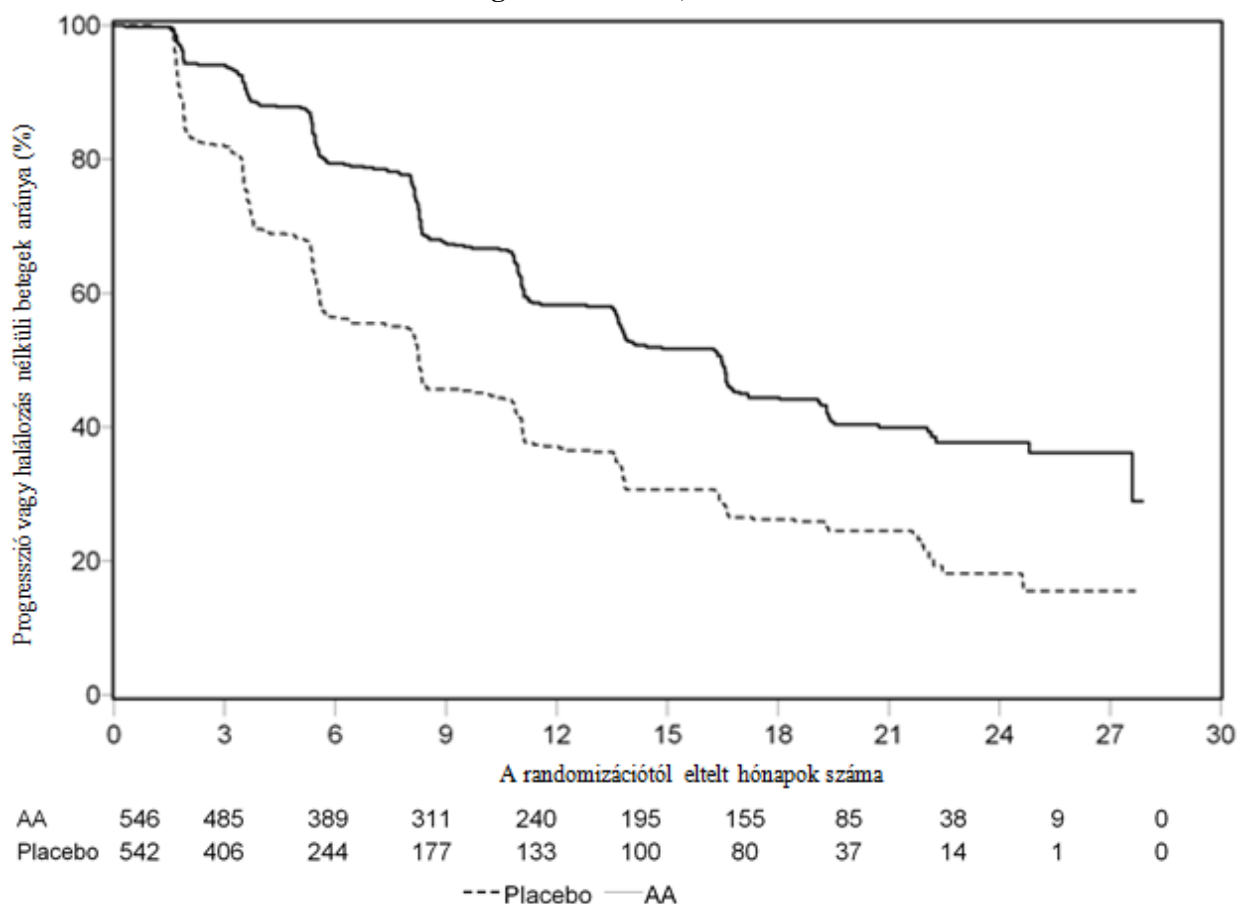
**5. táblázat: 302-es vizsgálat: A radiológiai progresszió nélküli túlélés abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy korábban kasztráción átesett betegeknél (az OS második időközi értékelésekor – vizsgálati áttekintés)**

