

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten  
Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg abirateronacetaat overeenkomend met 446 mg abirateron.

### Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1 000 mg abirateronacetaat overeenkomend met 893 mg abirateron.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

### Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet van 500 mg bevat 68 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

### Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet van 1 000 mg bevat 136 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet)

### Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten

Bruine, ovale filmomhulde tabletten van 19 mm lang x 10 mm breed, waarop aan één kant '500' is aangebracht.

### Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ovale filmomhulde tabletten van 23 mm lang x 11 mm breed met een breukstreep aan één kant en glad aan de andere kant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Abirateron Mylan is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor:

- de behandeling van nieuw gediagnosticeerde hoog-risico gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) bij volwassen mannen, in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) (zie rubriek 5.1);
- de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) bij volwassen mannen die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 5.1);
- de behandeling van mCRPC bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient te worden voorgeschreven door een bevoegde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

### Dosering

De aanbevolen dosis is 1 000 mg (twee tabletten van 500 mg of één tablet van 1 000 mg) als eenmalige dagelijkse dosis, niet met voedsel in te nemen (zie 'Wijze van toediening' hieronder). Als de tabletten met voedsel worden ingenomen, verhoogt dat de systemische blootstelling aan abirateron (zie de rubrieken 4.5 en 5.2).

### *Dosering van prednison of prednisolon*

Voor mHSPC wordt Abirateron Mylan gebruikt met 5 mg prednison of prednisolon per dag.  
Voor mCRPC wordt Abirateron Mylan gebruikt met 10 mg prednison of prednisolon per dag.

Bij patiënten die niet chirurgisch zijn gecastreerd, moet chemische castratie met een LHRH-analoog (*luteinising hormone-releasing hormone*) tijdens de behandeling worden voortgezet.

### Aanbevolen monitoring

Serumtransaminasen moeten worden bepaald voordat de behandeling wordt gestart, elke twee weken in de eerste drie maanden van de behandeling en daarna maandelijks. De bloeddruk, het serumkalium en de vochtretenie moeten maandelijks worden gemeten. Patiënten met een aanzienlijk risico op congestief hartfalen dienen echter gedurende de eerste drie maanden van de behandeling elke twee weken gecontroleerd te worden en daarna maandelijks (zie rubriek 4.4)

Bij patiënten met reeds bestaande hypokaliëmie of degenen die hypokaliëmie ontwikkelen terwijl ze met Abirateron Mylan worden behandeld, dient overwogen te worden de kaliumconcentratie bij de patiënt op  $\geq 4,0$  mM te houden.

Voor patiënten die  $\geq$  graad 3 toxiciteiten ontwikkelen, waaronder hypertensie, hypokaliëmie, oedeem en andere, non-mineralocorticoïde toxiciteiten, dient de behandeling te worden onderbroken en geschikte medische behandeling te worden ingesteld. Behandeling met Abirateron Mylan mag niet eerder worden hervat dan nadat de symptomen van de toxiciteit zijn afgenomen tot graad 1 of tot *baseline*.

In geval van een gemiste dagdosis van Abirateron Mylan, prednison of prednisolon, moet de behandeling de volgende dag worden hervat met de gebruikelijke dagdosis.

### *Levertoxiciteit*

Voor patiënten die tijdens de behandeling levertoxiciteit ontwikkelen (alanineaminotransferase [ALAT] verhoogd of aspartaataminotransferase [ASAT] verhoogd tot meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]), moet de behandeling onmiddellijk worden onderbroken (zie rubriek 4.4). Nadat de leverfunctietestwaarden weer op *baseline* van de patiënt zijn, kan de behandeling worden hervat in een verlaagde dosis van 500 mg (één tablet) eenmaal per dag. Bij patiënten bij wie de behandeling is hervat, moeten serumtransaminasen minimaal elke twee weken gedurende drie maanden gecontroleerd worden en daarna maandelijks. Als de levertoxiciteit bij de verlaagde dosis van 500 mg per dag opnieuw optreedt, moet de behandeling worden beëindigd.

Als patiënten op enig moment tijdens de behandeling ernstige levertoxiciteit ontwikkelen (ALAT of ASAT 20 maal de ULN), moet de behandeling worden stopgezet en mogen patiënten niet opnieuw worden behandeld.

### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Er is echter geen klinische ervaring bij patiënten met prostaatkanker en ernstige nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met reeds bestaande milde leverinsufficiëntie, Child-Pugh-klasse A.

Aangetoond is dat matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) de systemische blootstelling aan abirateron met ongeveer een factor 4 verhoogt na eenmalige orale doses van 1 000 mg abirateronacetaat (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meervoudige doses abirateronacetaat, toegediend aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B of C). Een dosisaanpassing kan niet voorspeld worden. Het gebruik van Abirateron Mylan moet zorgvuldig worden geëvalueerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, bij wie het voordeel duidelijk moet opwegen tegen de mogelijke risico's (zie de rubrieken 4.2 en 5.2). Abirateron Mylan mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Abirateron Mylan bij pediatrische patiënten.

### Wijze van toediening

Abirateron Mylan is voor oraal gebruik.

De tablet(ten) moet(en) eenmaal daags als enkele dosis op een lege maag worden ingenomen.

Abirateron Mylan moet minstens twee uur na het eten worden ingenomen en na het innemen van de tabletten mag minimaal één uur niets worden gegeten. De tablet(ten) van 500 mg moet(en) in hun geheel worden doorgeslikt met water.

Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten kunnen worden gedeeld om het makkelijker te maken voor de patiënt om ze door te slikken. De tablet(ten) van 1 000 mg moet(en) worden doorgeslikt met water.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C [zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2]).
- Abirateron Mylan met prednison of prednisolon is gecontra-indiceerd in combinatie met Ra-223.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Hypertensie, hypokaliëmie, vochtretentie en hartfalen door overmaat aan mineralocorticoïden

Abirateron Mylan kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken (zie rubriek 4.8) als gevolg van verhoogde concentraties mineralocorticoïden door de remming van CYP17 (zie rubriek 5.1). Gelijktijdige toediening van een corticosteroïd onderdrukt de stimulatie door adrenocorticotroop hormoon (ACTH), met als gevolg een lagere incidentie en ernst van deze bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen kunnen verergeren door verhogingen van de bloeddruk, hypokaliëmie (bijvoorbeeld patiënten die hartglycosiden gebruiken) of vochtretentie (bijvoorbeeld patiënten met hartfalen, ernstige of onstabiele angina pectoris, een recent myocardinfarct of ventriculaire aritmie en patiënten met ernstige nierinsufficiëntie).

Abirateron Mylan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening. In de fase 3-studies die met abirateron zijn uitgevoerd, werden patiënten met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte zoals gebleken uit een myocardinfarct of arteriële trombotische voorvallen in de laatste 6 maanden, ernstige of onstabiele angina pectoris of hartfalen met een ernst van New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV (studie 301) of klasse II tot IV hartfalen (studie 3011 en 302) of een gemeten cardiale ejectiefractie van < 50%, uitgesloten. In studie 3011 en 302 werden patiënten met atriale fibrillatie of andere cardiale aritmieën die medische therapie vereisen, uitgesloten. De veiligheid bij patiënten met een

linkerventrieklejectiefractie (LVEF) van < 50% of hartfalen NYHA klasse III of IV (in studie 301) of hartfalen NYHA klasse II tot IV (in studie 3011 en 302) werd niet vastgesteld (zie de rubrieken 4.8 en 5.1).

Overweeg om de hartfunctie te evalueren (bijvoorbeeld met een echocardiogram) alvorens patiënten met een aanzienlijk risico op congestief hartfalen (bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van hartfalen, ongecontroleerde hypertensie of cardiale gebeurtenissen zoals ischemische hartziekte) te behandelen. Vóór de behandeling met Abirateron Mylan moet hartfalen worden behandeld en moet de hartfunctie worden geoptimaliseerd. Hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie moeten worden gecorrigeerd en onder controle worden gehouden. Tijdens behandeling dienen zowel bloeddruk, serumkalium en vochtretentie (gewichtstoename, perifeer oedeem) als andere klachten en verschijnselen van congestief hartfalen gedurende de eerste 3 maanden iedere 2 weken, en daarna maandelijks, te worden opgevolgd en dienen afwijkingen te worden gecorrigeerd. QT-verlenging is waargenomen bij patiënten met hypokaliëmie, geassocieerd met behandeling met abirateron. Evalueer de hartfunctie zoals klinisch aangewezen, stel de geschikte behandeling in en overweeg te stoppen met deze behandeling als de hartfunctie klinisch significant afneemt (zie rubriek 4.2).

#### Levertoxiciteit en leverinsufficiëntie

In gecontroleerde klinische studies zijn aanzienlijke verhogingen van de leverenzymen opgetreden, die hebben geleid tot stopzetting van de behandeling of aanpassing van de dosis (zie rubriek 4.8). De serumtransaminaseconcentraties moeten worden gemeten voor het starten van de behandeling, elke twee weken tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en daarna maandelijks. Indien zich klinische symptomen of tekenen ontwikkelen die wijzen op levertoxiciteit, moeten serumtransaminases onmiddellijk worden bepaald. Als ALAT of ASAT op enig moment hoger wordt dan 5 maal de ULN, moet de behandeling onmiddellijk worden onderbroken en de leverfunctie nauwgezet worden gecontroleerd. De behandeling mag alleen worden hervat nadat de leverfunctietestwaarden weer zijn gedaald tot de gemeten *baseline*-waarden van de patiënt en alleen met een verlaagde dosis (zie rubriek 4.2).

Als patiënten op enig moment tijdens de behandeling ernstige levertoxiciteit ontwikkelen (ALAT of ASAT 20 maal de ULN), moet de behandeling worden stopgezet en mogen patiënten niet opnieuw worden behandeld.

Patiënten met actieve of symptomatische virale hepatitis werden van de klinische studies uitgesloten; derhalve zijn er geen gegevens om het gebruik van abirateron bij deze populatie te ondersteunen.

Er zijn geen gegevens over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meerdere doses abirateronacetaat bij toediening aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B of C). Het gebruik van Abirateron Mylan dient zorgvuldig te worden geëvalueerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, bij wie het voordeel duidelijk moet opwegen tegen de mogelijke risico's (zie de rubrieken 4.2 en 5.2). Abirateron Mylan mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Er zijn postmarketing zeldzame gevallen van acuut leverfalen en hepatitis fulminant gemeld, waarvan enkele met fatale afloop (zie rubriek 4.8).

#### Ontwenning van corticosteroïden en hanteren van stresssituaties

Als bij patiënten de behandeling met prednison of prednisolon wordt gestopt, wordt voorzichtigheid geadviseerd en moet gecontroleerd worden op bijnierinsufficiëntie. Als Abirateron Mylan wordt voortgezet nadat de behandeling met corticosteroïden is gestopt, moeten patiënten worden gecontroleerd op symptomen van overmaat aan mineralocorticoïden (zie bovenstaande informatie).

Bij patiënten op prednison of prednisolon die ongebruikelijke stress ondervinden, kan een verhoogde dosis van corticosteroïden vóór, tijdens en na de stressvolle situatie aangewezen zijn.

### Botdichtheid

Bij mannen met gemetastaseerde gevorderde prostaatkanker kan verlaagde botdichtheid voorkomen. Gebruik van Abirateron Mylan in combinatie met een glucocorticoïd kan dit effect vergroten.

### Eerder gebruik van ketoconazol

Bij patiënten die eerder voor prostaatkanker zijn behandeld met ketoconazol, kunnen lagere responscijfers worden verwacht.

### Hyperglykemie

Het gebruik van glucocorticoïden kan hyperglykemie verergeren. Daarom moet de bloedglucosespiegel bij patiënten met diabetes regelmatig worden gemeten.