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

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

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

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



AA = abirateron-acetát

Az OS szempontjából tervezett időközi értékelést (interim analízis; IA) 333 halálest bekövetkezése után végezték. A vizsgálatot az észlelt klinikai előnyök mértéke alapján nyílt elrendezésűvé tették és a placebokezelést kapó betegek részére felajánlották az abirateron-acetát-kezelést. A teljes túlélés hosszabb volt az abirateron-acetáttal kezelteknél, mint a placebóval kezelteknél, 25%-kal csökkent a halálozás kockázata (relatív házárd = 0,752; 95%-os CI: [0,606–0,934],  $p=0,0097$ ), azonban az OS értéke nem ért be és az időközi eredmények nem érték el a leállítás előre meghatározott statisztikai szignifikancia szintjét (lásd 6. táblázat). A túlélés követése folytatódott ezen időközi értékelés után.

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

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

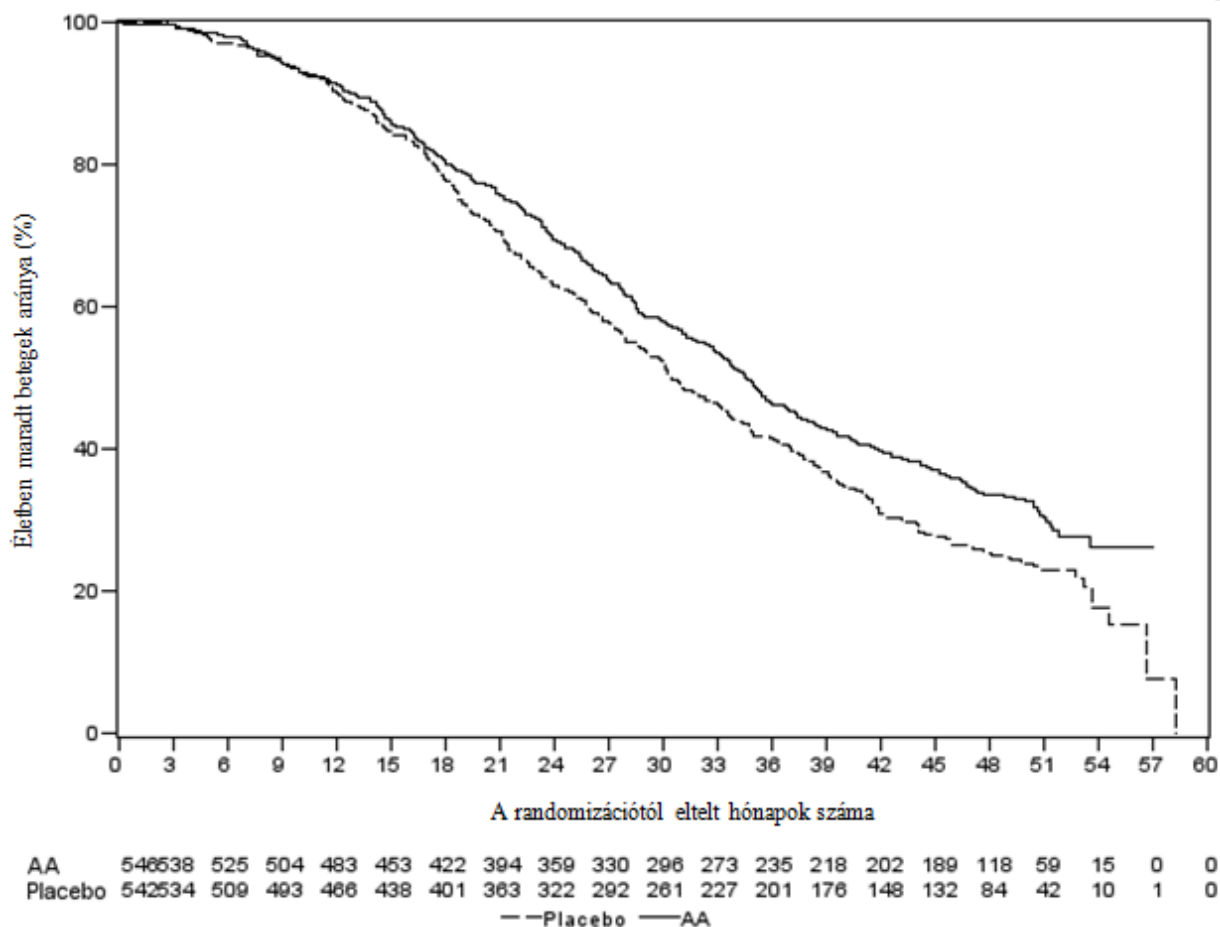
	<b>Abirateron-acetát (n = 546)</b>	<b>Placebo (n = 542)</b>
<b>Túlélés időközi értékelése</b>		
Halál (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	nem elért (NB–NB)	27,2 (25,95–NB)
p-érték*	0,0097	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,752 (0,606–0,934)	
<b>Túlélés végső értékelése</b>		
Halál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