### Hypoglykemie

Er zijn gevallen van hypoglykemie gemeld wanneer abirateronacetaat met prednison/prednisolon werd toegediend aan patiënten met reeds bestaande diabetes die pioglitazon of repaglinide kregen (zie rubriek 4.5); daarom dient geregeld de bloedsuiker te worden gemeten bij patiënten met diabetes.

### Gebruik met chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van abirateronacetaat met cytotoxische chemotherapie zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

### Mogelijke risico's

Anemie en seksuele disfunctie kunnen optreden bij mannen met gemetastaseerde prostaatkanker, inclusief degenen die een behandeling met Abirateron Mylan ondergaan.

### Effecten op skeletspieren

Er zijn gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld bij patiënten die behandeld werden met abirateronacetaat. De meeste gevallen ontwikkelden zich gedurende de eerste 6 behandelmaanden en herstelden na stoppen van abirateronacetaat. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met myopathie/rabdomyolyse.

### Interacties met andere geneesmiddelen

Sterke inductoren van CYP3A4 dienen tijdens de behandeling vermeden te worden vanwege het risico op verminderde blootstelling aan abirateron, tenzij er geen therapeutisch alternatief is (zie rubriek 4.5).

### Combinatie van abirateron en prednison/prednisolon met Ra-223

Behandeling met abirateron en prednison/prednisolon in combinatie met Ra-223 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) vanwege een verhoogd risico op botbreuken en een tendens tot verhoogde mortaliteit onder asymptomatische of mild-symptomatische prostaatkankerpatiënten, zoals is waargenomen in klinische studies.

Het wordt aanbevolen om een volgende behandeling met Ra-223 niet in te stellen binnen 5 dagen na de laatste toediening van Abirateron Mylan in combinatie met prednison/prednisolon.

### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Effect van voedsel op abirateron

Toediening met voedsel verhoogt de absorptie van abirateron significant. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld wanneer dit geneesmiddel wordt gegeven met voedsel, daarom mag het niet met voedsel worden ingenomen (zie de rubrieken 4.2 en 5.2).

### Interacties met andere geneesmiddelen

#### *Mogelijkheid voor andere geneesmiddelen om blootstellingen aan abirateron te beïnvloeden*

In een klinische farmacokinetische interactiestudie bij gezonde proefpersonen, voorbehandeld met de sterke CYP3A4-inductor rifampicine 600 mg dagelijks gedurende 6 dagen, gevolgd door een enkele dosis van 1 000 mg abirateronacetaat, was de gemiddelde plasma AUC<sub>∞</sub> van abirateron verminderd met 55%.

Sterke inductoren van CYP3A4 (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, fenobarbital, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) dienen tijdens de behandeling vermeden te worden, tenzij er geen therapeutisch alternatief is.

In een afzonderlijke klinische farmacokinetische interactiestudie bij gezonde proefpersonen had de gelijktijdige toediening van ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van abirateron.

#### *Mogelijkheid om blootstellingen aan andere geneesmiddelen te beïnvloeden*

Abirateron is een remmer van de geneesmiddelmetaboliserende leverenzymen CYP2D6 en CYP2C8. In een studie voor de bepaling van de effecten van abirateronacetaat (plus prednison) op een eenmalige dosis dextromethorfan, substraat voor CYP2D6, werd de systemische blootstelling (AUC) aan dextromethorfan met ongeveer een factor 2,9 verhoogd. De AUC<sub>24</sub> van dextromethorfan, de actieve metaboliet van dextromethorfan, steeg met ongeveer 33%.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij toediening met geneesmiddelen die worden geactiveerd of gemetaboliseerd door CYP2D6, in het bijzonder voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index. Bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index die worden gemetaboliseerd door CYP2D6, moet een dosisverlaging worden overwogen. Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zijn metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidon, propafenon, flecaïnide, codeïne, oxycodon en tramadol (bij de laatste drie geneesmiddelen is CYP2D6 nodig om de actieve analgetische metabolieten te vormen).

In een CYP2C8-geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde vrijwilligers was de AUC van pioglitazon met 46% verhoogd. De AUC's van M-III en M-IV, de actieve metabolieten van pioglitazon, waren beide met 10% afgenomen als pioglitazon tegelijk met een eenmalige dosis van 1 000 mg abirateronacetaat werd gegeven. Patiënten dienen te worden gemonitord op toxiciteitsverschijnselen gerelateerd aan een substraat van CYP2C8 met een nauwe therapeutische index als deze geneesmiddelen tegelijkertijd gebruikt worden. Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8, zijn onder andere pioglitazon en repaglinide (zie rubriek 4.4).

*In vitro* is aangetoond dat de belangrijkste metabolieten abirateronsulfaat en N-oxide-abirateronsulfaat de opname van transporteiwit OATP1B1 door de lever remmen, en als gevolg daarvan de concentraties van geneesmiddelen die worden geëlimineerd door OATP1B1, kunnen verhogen. Er zijn geen klinische data beschikbaar om de interactie met het transporteiwit te bevestigen.

#### *Gebruik met middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen*

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, wordt geadviseerd voorzichtig te zijn als Abirateron Mylan gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals antiaritmica van klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enzovoort.

#### *Gebruik met spironolacton*

Spironolacton bindt aan de androgeenreceptor en verhoogt mogelijk het PSA-niveau (prostaatspecifiek antigeen). Gebruik met Abirateron Mylan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen gegevens over het gebruik van abirateron tijdens de zwangerschap bij de mens en dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik door vrouwen die zwanger kunnen worden.

#### Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het is niet bekend of abirateron of zijn metabolieten aanwezig zijn in het sperma. Als de patiënt seksueel verkeer heeft met een zwangere vrouw moet een condoom worden gebruikt. Als de patiënt seksueel verkeer heeft met een vruchtbare vrouw, moet een condoom worden gebruikt naast een andere effectieve anticonceptiemethode. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

#### Zwangerschap

Abirateron Mylan mag niet door vrouwen worden gebruikt en is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger zouden kunnen zijn (zie de rubrieke 4.3 en 5.3).

#### Borstvoeding

Abirateron Mylan mag niet door vrouwen worden gebruikt.

#### Vruchtbaarheid

Abirateronacetaat had invloed op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten, maar deze effecten waren volledig reversibel (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Abirateron Mylan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een analyse van bijwerkingen van samengevoegde fase 3-studies met abirateronacetaat waren de bijwerkingen die bij  $\geq 10\%$  van de patiënten werden waargenomen perifeer oedeem, hypokaliëmie, hypertensie, urineweginfectie en alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd. Andere belangrijke bijwerkingen zijn onder andere hartaandoeningen, levertoxiciteit, breuken en allergische longblaasjesontsteking.

Abirateron kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In fase 3-studies werden verwachte mineralocorticoïde bijwerkingen vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met abirateronacetaat dan bij patiënten die werden behandeld met een placebo: hypokaliëmie bij 18% versus 8%, hypertensie bij 22% versus 16% en vochtretentie (perifeer oedeem) bij 23% versus 17%. Bij patiënten die werden behandeld met abirateronacetaat versus patiënten die werden behandeld met een placebo, werden CTCAE (versie 4.0) graad 3- en graad 4-hypokaliëmie gezien bij respectievelijk 6% versus 1%, CTCAE (versie 4.0) graad 3- en graad 4-hypertensie bij respectievelijk 7% versus 5% en vochtretentie (perifeer oedeem) graad 3 en 4 bij respectievelijk 1% versus 1% van de patiënten. Mineralocorticoïde reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroïd verlaagt de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In studies bij patiënten met gemetastaseerde gevorderde prostaatkanker die een LHRH-analoog gebruikten of eerder een orchidectomie ondergingen, werd abirateron toegediend in een dosis van



1 000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednison of prednisolon (ofwel 5 ofwel 10 mg per dag, afhankelijk van de indicatie).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies en postmarketingervaring zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot  $< 1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies en postmarketing**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	zeer vaak: urineweginfectie vaak: sepsis
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	niet bekend: anafylactische reacties
<b>Endocriene aandoeningen</b>	soms: bijnierinsufficiëntie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	zeer vaak: hypokaliëmie vaak: hypertriglyceridemie
<b>Hartaandoeningen</b>	vaak: hartfalen*, angina pectoris, atriale fibrillatie, tachycardie soms: andere aritmieën niet bekend: myocardinfarct, QT-verlenging (zie de rubrieken 4.4 en 4.5)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	zeer vaak: hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	zelden: allergische longblaasjesontsteking <sup>a</sup>
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	zeer vaak: diarree vaak: dyspepsie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	zeer vaak: alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd <sup>b</sup> zelden: hepatitis fulminant, acuut leverfalen
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	vaak: rash
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	soms: myopathie, rabdomyolyse
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	vaak: hematurie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	zeer vaak: oedeem perifeer
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	vaak: breuken**

\* Hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikeldisfunctie en ejectiefractie verlaagd.

\*\* Breuken omvat osteoporotische en alle andere breuken met uitzondering van pathologische breuken.

<sup>a</sup> Spontane rapportage uit postmarketingervaring.

<sup>b</sup> Alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd omvat ALAT verhoogd, ASAT verhoogd en leverfunctie afwijkend.

De volgende CTCAE (versie 4.0)-graad 3-bijwerkingen traden op bij patiënten die met abirateronacetaat werden behandeld: hypokaliëmie 5%; urineweginfectie 2%, alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd 4%, hypertensie 6%; breuken 2%; perifeer oedeem, hartfalen en atriale fibrillatie elk 1%. CTCAE (versie 4.0)-graad 3-hypertriglyceridemie en angina pectoris kwamen voor bij  $< 1\%$  van de patiënten. CTCAE (versie 4.0)-graad 4-

urineweginfectie, alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd, hypokaliëmie, hartfalen, atriale fibrillatie en breuken kwamen voor bij < 1% van de patiënten.

Een hogere incidentie van hypertensie en hypokaliëmie werd gezien bij de hormoongevoelige populatie (studie 3011). Hypertensie werd gemeld bij 36,7% van de patiënten in de hormoongevoelige populatie (studie 3011), tegenover 11,8% en 20,2% in respectievelijk studie 301 en 302. Hypokaliëmie werd gezien bij 20,4% van de patiënten in de hormoongevoelige populatie (studie 3011), tegenover 19,2% en 14,9% in respectievelijk studie 301 en 302.

De incidentie en ernst van de bijwerkingen was hoger in de subgroep patiënten met een ECOG2-performancescore op *baseline* en eveneens bij oudere patiënten ( $\geq 75$  jaar).

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

#### *Cardiovasculaire reacties*

De drie fase 3-studies sloten patiënten uit met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte blijkens een myocardinfarct of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of hartfalen met NYHA klasse III of IV (studie 301) of hartfalen klasse II tot IV (studie 3011 en 302) of een gemeten cardiale ejectiefractie van < 50%. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met een placebo) werden gelijktijdig behandeld met androgeendeprivatietherapie, voornamelijk door middel van LHRH-analogen, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardinfarct, cerebrovasculair accident en plotse hartdood. De incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen in de fase 3-studies bij patiënten die abirateronacetaat gebruikten, ten opzichte van patiënten die een placebo innamen, waren als volgt: atriale fibrillatie 2,6% versus 2,0%, tachycardie 1,9% versus 1,0%, angina pectoris 1,7% versus 0,8%, hartfalen 0,7% versus 0,2% en aritmie 0,7% versus 0,5%.