NB = Nem becsült.

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

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

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



AA = abirateron-acetát

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

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

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

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

Az ECOG szerinti teljesítményszűrés  $\geq 1$  ponttal történő romlásáig eltelt idő: Az ECOG szerinti teljesítményszűrés  $\geq 1$  ponttal történő romlásáig eltelt idő mediánja 12,3 hónap volt az abirateron-acetáttal kezeltéknél, és 10,9 hónap a placebóval kezeltéknél (relatív hazárd = 0,821; 95%-os CI: [0,714–0,943],  $p=0,0053$ ).

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

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

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

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

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

A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 69 év (tartomány: 39–95) volt. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek rassz szerinti megoszlása a következő volt: kaukázusi: 737 (93,2%), fekete bőrű: 28 (3,5%), ázsiai: 11 (1,4%) és egyéb: 14 (1,8%). A vizsgálatba bevont betegek 11%-ának 2 pont volt az ECOG-teljesítményszűrés pontszáma; 70%-nál igazolták radiológiai vizsgálatokkal a betegség PSA-

emelkedéssel járó vagy anélküli progresszióját; 70% részesült előzetesen egy, 30% pedig két kemoterápiás kezelésben. Az abirateron-acetáttal kezelt betegek 11%-ának volt májáttéte.

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

**7. táblázat: Teljes túlélés az abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy korábban kasztráción átesett betegeknél**