#### *Levertoxiciteit*

Levertoxiciteit met verhoogd ALAT, ASAT en totaal bilirubine is gemeld bij patiënten die met abirateronacetaat werden behandeld. In klinische fase 3-studies werd levertoxiciteit graad 3 en 4 (bijvoorbeeld ALAT- of ASAT-verhoging > 5 x ULN (upper limit of normal) of bilirubineverhoging > 1,5 x ULN) gemeld bij ongeveer 6% van de patiënten die abirateronacetaat ontvingen, doorgaans tijdens de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling. In studie 3011 werd levertoxiciteit graad 3 of 4 gezien bij 8,4% van de met abirateron behandelde patiënten. Bij tien patiënten die abirateron ontvingen, werd de medicatie beëindigd vanwege levertoxiciteit; twee hadden graad 2-levertoxiciteit, zes hadden graad 3-levertoxiciteit, en twee hadden graad 4-levertoxiciteit. Geen enkele patiënt overleed aan levertoxiciteit in studie 3011. Geen enkele patiënt overleed aan levertoxiciteit in studie 3011. Patiënten met verhoogde ALAT- of ASAT-waarden op *baseline* hadden in de fase 3-studies een grotere kans op verhoogde leverfunctietestwaarden dan degenen met normale waarden op *baseline*. Wanneer verhogingen van ALAT of ASAT > 5 x ULN of verhogingen van bilirubine > 3 x ULN werden gezien, werd abirateronacetaat onderbroken of stopgezet. In twee gevallen trad er een aanzienlijke verhoging op van de leverfunctietestwaarden (zie rubriek 4.4). Deze twee patiënten, met normale leverfunctie op *baseline* kregen ALAT- of ASAT-verhogingen van 15 tot 40 x ULN en bilirubineverhogingen van 2 tot 6 x ULN. Na beëindiging van de behandeling normaliseerden bij beide patiënten de leverfunctietestwaarden en één patiënt werd opnieuw behandeld zonder dat de verhoogde waarden terugkeerden. In studie 302 werden verhogingen van ALAT of ASAT van graad 3 of 4 waargenomen bij 35 patiënten (6,5%) die met abirateronacetaat werden behandeld. De verhogingen van aminotransferasen verdwenen bij alle patiënten op 3 na (2 met nieuwe multipale levermetastasen en 1 met ASAT-verhoging ongeveer 3 weken na de laatste dosis abirateronacetaat). In klinische fase 3-studies werd staken van de behandeling wegens verhoging van ALAT en ASAT of een afwijkende leverfunctie gemeld bij 1,1% van de patiënten behandeld met abirateronacetaat en bij 0,6% van de patiënten behandeld met een placebo; er werden geen overlijdensgevallen gemeld als gevolg van levertoxiciteit.

In klinische studies werd het risico op levertoxiciteit beperkt door uitsluiting van patiënten met hepatitis of significante afwijkingen van de leverfunctietesten op *baseline*. In de 3011-studie werden patiënten met op *baseline* ALAT en ASAT > 2,5 x ULN, bilirubine > 1,5 x ULN of degenen met actieve of symptomatische virale hepatitis of chronische leverziekte, ascites of stollingsstoornissen

secundair aan leverdisfunctie, van deelname uitgesloten. In studie 301 werden patiënten met ALAT en ASAT  $\geq 2,5 \times \text{ULN}$  op *baseline* in afwezigheid van levermetastasen en  $> 5 \times \text{ULN}$  indien er wel levermetastasen aanwezig waren uitgesloten van deelname. In studie 302 konden patiënten met levermetastasen niet worden geïnccludeerd en werden patiënten met ALAT en ASAT  $\geq 2,5 \times \text{ULN}$  op *baseline* uitgesloten. Als zich bij patiënten die deelnamen aan klinische studies, abnormale leverfunctietestwaarden ontwikkelden, werden deze op doortastende wijze behandeld door middel van een verplichte onderbreking van de behandeling en hernieuwde behandeling alleen toe te staan nadat de leverfunctietestwaarden waren gedaald tot de waarden zoals gemeten bij de patiënt op *baseline* (zie rubriek 4.2). Patiënten met verhogingen van ALAT of ASAT  $> 20 \times \text{ULN}$  werden niet opnieuw behandeld. De veiligheid van hervatting van de behandeling bij dergelijke patiënten is onbekend. Het mechanisme dat tot levertoxiciteit leidt, is niet duidelijk.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er is beperkte ervaring met overdosering van abirateron bij mensen.

Er is geen specifiek antidotum. In geval van een overdosis moet toediening worden gestopt en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen, waaronder controle op aritmieën, hypokaliëmie en tekenen en symptomen van vochtretentie. Ook de leverfunctie moet worden bepaald.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: endocriene therapie, overige hormoonantagonisten en verwante verbindingen, ATC-code: L02BX03

#### Werkinsmechanisme

Abirateronacetaat wordt *in vivo* omgezet in abirateron, een remmer van de biosynthese van androgenen. Specifiek remt abirateron selectief het enzym  $17\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dit enzym komt tot expressie in weefsels van de testes, bijnieren en prostaattumoren en is daar nodig voor de biosynthese van androgenen. CYP17 katalyseert de omzetting van pregnenolon en progesteron in precursors van testosteron, namelijk DHEA en androsteendion, door  $17\alpha$ -hydroxylering en verbreking van de C17,20-binding. Remming van CYP17 leidt ook tot verhoogde productie van mineralocorticoïd door de bijnieren (zie rubriek 4.4).

Een androgeen gevoelig prostaatcarcinoom reageert op een behandeling die de androgeenconcentraties verlaagt. Androgeendeprivatietherapieën, zoals behandeling met LHRH-analogen of orchidectomie, verlagen de androgeenproductie in de testes, maar hebben geen invloed op de androgeenproductie door de bijnieren of in de tumor. Behandeling met abirateron verlaagt het serumtestosteron tot ondetecteerbaar niveau (met commerciële bepalingmethoden) als het samen wordt gegeven met LHRH-analogen (of orchidectomie).

#### Farmacodynamische effecten

Abirateronacetaat verlaagt testosteron en andere androgenen in het serum tot niveaus lager dan die worden bereikt bij gebruik van LHRH-analogen alleen of door middel van orchidectomie. Dit vloeit voort uit de selectieve remming van het CYP17-enzym, dat nodig is voor de biosynthese van androgenen. PSA dient als biomarker bij patiënten met prostaatkanker. In een klinische fase 3-studie met patiënten bij wie eerdere chemotherapie met taxanen faalde, had 38% van de patiënten behandeld met abirateronacetaat een afname in PSA van minstens 50% ten opzichte van *baseline*, tegen 10% van de patiënten die met een placebo werden behandeld.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid werd vastgesteld in drie gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische multicenter fase 3-studies (studie 3011, 302 en 301) bij patiënten met mHSPC en mCRPC. In studie 3011 werden patiënten opgenomen met een nieuw gediagnosticeerde (minder dan 3 maanden voor de randomisatie) mHSPC die prognostische hoogrisicofactoren hadden. Hoogrisicoprognose werd gedefinieerd als de aanwezigheid van minstens 2 van de volgende 3 risicofactoren: (1) Gleason-score van  $\geq 8$ ; (2) 3 of meer laesies op de botscan; (3) meetbare viscerale metastasen (uitgezonderd ziekte in de lymfeklieren). In de actieve arm werd abirateronacetaat toegediend in een dosis van 1 000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednison 5 mg eenmaal daags in aanvulling op ADT (LHRH-agonist of orchidectomie), hetgeen de zorgstandaard voor behandeling was. Patiënten in de controlearm ontvingen ADT en placebo's voor zowel abirateronacetaat als prednison. In studie 302 werden docetaxel-naïeve patiënten geïnccludeerd, terwijl in studie 301 patiënten werden geïnccludeerd die eerder docetaxel hadden ontvangen. Patiënten gebruikten een LHRH-analoog of waren eerder behandeld met orchidectomie. In de arm met de actieve behandeling werd abirateronacetaat toegediend in een dosis van 1 000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednison of prednisolon van 5 mg tweemaal daags. Controlepatiënten kregen een placebo en een lage dosis prednison of prednisolon van 5 mg tweemaal daags.

Veranderingen in de PSA-serumconcentratie op zichzelf voorspellen niet altijd een klinisch voordeel. Daarom werd in alle studies aanbevolen dat patiënten hun studiebehandeling bleven krijgen totdat werd voldaan aan de criteria voor beëindiging, zoals hieronder voor elke studie gespecificeerd.

In alle studies was het gebruik van spironolacton niet toegestaan aangezien spironolacton aan de androgeenreceptor bindt en mogelijk de PSA-niveaus verhoogt.

### ***Studie 3011 (patiënten met nieuw gediagnosticeerde hoogrisico-mHSPC)***

In studie 3011 ( $n = 1199$ ) was de mediane leeftijd van de geïnccludeerde patiënten 67 jaar. Het aantal patiënten behandeld met abirateronacetaat per etnische groep was voor blank 832 (69,4%), voor Aziatisch 246 (20,5%), voor zwart of Afro-Amerikaans 25 (2,1%), voor overig 80 (6,7%), voor patiënten met onbekende of niet vermelde etniciteit 13 (1,1%), en voor Amerikaans-indiaans of oorspronkelijke bewoners van Alaska 3 (0,3%). De ECOG-performancestatus was 0 of 1 voor 97% van de patiënten. Patiënten met bekende hersenmetastasen, ongecontroleerde hypertensie, significante hartziekte of NYHA klasse II-IV hartfalen werden van deelname uitgesloten. Patiënten die met eerdere farmacotherapie, radiotherapie of een operatie waren behandeld voor gemetastaseerde prostaatkanker, werden van deelname uitgesloten, met uitzondering van ADT tot een maximum van 3 maanden of 1 kuur palliatieve radiotherapie of een operatieve behandeling ter behandeling van symptomen als gevolg van gemetastaseerde ziekte. Co-primaire eindpunten voor werkzaamheid waren algehele overleving (overall survival, OS) en radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS). De mediane pijnscore op *baseline*, zoals gemeten met de Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), was 2,0, zowel in de behandelgroep als in de placebogroep. In aanvulling op de co-primaire eindpuntmaten werd het voordeel ook beoordeeld aan de hand van de tijd tot een skeletgerelateerd voorval (skeletal-related event, SRE), de tijd tot de volgende therapie voor prostaatkanker, de tijd tot beginnen met chemotherapie, de tijd tot progressie van de pijn en de tijd tot progressie van de PSA-waarde. De behandeling werd voortgezet tot progressie van de ziekte, intrekking van de toestemming, het optreden van onaanvaardbare toxiciteit of overlijden.

De radiologisch bepaalde progressievrije overleving was gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het optreden van radiologische progressie of overlijden door welke oorzaak dan ook. Radiologische progressie omvatte progressie vastgesteld met een botscan (volgens de gemodificeerde PCWG2) of progressie van wekedelenlaesies vastgesteld met CT of MRI (volgens RECIST 1.1).

Er werd een significant verschil in rPFS gezien tussen de behandelgroepen (zie tabel 2 en figuur 1).

**Tabel 2: Radiologisch bepaalde progressievrije overleving – gestratificeerde analyse; ‘intention to treat’-populatie (studie PCR3011)**

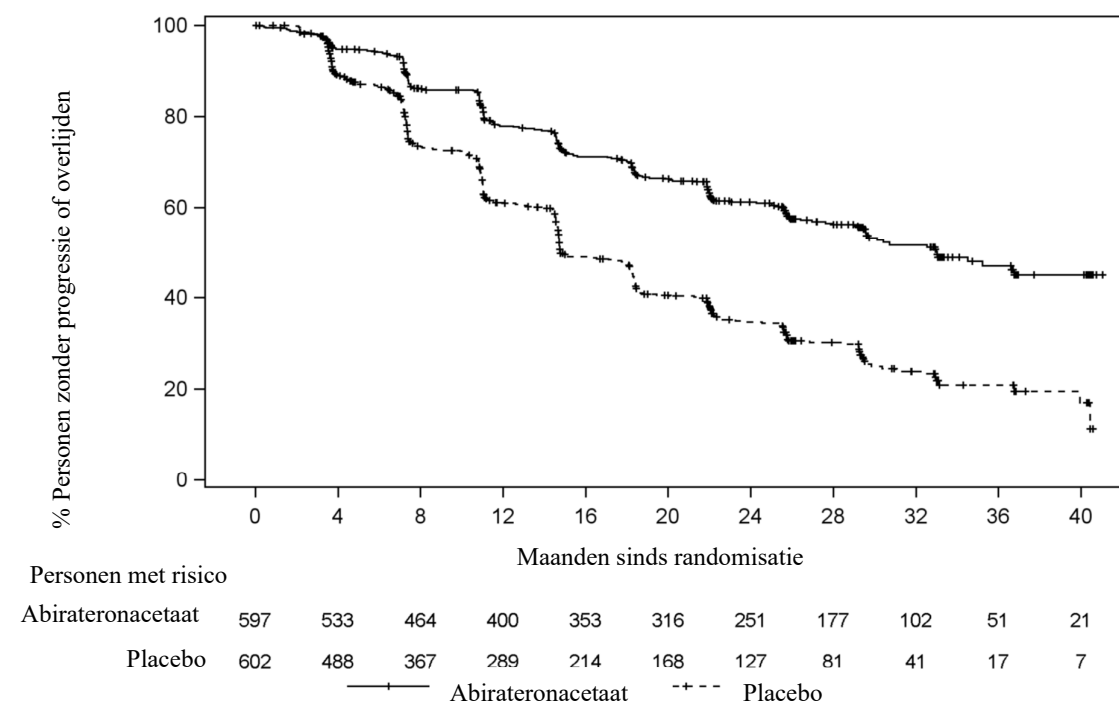
	AA-P	Placebo
Gerandomiseerde proefpersonen	597	602
Voorval	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Gecensureerd	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tijd tot voorval (maanden)		
Mediaan (95%-BI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Bereik	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-waarde <sup>a</sup>	< 0,0001	
Hazard ratio (95%-BI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394; 0,550)	

Opmerking: + = gecensureerde observatie, NE = *not estimable* (niet schatbaar). De radiologisch bepaalde progressie en overlijden worden meegenomen bij het vaststellen van het rPFS-voorval. AA-P = proefpersonen die abirateronacetaat en prednison ontvingen.

<sup>a</sup> De p-waarde is afkomstig van een log-ranktest gestratificeerd op de ECOG-PS-score (0/1 of 2) en viscerale laesie (afwezig of aanwezig).

<sup>b</sup> De *hazard ratio* is afkomstig van het *stratified proportional hazards*-model. *Hazard ratio* < 1 is gunstig voor AA-P.

**Figuur 1: Kaplan-Meier-curves van de radiologisch bepaalde progressievrije overleving; ‘intention to treat’-populatie (studie PCR3011)**



Er werd een statistisch significante verbetering in algehele overleving waargenomen ten gunste van AA-P plus ADT, met een afname van het risico op overlijden van 34% ten opzichte van een placebo plus ADT (HR = 0,66; 95%-BI: 0,56; 0,78;  $p < 0,0001$ ) (zie tabel 3 en figuur 2).

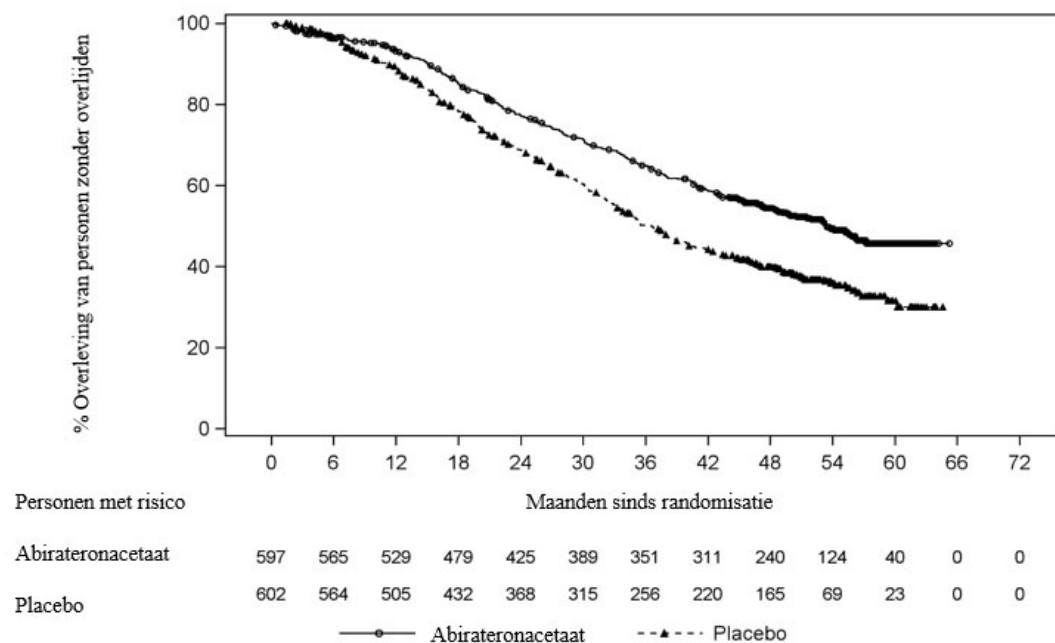
**Tabel 3: Algehele overleving van patiënten behandeld met abirateronacetaat of een placebo in studie PCR3011 ('intention to treat'-analyse)**

Algehele overleving	Abirateronacetaat met prednison (N = 597)	Placebo (N = 602)
Overlijden (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediane overleving (maanden) (95%-BI)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Hazard ratio (95% BI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = niet schatbaar

<sup>1</sup> De hazard ratio wordt afgeleid van het stratified proportional hazards-model. Hazard ratio < 1 is gunstig voor abirateronacetaat met prednison.

**Figuur 2: Kaplan-Meier-curves van de algehele overleving; analyse van 'intention to treat'-populatie in studie PCR3011**



De subgroepanalyses zijn consistent in het voordeel van behandeling met abirateronacetaat. Het effect van behandeling met AA-P op de rPFS en de algehele overleving in de van tevoren gespecificeerde subgroepen was gunstig en consistent bij de algehele studiepopulatie, behalve voor de subgroep met een ECOG-score van 2, waarbij er geen tendens in de richting van een voordeel werd gezien. De kleine steekproefgrootte (n=40) beperkt echter de mogelijkheid om betekenisvolle conclusies te trekken.

In aanvulling op de waargenomen verbetering van de algehele overleving en de rPFS werd een voordeel aangetoond voor abirateronacetaat versus een placebobehandeling in alle prospectief vastgestelde secundaire eindpunten.

#### Studie 302 (chemotherapienaïeve patiënten)

Deze studie includeerde chemotherapienaïeve patiënten die asymptomatisch of licht symptomatisch waren en voor wie chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd was. Een score van 0-1 op de Brief

Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) als ergste pijn tijdens de laatste 24 uur werd als asymptomatisch beschouwd, en een score van 2-3 werd beschouwd als licht symptomatisch.

In studie 302 (n = 1088) was de mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten 71 jaar voor patiënten behandeld met abirateronacetaat plus prednison of prednisolon en 70 jaar voor patiënten behandeld met een placebo plus prednison of prednisolon. Het aantal patiënten behandeld met abirateronacetaat uitgesplitst naar etnische groep was 520 (95,4%) blank, 15 (2,8%) zwart, 4 (0,7%) Aziatisch en 6 (1,1%) overig. In beide armen was de (ECOG)-performancescore (*Eastern Cooperative Oncology Group*) voor 76% van de patiënten 0, voor 24% van de patiënten 1. Vijftig procent van de patiënten had alleen botmetastasen, nog eens 31% had metastasen in het bot en weke delen of lymfklieren en 19% van de patiënten had alleen metastasen in zachte weefsels of lymfklieren. Patiënten met viscerale metastasen werden uitgesloten. Totale overleving en radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS) waren co-primaire eindpunten voor de werkzaamheid. Naast de meting van deze co-primaire eindpunten werd het voordeel ook geëvalueerd aan de hand van de tijd tot opiaatgebruik voor kankerpijn, de tijd tot initiatie van cytotoxische chemotherapie, de tijd tot achteruitgang van de ECOG-performancescore met  $\geq 1$  punt en de tijd tot PSA-progressie op basis van de criteria van de Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). De studiebehandelingen werden gestopt zodra er onmiskenbaar sprake was van klinische progressie. Behandelingen konden ook worden beëindigd bij bevestigde radiologische progressie, naar het oordeel van de onderzoeker.

Radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS) werd beoordeeld met gebruik van sequentiële beeldvormende onderzoeken zoals vastgesteld door de PCWG2-criteria (voor botlaesies) en de gemodificeerde RECIST-criteria (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (voor laesies in weke delen). Bij analyse van de rPFS werd gebruik gemaakt van centraal beoordeelde radiologische evaluatie van de progressie.

Bij de geplande analyse van de rPFS waren er 401 events, 150 (28%) van de patiënten behandeld met abirateronacetaat en 251 (46%) van de patiënten behandeld met een placebo hadden radiologisch aangetoonde progressie of waren overleden. Er werd een significant verschil in rPFS gezien tussen de behandelgroepen (zie tabel 4 en figuur 3).

**Tabel 4: Studie 302: Radiologisch bepaalde progressievrije overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateronacetaat ofwel een placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie**

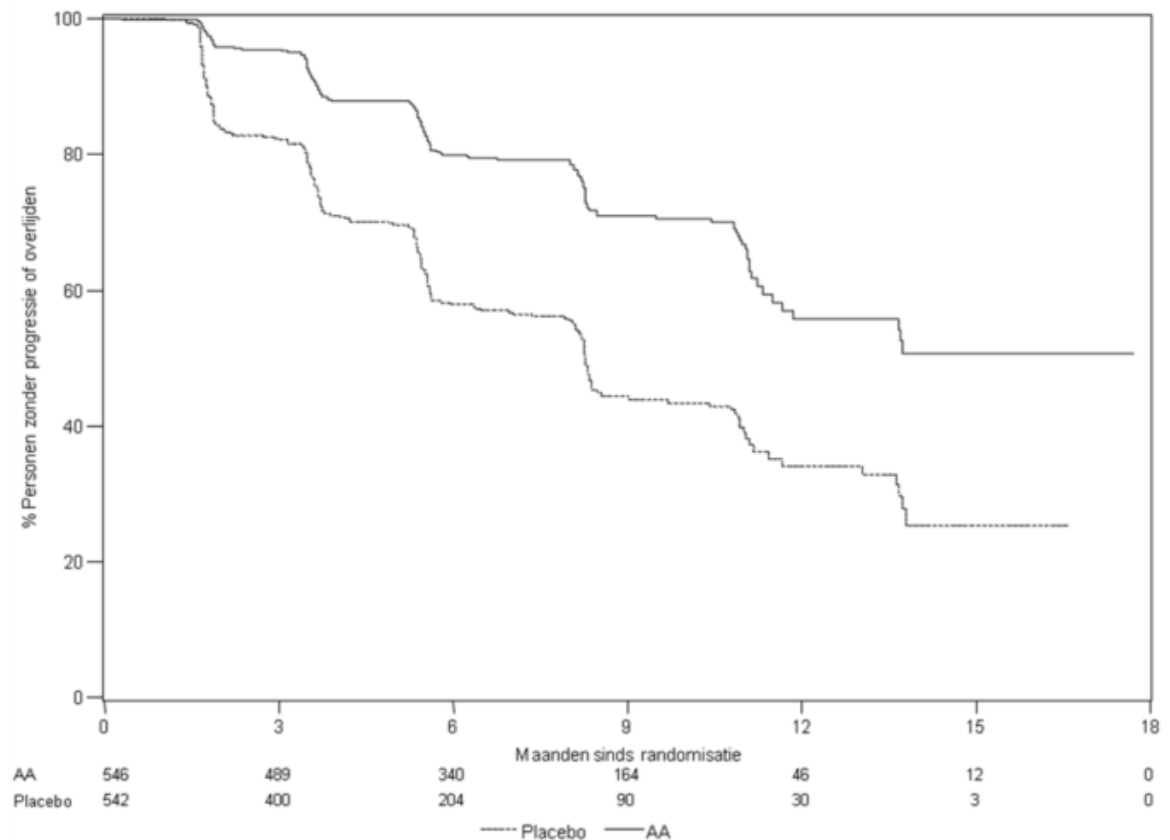
	Abirateronacetaat (N = 546)	Placebo (N = 542)
<b>Radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS)</b>		
Progressie of overlijden	150 (28%)	251 (46%)
Mediane rPFS in maanden	Niet bereikt	8,3
(95%-BI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-waarde*	< 0,0001	
Hazard ratio** (95%-BI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = niet schatbaar

\* De p-waarde wordt afgeleid van een log-ranktest met stratificatie op de *baseline*-ECOG-score (0 of 1).