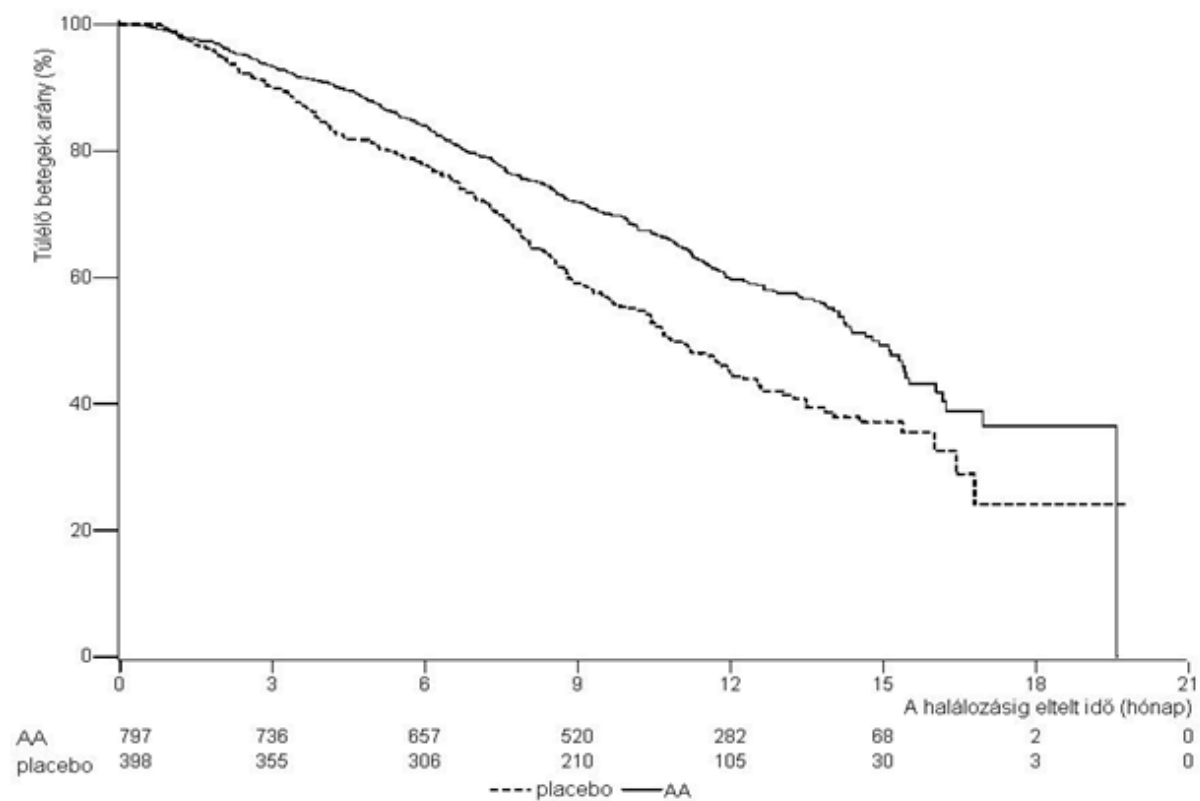
	<b>Abirateron-acetát (n = 797)</b>	<b>Placebo (n = 398)</b>
<b>Elsődleges túlélés elemzés</b>		
Halálozás (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	14,8 (14,1; –15,4)	10,9 (10,2–12,0)
p-érték <sup>a</sup>	< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543–0,768)	
<b>Aktualizált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

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

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

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

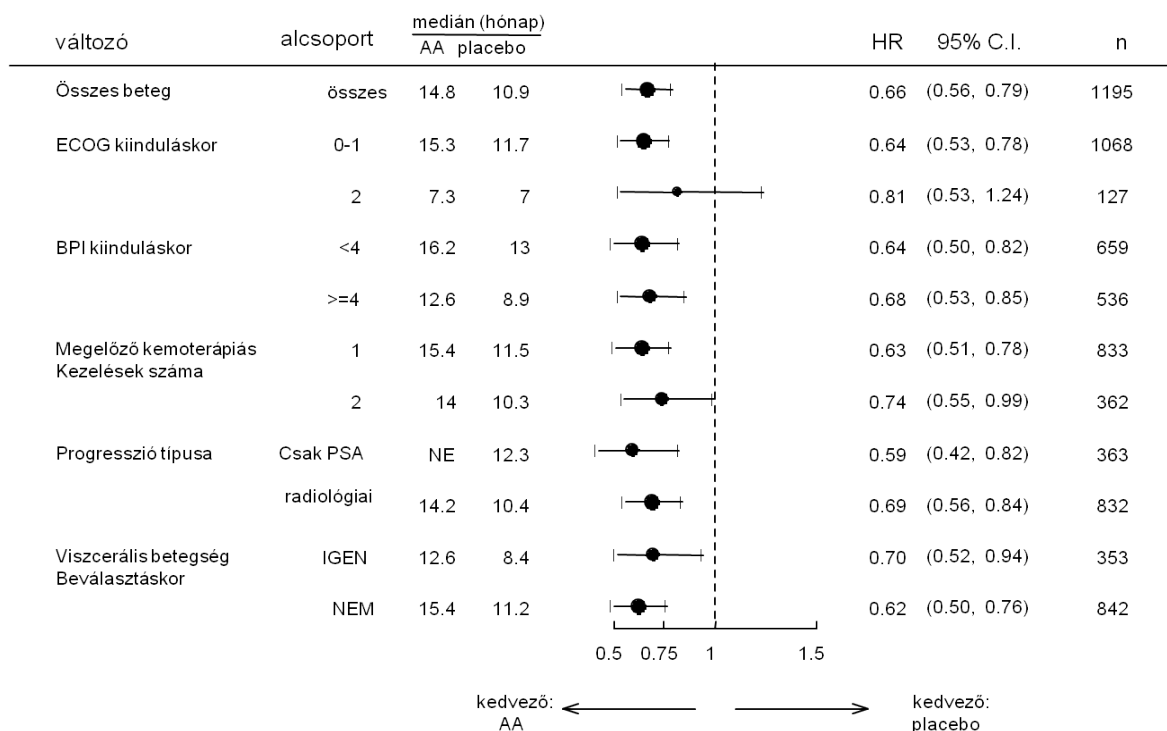
**6. ábra:** Az abirateron-acetát vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy korábban kasztrációval kezelt betegek Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi



AA = abirateron-acetát

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

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



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

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

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

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

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

### Fájdalom

Az abirateron-acetáttal kezeltéknél a placebocsoporthoz képest statisztikailag szignifikánsan magasabb volt azon betegek aránya, akiknek fájdalma enyhült ( $44\%$  vs.  $27\%$ ,  $p=0,0002$ ). A fájdalom enyhítésére reagálnak azt a beteget tekintették, akinél a BPI-SF szerinti legrosszabb fájdalomintenzitás-pontszám az utolsó 24 órában legalább  $30\%$ -kal csökkent anélkül, hogy a fájdalomcsillapító-használati pontszám növekedett volna, egymás után két vizsgálat során, amiket négy hét különbséggel végeztek el. A fájdalom csökkenése szempontjából csak azoknak a betegeknél az adatait elemezték, akiknek a kiindulási fájdalompontszáma  $\geq 4$  volt, és rendelkezésre állt legalább egy, a vizsgálat megkezdése után meghatározott fájdalompontszám ( $N = 512$ ).

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

használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt  $\geq 30\%$ -os emelkedése. A fájdalom progressziójáig eltelt idő 25. percentilise az abirateron-acetáttal kezelt csoportjában 7,4 hónap, míg a placebokezelést kapó betegeknél 4,7 hónap volt.

#### A csontrendszert érintő események

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

#### Gyermekek és serdülők

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

#### Felszívódás

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

Az abirateron-acetát étkezés közben történő alkalmazása az éhomi bevételhez képest az abirateron átlagos szisztémás expozíciójának akár 10-szeres (AUC) és akár 17-szeres ( $C_{max}$ ) emelkedését eredményezi, az étel zsírtartalmától függően. Mivel az étkezések tartalma és összetétele általában változó, az abirateron étkezés közbeni bevétele egymástól nagyon eltérő expozíciókat eredményezhet. Emiatt az abirateron-acetátot tilos étkezés közben bevenni. Legalább egy órával étkezés előtt vagy legalább két órával étkezés után vehető be. A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni (lásd 4.2 pont).

#### Eloszlás

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

#### Biotranszformáció

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

#### Elimináció

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

#### Vesekárosodás

Az abirateron-acetát farmakokinetikáját tartós művesekezelést kapó, végstádiumú vesebetegségben szenvedők és normális veseműködésű, megfelelően kontrollált alanyok között hasonlították össze.



Egyszeri, szájon át adott 1000 mg-os dózis alkalmazását követően a szisztémás abirateron-acetát-expozíció nem volt magasabb a dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél. Vesekárosodásban szenvedő betegeknel történő alkalmazás (beleértve a súlyos vesekárosodást is) esetén nem szükséges a dózis csökkentése (lásd 4.2 pont). Azonban nincsen klinikai tapasztalat prosztatarákban és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekkel. Ilyen betegeknel fokozott körültekintéssel kell eljárni.