\*\* Hazard ratio < 1 is gunstig voor abirateronacetaat.

**Figuur 3: Kaplan-Meier-curves van de radiologisch bepaalde progressievrije overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateronacetaat ofwel een placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie**



AA = abirateronacetaat

Er werd echter doorgegaan met het verzamelen van gegevens over de patiënten in de studie tot en met de datum van de tweede interimanalyse van de totale overleving (*overall survival*, OS). De radiologische beoordeling van de rPFS door de onderzoeker, uitgevoerd als een follow-up-sensitiviteitsanalyse, is weergegeven in tabel 5 en figuur 4.

607 personen vertoonden radiologische progressie of overleden: 271 (50%) in de abirateronacetaatgroep en 336 (62%) in de placebogroep. Behandeling met abirateronacetaat verlaagde het risico op radiologische progressie of overlijden met 47% in vergelijking met een placebo (HR = 0,530; 95%-BI: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). De mediane rPFS was 16,5 maanden in de abirateronacetaatgroep en 8,3 maanden in de placebogroep.



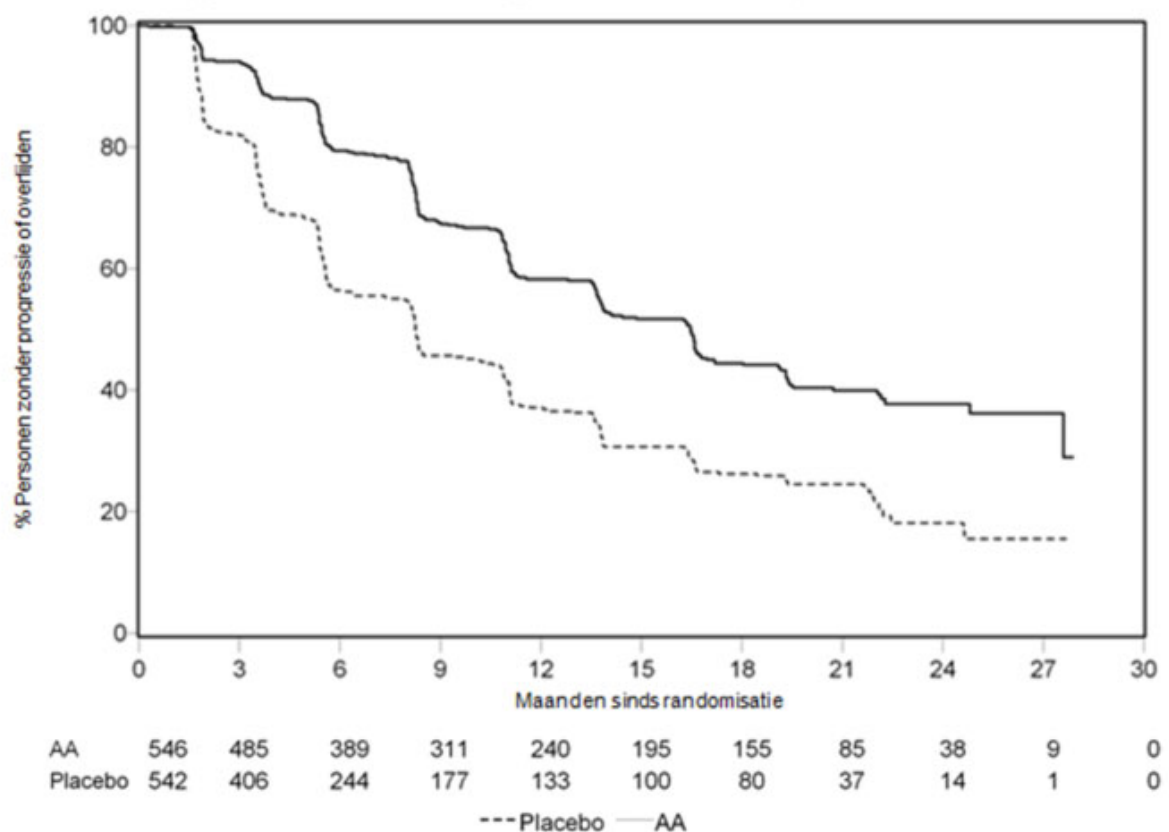
**Tabel 5: Studie 302: Radiologisch bepaalde progressievrije overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateronacetaat ofwel een placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie (bij de tweede interimanalyse van de OS-beoordeling door de onderzoeker)**

	Abirateronacetaat (N = 546)	Placebo (N = 542)
<b>Radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS)</b>		
Progressie of overlijden	271 (50%)	336 (62%)
Mediane rPFS in maanden (95%-BI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-waarde*	< 0,0001	
Hazard ratio** (95%-BI)	0,530 (0,451; 0,623)	

\* De p-waarde wordt afgeleid van een log-ranktest met stratificatie op de *baseline*-ECOG-score (0 of 1).

\*\* Hazard ratio < 1 is gunstig voor abirateronacetaat.

**Figuur 4: Kaplan-Meier-curves van de radiologisch bepaalde progressievrije overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateronacetaat ofwel een placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie (bij de tweede interimanalyse van de OS-beoordeling door de onderzoeker)**



AA = abirateronacetaat

Een geplande interimanalyse van de OS werd uitgevoerd nadat er 333 overlijdensgevallen werden vastgesteld. De studie werd gedeblindeerd vanwege de omvang van het waargenomen klinische voordeel en patiënten in de placebogroep werd een behandeling met abirateronacetaat aangeboden. De totale overleving was met abirateronacetaat langer dan met een placebo, met een verlaging in het overlijdensrisico van 25% (HR = 0,752; 95%-BI: [0,606; 0,934],  $p = 0,0097$ ), maar de totale overleving was nog niet voldoende gevorderd en de interimresultaten voldeden niet aan de van tevoren vastgestelde stopzettingsgrens voor statistische significantie (zie tabel 4). De overleving werd na deze interimanalyse verder gevolgd.

De geplande definitieve analyse voor de totale overleving werd uitgevoerd nadat er 741 overlijdensgevallen waren waargenomen (mediane follow-up van 49 maanden). 65% van de patiënten (354 van de 546) die met abirateronacetaat waren behandeld, waren overleden, in vergelijking met 71% van de patiënten (387 van de 542) die met een placebo behandeld waren. Er werd een statistisch significant voordeel in totale overleving aangetoond ten gunste van de groep behandeld met abirateron, met een verlaging van het overlijdensrisico van 19,4% (HR = 0,806; 95%-BI: [0,697; 0,931],  $p = 0,0033$ ) en een verbetering in de mediane totale overleving van 4,4 maanden (abirateronacetaat 34,7 maanden, placebo 30,3 maanden) (zie tabel 6 en figuur 5). Deze verbetering werd zelfs aangetoond ondanks het feit dat 44% van de patiënten in de placeboarm abirateronacetaat als vervolgbehandeling kregen.

**Tabel 6: Studie 302: Totale overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateronacetaat ofwel een placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie**

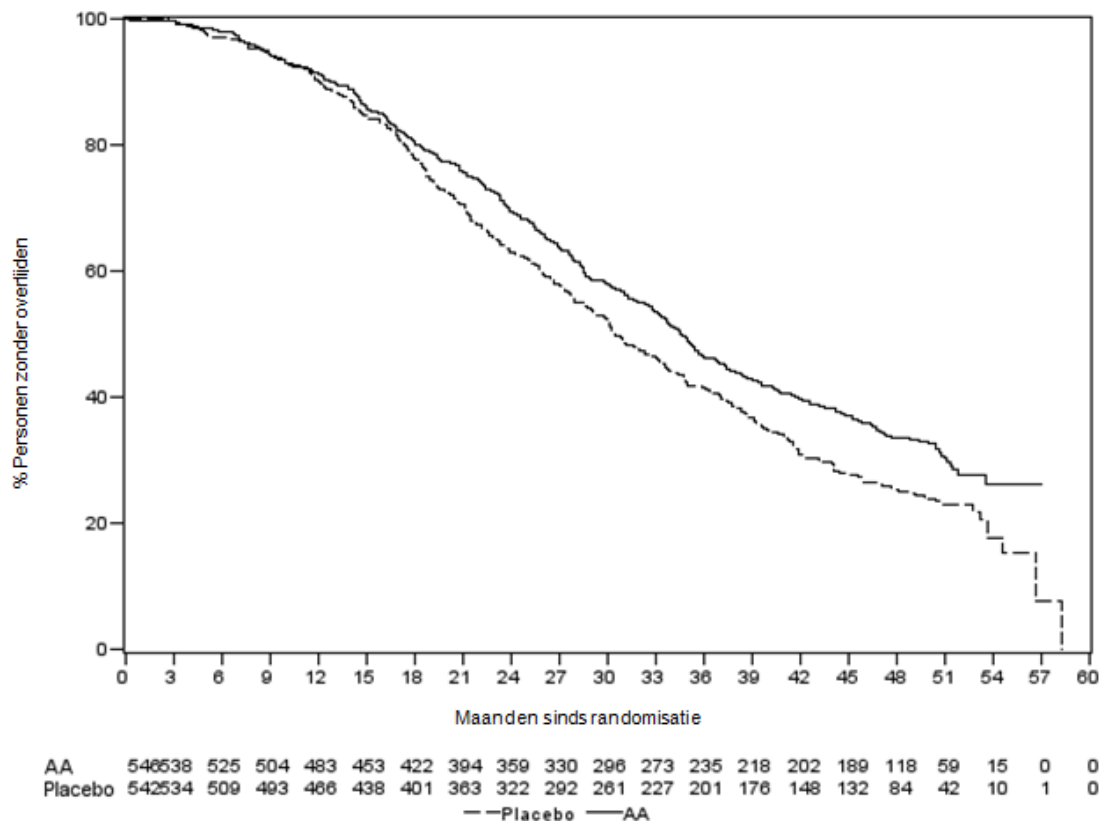
	Abirateronacetaat (N = 546)	Placebo (N = 542)
Interimoverlevingsanalyse		
Overlijden (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediane overleving (maanden)	Niet bereikt	27,2
(95%-BI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-waarde*	0,0097	
Hazard ratio** (95%-BI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Definitieve overlevingsanalyse		
Overlijdensgevallen	354 (65%)	387 (71%)
Mediane totale overleving in maanden (95%-BI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-waarde*	0,0033	
Hazard ratio** (95%-BI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = niet schatbaar

\* De p-waarde wordt afgeleid van een log-ranktest met stratificatie op de *baseline*-ECOG-score (0 of 1).

\*\* *Hazard ratio* < 1 is gunstig voor abirateronacetaat.

**Figuur 5: Kaplan-Meier-overlevingscurves van patiënten behandeld met ofwel abirateronacetaat ofwel een placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie, definitieve analyse**



AA = abirateronacetaat

In aanvulling op de waargenomen verbetering in de totale overleving en de rPFS werd voordeel aangetoond voor behandeling met abirateronacetaat ten opzichte van een placebo op alle secundaire eindpunten, zoals hieronder aangegeven:

Tijd tot progressie van de PSA op basis van de PCWG2-criteria: de mediane tijd tot PSA-progressie was 11,1 maanden voor patiënten die abirateronacetaat kregen en 5,6 maanden voor patiënten die een placebo kregen (HR = 0,488; 95%-BI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). De tijd tot PSA-progressie werd met behandeling met abirateronacetaat ongeveer verdubbeld (HR = 0,488). Het aandeel personen met een bevestigde PSA-respons was in de abiraterongroep groter dan in de placebogroep (62% versus 24%;  $p < 0,0001$ ). Bij personen met meetbare aandoening van de weke delen werden met abirateronacetaatbehandeling significant verhoogde aantallen van complete en partiële tumorresponsen gezien.