#### Májkárosodás

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

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

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

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

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

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

A reproduktív szervekben bekövetkezett elváltozásoktól eltekintve a hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogénitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az abirateron-acetát egy transzgénikus (Tg.rasH2) egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban nem volt karcinogén. Egy patkányokkal végzett 24 hónapos

karcinogenitási vizsgálatban az abirateron-acetát növelte a herékben az intersticiális sejt neoplasiák előfordulási gyakoriságát. Erről az eredményről úgy gondolják, hogy összefügg az abirateron-acetát farmakológiai hatásával, és specifikus a patkányokra. Az abirateron-acetát nőstény patkányoknál nem volt karcinogén.

### Környezeti kockázatértékelés

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

laktóz-monohidrát  
mikrokristályos cellulóz (E460)  
kroszkarmellóz-nátrium (E468)  
hipromellóz  
nátrium-lauril-szulfát  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
magnézium-sztearát (E572)

#### Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)  
titán-dioxid (E171)  
makrogol (E1521)  
talkum (E553 b)  
vörös vas-oxid (E172)  
fekete vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Adagonként perforált, 56 × 1, 60 × 1 és/vagy 112 × 1 filmtablettát tartalmazó PVC/PVdC-alumínium buborékcsomagolás dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

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

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1512/002  
EU/1/20/1512/003  
EU/1/20/1512/004

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. április 26

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

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

Synthon Hispania S.L.  
Castelló 1  
Polígono Las Salinas  
08830 Sant Boi de Llobregat  
Spanyolország

Synthon B.V.  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Hollandia

Wessling Hungary Kft  
Anonymus u. 6, Budapest,  
1045, Magyarország

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanyolország

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Málta

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, 250 mg**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Accord 250 mg tabletta  
abirateron-acetát

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg abirateron-acetátot tartalmaz tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

120 db tabletta

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

Az Abiraterone Accord-ot étkezés előtt legalább egy órával vagy étkezés után legalább két órával vegye be!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes vagy fogamzóképes nők nem foghatják a kezükbe az Abiraterone Accord-ot kesztyű nélkül.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A maradék gyógyszer megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1512/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Abiraterone Accord 250 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY CÍMKÉJE, 250 mg

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Accord 250 mg tabletta  
abirateron-acetát

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg abirateron-acetátot tartalmaz tablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

120 db tabletta

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

Az Abiraterone Accord-ot étkezés előtt legalább egy órával vagy étkezés után legalább két órával vegye be!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes vagy fogamzóképes nők nem foghatják a kezükbe az Abiraterone Accord-ot kesztyű nélkül.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A maradék gyógyszer megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1512/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**DOBOZ, 500 mg**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abiraterone Accord 500 mg filmtabletta  
abirateron-acetát

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz.  
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

56 × 1 db filmtabletta  
60 × 1 db filmtabletta  
112 × 1 db filmtabletta

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

Az Abiraterone Accord-ot étkezés előtt legalább egy órával vagy étkezés után legalább két órával vegye be!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes vagy fogamzóképes nők nem foghatják a kezükbe az Abiraterone Accord-ot kesztyű nélkül.

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A maradék gyógyszer megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
08039 Barcelona,  
Spanyolország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1512/002  
EU/1/20/1512/003  
EU/1/20/1512/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Abiraterone Accord 500 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS 500 mg**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Abiraterone Accord 500 mg tableta  
abirateron-acetát

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Abiraterone Accord 250 mg tabletta abirateron-acetát

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

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Abiraterone Accord 250 mg tabletta (a továbbiakban Abiraterone Accord) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Abiraterone Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Abiraterone Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Abiraterone Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Abiraterone Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

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

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

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

#### **2. Tudnivalók az Abiraterone Accord szedése előtt**

##### **Ne szedje az Abiraterone Accord-ot:**

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

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

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Vérvizsgálatok**

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

## **Gyermekek és serdülők**

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

## **Egyéb gyógyszerek és az Abiraterone Accord**

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

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

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

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

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

#### **Az Abiraterone Accord egyidejű bevétele étellel**

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

#### **Terhesség és szoptatás**

##### **Az Abiraterone Accord-ot nők nem alkalmazhatják.**

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

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

#### **Az Abiraterone Accord laktózt és nátriumot tartalmaz**

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

### **3. Hogyan kell szedni az Abiraterone Accord-ot?**

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

#### **Mennyit kell bevenni**

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 1000 mg (négy tablettát).