Tijd tot opiaatgebruik voor kankerpijn: de mediane tijd tot opiaatgebruik voor prostaatkankerpijn was op het moment van de definitieve analyse 33,4 maanden voor patiënten die abirateronacetaat kregen en 23,4 maanden voor patiënten die een placebo kregen (HR = 0,721; 95%-BI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Tijd tot het beginnen met cytotoxische chemotherapie: de mediane tijd tot initiatie van cytotoxische chemotherapie was 25,2 maanden voor patiënten die abirateronacetaat kregen en 16,8 maanden voor patiënten die een placebo kregen (HR = 0,580; 95%-BI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Tijd tot achteruitgang van de ECOG-performancescore met  $\geq 1$  punt: de mediane tijd tot achteruitgang van de ECOG-performancescore met  $\geq 1$  punt was 12,3 maanden voor patiënten die abirateronacetaat

kregen en 10,9 maanden voor patiënten die een placebo kregen (HR = 0,821; 95%-BI: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ).

De volgende eindpunten van de studie lieten een statistisch significant voordeel zien ten gunste van behandeling met abirateronacetaat:

**Objectieve respons:** objectieve respons werd vastgesteld als het aandeel personen met meetbare ziekte die een complete of partiële respons bereikten volgens de RECIST-criteria (om als doellaesie te worden beschouwd, moest een lymfeklier op *baseline*  $\geq 2$  cm zijn). Het aandeel personen met meetbare ziekte op *baseline* die een objectieve respons hadden, was 36% in de abiraterongroep en 16% in de placebogroep ( $p < 0,0001$ ).

**Pijn:** behandeling met abirateronacetaat verlaagde het risico op progressie van de gemiddelde pijnintensiteit significant met 18% in vergelijking met een placebo ( $p = 0,0490$ ). De mediane tijd tot progressie was 26,7 maanden in de abiraterongroep en 18,4 maanden in de placebogroep.

**Tijd tot achteruitgang in de FACT-P (totaalscore):** behandeling met abirateronacetaat verlaagde het risico op achteruitgang in de FACT-P (totaalscore) met 22% in vergelijking met een placebo ( $p = 0,0028$ ). De mediane tijd tot achteruitgang in de FACT-P (totaalscore) was 12,7 maanden in de abiraterongroep en 8,3 maanden in de placebogroep.

#### *Studie 301 (patiënten die eerder chemotherapie hadden gehad)*

In studie 301 werden patiënten geïncludeerd die eerder docetaxel hadden gekregen. Patiënten hoefden geen ziekteprogressie te vertonen op docetaxel, aangezien toxiciteit door deze chemotherapie kan hebben geleid tot stopzetting ervan. Patiënten werden op de studiebehandeling gehouden totdat er progressie was in PSA (bevestigde verhoging van 25% boven *baseline* of boven de laagste waarde van de patiënt) samen met radiologische progressie, gedefinieerd in het protocol, en symptomatische of klinische progressie. Patiënten met eerdere ketoconazolbehandeling voor prostaatkanker werden uitgesloten van deze studie. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de totale overleving.

De mediane leeftijd van ingesloten patiënten was 69 jaar (spreiding 39-95). Het aantal patiënten behandeld met abirateronacetaat per etnische groep was 737 (93,2%) blank, 28 (3,5%) zwart, 11 (1,4%) Aziatisch en 14 (1,8%) overig. Elf procent van de geïncludeerde patiënten had een ECOG-performancescore van 2; 70% had radiologisch bewijs van ziekteprogressie met of zonder PSA-progressie; 70% had één eerdere cytotoxische chemotherapie ontvangen en 30% twee. Levermetastase was aanwezig bij 11% van de patiënten die met abirateronacetaat werden behandeld.

In een geplande analyse, uitgevoerd nadat er 552 sterfgevallen waren waargenomen, was 42% (333 van de 797) van de patiënten behandeld met abirateronacetaat overleden, in vergelijking met 55% (219 van de 398) van de patiënten behandeld met een placebo. Bij de patiënten behandeld met abirateronacetaat werd een statistisch significante verbetering van de mediane totale overleving gezien (zie tabel 7).

**Tabel 7: Totale overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateronacetaat ofwel een placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie**

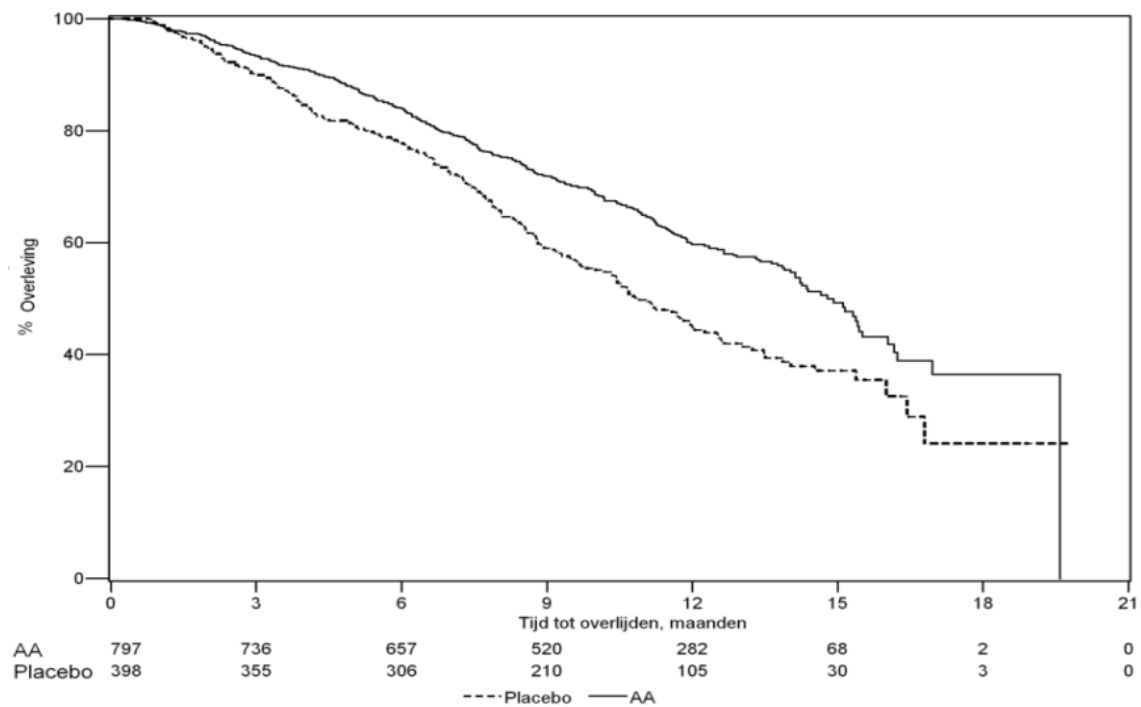
	Abirateronacetaat (N = 797)	Placebo (N = 398)
Primaire overlevingsanalyse		
Overlijden (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediane overleving (maanden) (95%-BI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-waarde <sup>a</sup>	< 0,0001	
Hazard ratio (95%-BI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
Geactualiseerde overlevingsanalyse		
Overlijden (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediane overleving (maanden) (95%-BI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95%-BI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> De p-waarde wordt afgeleid van een log-ranktest, met stratificatie op ECOG-performancestatusscore (0-1 versus 2), pijnscore (afwezig versus aanwezig), aantal eerdere chemotherapiekuren (1 versus 2) en type ziekteprogressie (alleen PSA versus radiologisch).

<sup>b</sup> De *hazard ratio* wordt afgeleid van een *stratified proportional hazards*-model. Een *hazard ratio* < 1 is gunstig voor abirateronacetaat.

Op alle evaluatietijdstippen na de eerste paar maanden van de behandeling bleef van de patiënten behandeld met abirateronacetaat een hoger percentage in leven in vergelijking met het percentage van de patiënten behandeld met een placebo (zie figuur 6).

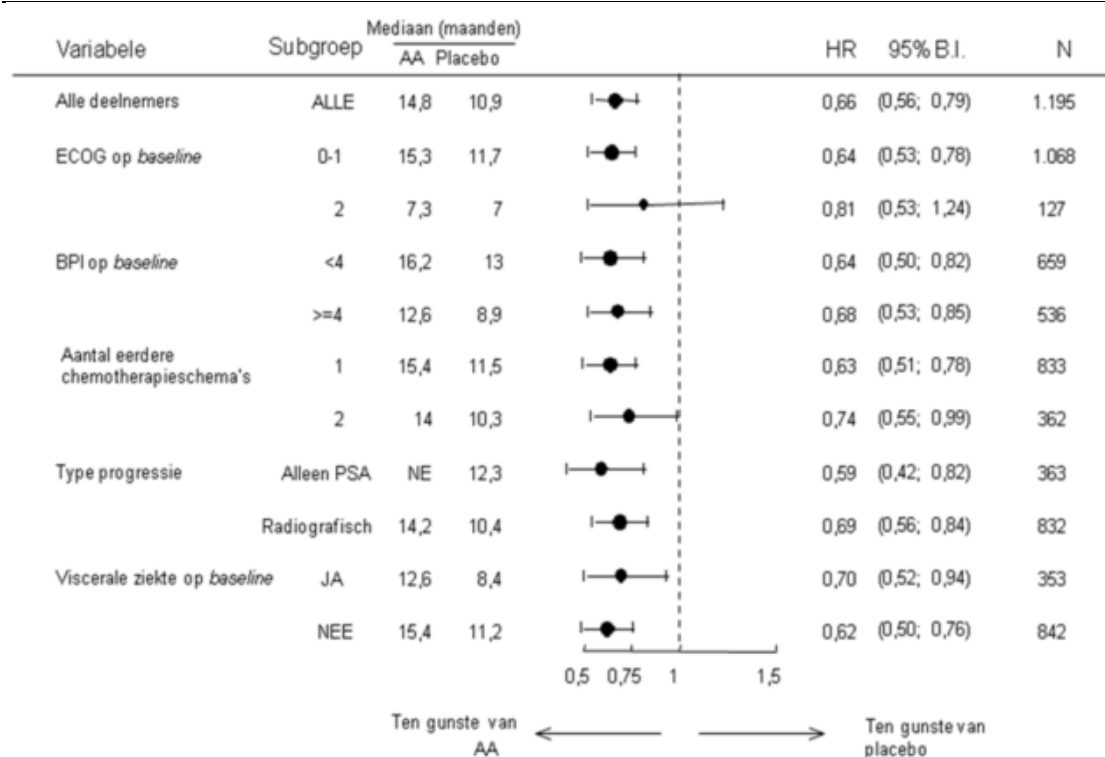
**Figuur 6: Kaplan-Meier-overlevingscurves van patiënten behandeld met ofwel abirateronacetaat ofwel een placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie**



AA = abirateronacetaat

Overlevingsanalyses van subgroepen toonden een consistent overlevingsvoordeel voor behandeling met abirateronacetaat (zie figuur 7).

**Figuur 7: Totale overleving per subgroep: hazard ratio en 95%-betrouwbaarheidsinterval**



AA = abirateronacetaat; BPI = *Brief Pain Inventory*; BI = betrouwbaarheidsinterval; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*-performancescore; HR = *hazard ratio*; NE = niet evalueerbaar

Naast de waargenomen verbetering van de totale overleving waren ook alle secundaire studie-eindpunten gunstig voor abirateronacetaat en statistisch significant na correctie voor meervoudig testen, als volgt:

Patiënten die abirateronacetaat kregen, toonden in vergelijking met patiënten die een placebo kregen een significant hoger totaal PSA-responspercentage (gedefinieerd als een verlaging van  $\geq 50\%$  ten opzichte van *baseline*), namelijk 38% versus 10%,  $p < 0,0001$ .