#### **A gyógyszer bevitelével kapcsolatos tudnivalók**

- Szájon át vegye be ezt a gyógyszert.
- **Ne étkezés közben vegye be az Abiraterone Accord-ot.**
- **Az Abiraterone Accord-ot étkezés előtt legalább egy órával vagy étkezés után legalább két órával vegye be!** (Lásd 2. pont „Az Abiraterone Accord egyidejű bevétele étellel”)
- A tablettát vízzel, egészben nyelje le.
- Ne törje szét a tablettát.
- Az Abiraterone Accord-ot egy prednizon vagy prednizolon nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszerrel kell bevennie. A prednizont vagy a prednizolont a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje.

- Az Abiraterone Accord-kezelés ideje alatt a prednizont vagy prednizolont minden nap szednie kell.
- Amennyiben sürgősségi orvosi ellátásra van szüksége, előfordulhat, hogy a prednizon vagy prednizolon adagját módosítani kell. Kezelőorvosa el fogja mondani, ha a prednizon vagy prednizolon adagját változtatni kell. Ne hagyja abba a prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa ezt mondja Önnek.

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

#### **Ha az előírtnál több Abiraterone Accord-ot vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni az Abiraterone Accord-ot**

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

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Abiraterone Accord szedését**

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

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

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

#### **Egyéb mellékhatások:**

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

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

##### **Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

##### **Nem gyakori** (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

##### **Ritka** (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

tüdőirritáció (allergiás alveolitiznek is nevezik), elégtelen májműködés (akut májelégtelenségnek is nevezik).

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

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

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a  
betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A  
mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V függelékben](#) található  
elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon  
rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az Abiraterone Accord-ot tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a tartály címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje ezt a gyógyszert.  
A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg  
gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések  
elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz az Abiraterone Accord?**

- A készítmény hatóanyaga az abirateron-acetát. 250 mg abirateron-acetátot tartalmaz  
tablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium  
(E468), povidon (E1201), nátrium-lauril-szulfát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és  
magnézium-sztearát (E572) (lásd a 2. pontban „Az Abiraterone Accord laktózt és nátriumot  
tartalmaz”).

#### **Milyen az Abiraterone Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

- Az Abiraterone Accord tableta fehér vagy törtfehér, ovális formájú, körülbelül 16 mm hosszú  
és 9,5 mm széles, egyik oldalán „ATN”, másik oldalán „250” mélynyomású jelzéssel.
- A tabletták gyermekbiztonsági polipropilén zárókupakkal ellátott HDPE tartályban vannak.  
Tartályonként 120 tableta. Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

#### **Gyártó**

Synthon Hispania S.L.  
Castelló 1

Polígono Las Salinas  
08830 Sant Boi de Llobregat  
Spanyolország

Synthon B.V.  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Hollandia

Wessling Hungary Kft  
Anonymus u. 6, Budapest,  
1045, Magyarország

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanyolország

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Málta

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Abiraterone Accord 500 mg filmtabletta abirateron-acetát

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

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Abiraterone Accord 500 mg filmtabletta (a továbbiakban Abiraterone Accord) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Abiraterone Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Abiraterone Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Abiraterone Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Abiraterone Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

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

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

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

#### **2. Tudnivalók az Abiraterone Accord szedése előtt**

##### **Ne szedje az Abiraterone Accord-ot:**

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

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

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Vérvizsgálatok**

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

## **Gyermekek és serdülők**

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

## **Egyéb gyógyszerek és az Abiraterone Accord**

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

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



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

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

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

#### **Az Abiraterone Accord egyidejű bevétele étellel**

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

#### **Terhesség és szoptatás**

##### **Az Abiraterone Accord-ot nők nem alkalmazhatják.**

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

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

#### **Az Abiraterone Accord laktózt és nátriumot tartalmaz**

- Ez a készítmény laktózt (a cukor egyik fajtája) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- Ez a gyógyszer 24 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz két tablettányi adagként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,04%-ának felnőtteknél.