De mediane tijd tot PSA-progressie was 10,2 maanden voor patiënten behandeld met abirateronacetaat en 6,6 maanden voor patiënten behandeld met een placebo (HR = 0,580; 95%-BI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

De mediane radiologisch bepaalde progressievrije overleving was 5,6 maanden voor patiënten behandeld met abirateronacetaat en 3,6 maanden voor patiënten die een placebo kregen (HR = 0,673; 95%-BI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Pijn

Het percentage patiënten met pijnverlichting was statistisch significant hoger in de abiraterongroep dan in de placebogroep (44% versus 27%,  $p = 0,0002$ ). Een responder voor pijnverlichting was gedefinieerd als een patiënt die op twee achtereenvolgende evaluaties, met minstens 4 weken ertussen, over de laatste 24 uur in de ergste pijnintensiteitsscore op de BPI-SF een afname van minstens 30% ten opzichte van *baseline* ervoer, zonder hogere score van het analgeticagebruik. Alleen patiënten met een pijnscore van  $\geq 4$  op *baseline* en ten minste één postbaseline-pijnscore (N = 512) werden op pijnverlichting geanalyseerd.

In vergelijking met patiënten die een placebo gebruikten, had een lager percentage patiënten behandeld met abirateronacetaat pijnprogressie in maand 6 (22% versus 28%), 12 (30% versus 38%) en 18 (35% versus 46%). Pijnprogressie was gedefinieerd als een verhoging van  $\geq 30\%$  ten opzichte van *baseline* in de ergste pijnintensiteitsscore op de BPI-SF over de voorafgaande 24 uur, zonder

verlaging van de score voor het analgeticagebruik, waargenomen op twee achtereenvolgende bezoeken, of een verhoging van  $\geq 30\%$  in de score voor het analgeticagebruik, waargenomen op twee achtereenvolgende bezoeken. De tijd tot pijnprogressie in het 25e percentiel was 7,4 maanden in de abiraterongroep, versus 4,7 maanden in de placebogroep.

#### Skeletgerelateerde voorvallen

In de abiraterongroep had een lager percentage patiënten skeletgerelateerde voorvallen in vergelijking met de placebogroep na 6 maanden (18% versus 28%), 12 maanden (30% versus 40%) en 18 maanden (35% versus 40%). De tijd tot het eerste skeletgerelateerde voorval in het 25e percentiel in de abiraterongroep was twee keer zo hoog als bij de controlegroep: 9,9 maanden versus 4,9 maanden. Een skeletgerelateerd voorval was gedefinieerd als een pathologische fractuur, ruggenmergcompressie, palliatieve botbestraling of een botoperatie.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat abirateronacetaat bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met gevorderde prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van abirateron na toediening van abirateronacetaat is bestudeerd bij gezonde personen, bij patiënten met gemetastaseerde gevorderde prostaatkanker en bij personen zonder kanker, met lever- of nierinsufficiëntie. Abirateronacetaat wordt *in vivo* snel omgezet in abirateron, dat de biosynthese van androgenen remt (zie rubriek 5.1).

#### Absorptie

Na orale toediening van abirateronacetaat in nuchtere toestand is de tijd tot het bereiken van de maximale plasma-abirateronconcentratie ongeveer 2 uur.

Toediening van abirateronacetaat met voedsel leidt, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, tot een verhoging van de gemiddelde systemische blootstelling aan abirateron met een factor 10 (AUC) tot 17 ( $C_{max}$ ), afhankelijk van het vetgehalte van de maaltijd. Gezien de normale variatie in de samenstelling van maaltijden kan het innemen van abirateronacetaat met voedsel mogelijk leiden tot sterk variabele blootstellingen. Daarom mag Abirateron Mylan niet worden ingenomen met voedsel. Abirateron Mylan moet eenmaal daags als enkele dosis op een lege maag worden ingenomen. Abirateron Mylan moet minstens twee uur na het eten worden ingenomen en na het innemen van de tabletten mag minimaal één uur niets worden gegeten. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt (zie rubriek 4.2).

#### Distributie

De plasma-eiwitbinding van  $^{14}\text{C}$ -abirateron in humaan plasma is 99,8%. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 5 630 l, wat suggereert dat abirateron in sterke mate naar de perifere weefsels wordt verdeeld.

#### Biotransformatie

Na orale toediening van  $^{14}\text{C}$ -abirateronacetaat in de vorm van capsules wordt abirateronacetaat gehydrolyseerd tot abirateron, dat vervolgens wordt afgebroken via onder meer sulfatie, hydroxylering en oxidatie, voornamelijk in de lever. Het grootste deel van de circulerende radioactiviteit (ongeveer 92%) wordt gevonden in de vorm van metabolieten van abirateron. Van de 15 detecteerbare metabolieten vertegenwoordigen twee hoofdm metabolieten, abirateronsulfaat en N-oxideabirateronsulfaat, elk ongeveer 43% van de totale radioactiviteit.

#### Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van abirateron in plasma is ongeveer 15 uur, op basis van gegevens van gezonde personen. Na orale toediening van 1 000 mg  $^{14}\text{C}$ -abirateronacetaat wordt ongeveer 88% van de radioactieve dosis teruggevonden in de feces en ongeveer 5% in de urine. De belangrijkste



verbindingen in de feces zijn onveranderd abirateronacetaat en abirateron (respectievelijk ongeveer 55% en 22% van de toegediende dosis).

#### Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van abirateronacetaat werd bij patiënten met terminale nierziekte op een stabiel hemodialyseschema vergeleken met *'matched controls'* met een normale nierfunctie. De systemische blootstelling aan abirateron na een eenmalige orale dosis van 1 000 mg steeg niet bij personen met terminale nierziekte op hemodialyse. Bij toediening aan patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief ernstige nierinsufficiëntie, is geen verlaging van de dosis nodig (zie rubriek 4.2). Er is echter geen klinische ervaring bij patiënten met prostaatkanker en ernstige nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten wordt geadviseerd voorzichtig te zijn.

#### Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van abirateronacetaat werd onderzocht bij personen met reeds bestaande milde of matige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-klasse A en B) en bij gezonde controlepersonen. De systemische blootstelling aan abirateron na een eenmalige orale dosis van 1 000 mg steeg respectievelijk met ongeveer 11% en 260% bij personen met reeds bestaande milde en matige leverinsufficiëntie. De gemiddelde halfwaardetijd van abirateron wordt tot ongeveer 18 uur verlengd bij personen met milde leverinsufficiëntie en tot ongeveer 19 uur bij personen met matige leverinsufficiëntie.

In een andere studie werd de farmacokinetiek van abirateron onderzocht bij personen met reeds bestaande ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) (n = 8) en bij 8 gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie. De AUC aan abirateron steeg met ongeveer 600% en de fractie vrij geneesmiddel steeg met 80% bij personen met ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale leverfunctie.

Voor patiënten met reeds bestaande milde leverinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosis nodig. Het gebruik van abirateronacetaat moet zorgvuldig worden geëvalueerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie bij wie het voordeel duidelijk moet opwegen tegen de mogelijke risico's (zie de rubrieken 4.2 en 4.4). Abirateronacetaat mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Voor patiënten die tijdens de behandeling levertoxiciteit ontwikkelen, kan het nodig zijn de behandeling op te schorten en de dosis aan te passen (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In alle diertoxiciteitsstudies waren de concentraties circulerend testosteron significant verlaagd. Als gevolg daarvan werden een afname in orgaangewichten en morfologische en/of histopathologische veranderingen waargenomen in de geslachtsorganen en in de bijniere, de hypofyse en de borstklieren. Alle veranderingen bleken volledig of gedeeltelijk reversibel. De veranderingen in de geslachtorganen en androgeengevoelige organen komen overeen met de farmacologie van abirateron. Alle behandelingsgerelateerde hormonale veranderingen waren reversibel of bleken na een herstelperiode van 4 weken te verdwijnen.

In vruchtbaarheidsstudies bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten verminderde abirateronacetaat de vruchtbaarheid, hetgeen volledig reversibel was in 4 tot 16 weken nadat abirateronacetaat was gestaakt.

In een ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij de rat had abirateronacetaat effect op de zwangerschap, waarbij foetaal gewicht en foetale overleving verminderden. Hoewel abirateronacetaat niet teratogeen was, werden er effecten op de uitwendige genitaliën gezien.

In deze vruchtbaarheids- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies die bij de rat werden uitgevoerd, waren alle effecten gerelateerd aan de farmacologische activiteit van abirateron.

Met uitzondering van veranderingen in de geslachtsorganen die in alle diertoxicologische studies werden gezien, duiden niet-klinische gegevens niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Abirateronacetaat was niet carcinogeen in een studie van 6 maanden in de transgene muis (Tg.rasH2). In een carcinogeniciteitsstudie van 24 maanden in de rat verhoogde abirateronacetaat de incidentie van neoplasmata van interstitiële cellen in de testes. Deze bevinding wordt beschouwd als gerelateerd aan de farmacologische werking van abirateron en rat-specifiek. Abirateronacetaat was niet carcinogeen in vrouwelijke ratten.

#### Environmental Risk Assessment (ERA)

De werkzame stof, abirateron, vormt een risico voor het aquatische milieu, in het bijzonder voor vissen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Croscarmellosextrium (E468)  
Natriumlaurylsulfaat  
Povidon  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Lactosemonohydraat  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Tabletomhulling:

Poly(vinylalcohol)  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talk (E553b)

*Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten*

Rood ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten:

Alu-OPA/alu/pvc blisterverpakking van 56 of 60 tabletten  
Alu-OPA/alu/pvc geperforeerde eenheidsblisterverpakking van 56 x 1 of 60 x 1 tabletten  
Alu-pvc/PE/PVDC blisterverpakking van 56 of 60 tabletten  
Alu-pvc/PE/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakking van 56 x 1 of 60 x 1 tabletten

### Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten:

Flessen van HDPE (hogedichtheidpolyetheen) met zuurstofabsorberend busje en afgesloten met een moeilijk te openen sluiting voor kinderen van polypropyleen (PP), met een inhoud van 28 of 30 tabletten. Flessen van HDPE (hogedichtheidpolyetheen) afgesloten met een moeilijk te openen sluiting voor kinderen van polypropyleen (PP), met een inhoud van 28 of 30 tabletten.  
Alu-OPA/alu/pvc blisterverpakking van 28 of 30 tabletten  
Alu-OPA/alu/pvc geperforeerde eenheidsblisterverpakking van 28 x 1 of 30 x 1 tabletten  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Op basis van het werkingsmechanisme kan dit geneesmiddel schadelijk zijn voor een foetus in ontwikkeling. Daarom mogen vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen zijn dit geneesmiddel niet hanteren zonder bescherming, bijvoorbeeld handschoenen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het aquatische milieu (zie rubriek 5.3).