### **3. Hogyan kell szedni az Abiraterone Accord-ot?**

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

#### **Mennyit kell bevenni**

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 1000 mg (két tablettát).

#### **A gyógyszer bevitelével kapcsolatos tudnivalók**

- Szájon át vegye be ezt a gyógyszert.
- **Ne étkezés közben vegye be az Abiraterone Accord-ot.**
- **Az Abiraterone Accord-ot étkezés előtt legalább egy órával vagy étkezés után legalább két órával vegye be!** (Lásd 2. pont „Az Abiraterone Accord egyidejű bevétele étellel”)
- A tablettát vízzel, egészben nyelje le.
- Ne törje szét a tablettát.
- Az Abiraterone Accord-ot egy prednizon vagy prednizolon nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszerrel kell bevennie. A prednizont vagy a prednizolont a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje.

- Az Abiraterone Accord-kezelés ideje alatt a prednizont vagy prednizolont minden nap szednie kell.
- Amennyiben sürgősségi orvosi ellátásra van szüksége, előfordulhat, hogy a prednizon vagy prednizolon adagját módosítani kell. Kezelőorvosa el fogja mondani, ha a szedett prednizon vagy prednizolon adagját változtatni kell. Ne hagyja abba a prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa ezt mondja Önnek.

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

#### **Ha az előírtnál több Abiraterone Accord-ot vett be**

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

#### **Ha elfelejtette bevenni az Abiraterone Accord-ot**

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

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Abiraterone Accord szedését**

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

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

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

#### **Egyéb mellékhatások:**

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

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

##### **Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

##### **Nem gyakori** (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

##### **Ritka** (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

tüdőirritáció (allergiás alveolitisznek is nevezik), elégtelen májműködés (akut májelégtelenségnek is nevezik).

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

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

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a  
betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A  
mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V függelékben](#) található  
elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon  
rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az Abiraterone Accord-ot tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje ezt a  
gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg  
gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések  
elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz az Abiraterone Accord?**

- A készítmény hatóanyaga az abirateron-acetát. 500 mg abirateron-acetátot tartalmaz  
filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460), kroszkarmellóz-nátrium  
(E468), hipromellóz, nátrium-lauril-szulfát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és  
magnézium-sztearát (E572) (lásd a 2. pontban „Az Abiraterone Accord laktózt és nátriumot  
tartalmaz”). A filmbevonat poli(vinil-alkohol)-t, titán-dioxidot, makrogolt, talkumot, fekete  
vas-oxidot (E172) és vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz.

#### **Milyen az Abiraterone Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

- Az Abiraterone Accord tablettá lila, ovális formájú, körülbelül 19 mm hosszú és 11 mm széles,  
filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „A 7 TN”, másik oldalán „500” mélynyomású jelzéssel.
- Adagonként perforált, 56 × 1, 60 × 1 és 112 × 1 db filmtablettát tartalmazó PVC/PVdC-almínium  
buborécsomagolás dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Spanyolország

**Gyártók**

Synthon Hispania S.L.  
Castelló 1  
Polígono Las Salinas  
08830 Sant Boi de Llobregat  
Spanyolország

Synthon B.V.  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Hollandia

Wessling Hungary Kft  
Anonymus u. 6, Budapest,  
1045, Magyarország

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,  
08040 Barcelona, Spanyolország

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Lengyelország

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Málta

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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