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 augustus 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Remedica Ltd.  
Aharnon Street  
Limassol Industrial Estate  
3056 Limassol  
Cyprus

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten  
abirateronacetaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg abirateronacetaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten  
56 x 1 filmomhulde tabletten  
60 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.  
**Neem Abirateron Mylan minstens twee uur na het eten in en er mag minstens één uur na het innemen van Abirateron Mylan niet worden gegeten.**

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen zijn, mogen Abirateron Mylan niet hanteren zonder handschoenen.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1571/001  
EU/1/21/1571/002  
EU/1/21/1571/003  
EU/1/21/1571/004  
EU/1/21/1571/005  
EU/1/21/1571/006  
EU/1/21/1571/007  
EU/1/21/1571/008

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Abirateron Mylan 500 mg

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten  
abirateronacetaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS EN HDPE-FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten  
abirateronacetaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 1 000 mg abirateronacetaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
30 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.  
**Neem Abirateron Mylan minstens twee uur na het eten in en er mag minstens één uur na het innemen van Abirateron Mylan niet worden gegeten.**

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen zijn, mogen Abirateron Mylan niet hanteren zonder handschoenen.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1571/009  
EU/1/21/1571/010  
EU/1/21/1571/011  
EU/1/21/1571/012  
EU/1/21/1571/013  
EU/1/21/1571/014  
EU/1/21/1571/015  
EU/1/21/1571/016

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Alleen kartonnen doos:  
Abirateron Mylan 1 000 mg

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

Alleen kartonnen doos

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

Alleen kartonnen doos

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Abirateron Mylan 1000 mg filmomhulde tabletten  
abirateronacetaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten abirateronacetaat**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Abirateron Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Abirateron Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Abirateron Mylan bevat een geneesmiddel met de naam abirateronacetaat. Het wordt gebruikt om prostaatkanker bij volwassen mannen te behandelen die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. Abirateron Mylan zorgt ervoor dat uw lichaam geen testosteron meer aanmaakt; hierdoor kan de groei van prostaatkanker worden vertraagd.

Als u Abirateron Mylan voorgeschreven krijgt voor het vroege stadium van de ziekte, waarin deze nog reageert op hormoonbehandeling, wordt het gebruikt met een behandeling die de testosteronspiegel verlaagt (androgeendeprivatietherapie).

Als u dit geneesmiddel krijgt, zal uw arts u ook een ander geneesmiddel voorschrijven, genaamd prednison of prednisolon. Dit is om de kans te verkleinen dat u een hoge bloeddruk krijgt, te veel water vasthoudt in uw lichaam (vochtretentie) of dat de hoeveelheid van de chemische stof kalium in uw bloed te laag wordt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor abirateronacetaat of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent een vrouw, in het bijzonder als u zwanger bent. Abirateron Mylan mag alleen door mannen worden gebruikt.
- U heeft ernstige schade aan uw lever.
- In combinatie met radium-223 (dat wordt gebruikt om prostaatkanker te behandelen).

Gebruik dit geneesmiddel niet als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u dat niet zeker weet, bespreek dit dan met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u leverproblemen heeft;
- als u is verteld dat u een hoge bloeddruk, hartfalen of een laag kaliumgehalte in uw bloed heeft (een laag kaliumgehalte in uw bloed kan het risico op problemen met uw hartritme verhogen);
- als u andere problemen heeft gehad met hart of bloedvaten;
- als u een onregelmatige of snelle hartslag heeft;
- als u kortademig bent;
- als u snel in gewicht bent toegenomen;
- als u gezwollen voeten, enkels of benen heeft;
- als u in het verleden een geneesmiddel dat ketoconazol wordt genoemd heeft gebruikt voor prostaatkanker;
- over de noodzaak om dit geneesmiddel te gebruiken samen met prednison of prednisolon;
- over mogelijke effecten op uw botten;
- als u een hoge bloedsuikerwaarde heeft.

Vertel het uw arts als u is verteld dat u enige vorm van hart- of vaataandoeningen heeft, inclusief hartritme problemen (aritmie), of als u behandeld wordt met geneesmiddelen voor deze aandoeningen.

Vertel het uw arts als u het volgende ervaart: het geel worden van de huid of ogen, donkerder worden van de urine, of ernstige misselijkheid of braken, aangezien dit tekenen of symptomen kunnen zijn van leverproblemen. In zeldzame gevallen kan het voorkomen dat de lever niet meer werkt (dit wordt acuut leverfalen genoemd), wat kan leiden tot de dood.

Afname van het aantal rode bloedcellen, een verminderd seksueel verlangen (libido), spierzwakte en/of spierpijn kunnen voorkomen.

Abirateron Mylan mag niet worden gegeven in combinatie met radium-223 vanwege een mogelijke verhoging van het risico op een botbreuk of op overlijden.

Als u, na de behandeling met Abirateron Mylan en prednison/prednisolon, van plan bent om een behandeling met radium-223 te ondergaan, dan moet u 5 dagen wachten voordat u begint met de behandeling met radium-223.

Als u twijfelt of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

**Bloedcontrole**

Abirateron Mylan kan invloed hebben op uw lever zonder dat u daarvan iets hoeft te merken. Als u dit geneesmiddel gebruikt, zal uw arts uw bloed controleren om mogelijke effecten op uw lever te vinden.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel is niet voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Als Abirateron Mylan per ongeluk wordt ingeslikt door een kind of jongere, ga dan onmiddellijk naar het ziekenhuis en neem de bijsluiter mee om aan de spoedarts te laten zien.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Gebruikt u naast Abirateron Mylan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is belangrijk omdat Abirateron Mylan de effecten van een aantal geneesmiddelen kan versterken waaronder geneesmiddelen voor het hart, kalmeringsmiddelen, sommige middelen voor diabetes, kruidenmiddelen (bijvoorbeeld sint-janskruid) en andere. Uw arts zal misschien de dosis van deze geneesmiddelen willen veranderen. Bovendien kunnen sommige geneesmiddelen de effecten van Abirateron Mylan versterken of afzwakken. Dit kan leiden tot bijwerkingen of tot een minder goede werking van Abirateron Mylan dan zou moeten.

Androgeendeprivatietherapie kan het risico op hartritme problemen verhogen. Zeg het tegen uw arts als u geneesmiddelen krijgt:

- die worden gebruikt om hartritme problemen te behandelen (bijvoorbeeld kinidine, procainamide, amiodaron en sotalol);
- waarvan bekend is dat ze het risico op hartritme problemen verhogen (bijvoorbeeld methadon [gebruikt als pijnstiller en ter vermindering van afkickverschijnselen bij een drugsverslaving], moxifloxacin [een antibioticum], antipsychotica [gebruikt voor ernstige psychische aandoeningen]).

Vertel het uw arts als u een van de hierboven vermelde geneesmiddelen gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten?**

- U mag dit geneesmiddel niet met voedsel innemen (zie rubriek 3, 'Hoe gebruikt u dit middel?').
- Het innemen van Abirateron Mylan met voedsel kan bijwerkingen veroorzaken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

**Abirateron Mylan mag niet door vrouwen worden gebruikt.**

- Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind als het wordt ingenomen door zwangere vrouwen.
- Vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen zijn, moeten handschoenen dragen als ze Abirateron Mylan moeten aanraken of hanteren.
- Als u seksueel contact heeft met een vrouw die zwanger zou kunnen worden, gebruik dan een condoom en een andere goed werkzame anticonceptiemethode.
- Als u seks heeft met een zwangere vrouw, gebruik dan een condoom ter bescherming van het ongeboren kind.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet waarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed zal hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen gereedschappen of machines te bedienen.

### **Abirateron Mylan bevat lactose en natrium**

- Dit geneesmiddel bevat lactose (een suikersoort). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.
- Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of uw apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

De aanbevolen dosering is 1 000 mg (twee tabletten van 500 mg of één tablet van 1 000 mg), eenmaal per dag.

### **Hoe neemt u Abirateron Mylan in?**

- Neem dit geneesmiddel in via de mond.
- **Neem Abirateron Mylan niet in met voedsel. Het innemen van Abirateron Mylan met voedsel kan ertoe leiden dat er meer van het geneesmiddel door het lichaam wordt geabsorbeerd dan nodig is en dit kan bijwerkingen veroorzaken.**
- **Neem de tabletten Abirateron Mylan eenmaal daags als een enkele dosis in op een lege maag. Abirateron Mylan moet minstens twee uur na het eten worden ingenomen en er mag minimaal één uur niets worden gegeten na het innemen van Abirateron Mylan (zie rubriek 2, 'Waarop moet u letten met eten?').**

- Slik de tabletten door met water.
- **Voor 500 mg:** breek de tabletten niet door.
- **Voor 1 000 mg:** de tabletten mogen worden gebroken om ze gemakkelijker door te kunnen slikken.
- Abirateron Mylan wordt gebruikt met een geneesmiddel genaamd prednison of prednisolon. Neem de prednison of prednisolon precies in zoals uw arts u heeft verteld.
- U moet elke dag prednison of prednisolon innemen tijdens het gebruik van Abirateron Mylan.
- In geval van een onvoorziene medische gebeurtenis kan het zijn dat u een andere hoeveelheid prednison of prednisolon moet innemen. Uw arts zal u vertellen of u de hoeveelheid prednison of prednisolon die u inneemt, moet aanpassen. Stop niet met het innemen van prednison of prednisolon, tenzij uw arts u dat zegt.

Uw arts kan u ook andere geneesmiddelen voorschrijven terwijl u Abirateron Mylan en prednison of prednisolon gebruikt.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer heeft ingenomen dan u zou mogen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of ga direct naar een ziekenhuis.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u vergeet om Abirateron Mylan of prednison of prednisolon in te nemen, neem dan de volgende dag uw gebruikelijke dosis.
- Als u langer dan één dag bent vergeten om Abirateron Mylan of prednison of prednisolon in te nemen, raadpleeg dan meteen uw arts.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van Abirateron Mylan of prednison of prednisolon, tenzij uw arts u dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Stop met het innemen van Abirateron Mylan en raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:**

- Spierzwakte, spiertrekkingen of bonzen van uw hart (hartkloppingen). Dit kan erop wijzen dat de hoeveelheid kalium in uw bloed te laag is.

#### **Andere bijwerkingen zijn:**

**Zeer vaak** (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

Vocht in uw benen of voeten, laag kaliumgehalte in uw bloed, verhoogde uitslagen van leverfunctietests, hoge bloeddruk, urineweginfectie, diarree.

**Vaak** (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

Hoge vetgehaltes in uw bloed, pijn op de borst, onregelmatige hartslag (boezemfibrilleren), hartfalen, snelle hartslag, ernstige infecties die sepsis genoemd worden, botbreuken, gestoorde spijsvertering (indigestie), bloed in de urine, huiduitslag.

**Soms** (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

Bijnierproblemen (deze hebben te maken met problemen met zout en water), afwijkend hartritme (aritmie), spierzwakte en/of spierpijn.

**Zelden** (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1 000 gebruikers):  
Longirritatie (ook wel allergische longblaasjesontsteking genoemd).  
Het niet meer werken van de lever (ook acuut leverfalen genoemd).

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):  
Hartaanval, veranderingen in uw ECG (elektrocardiogram) (QT-verlenging) en ernstige allergische reacties die gepaard gaan met moeite met slikken of ademen, opgezwollen gezicht, lippen, tong of keel, of een jeukerige uitslag.

Bij mannen die worden behandeld voor prostaatkanker kan botontkalking optreden. Abirateron in combinatie met prednison of prednisolon kan die botontkalking verergeren.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, de blisterverpakking en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is abirateronacetaat. Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg of 1 000 mg abirateronacetaat.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: croscarmellose-natrium (E468), natriumlaurylsulfaat, povidon, microkristallijne cellulose (E460), lactosemonohydraat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551) en magnesiumstearaat (E470b).

Filmomhulling: poly(vinylalcohol), titaniumdioxide (E171), macrogol (E1521) en talk (E553b). De tabletten van 500 mg bevatten tevens rood ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172).

Zie rubriek 2, 'Abirateron Mylan bevat lactose en natrium'.

### **Hoe ziet Abirateron Mylan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

**Abirateron Mylan 500 mg filmomhulde tabletten** zijn bruin, ovaal (19 mm lang x 10 mm breed), met aan één kant '500' aangebracht, en zijn beschikbaar in blisterverpakkingen van 56 of 60 tabletten en in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van 56 x 1 of 60 x 1 tabletten.

**Abirateron Mylan 1 000 mg filmomhulde tabletten** zijn wit tot gebroken wit, ovaal (23 mm lang x 11 mm breed), met een breuklijn aan één kant en effen aan de andere kant, zijn beschikbaar in flessen van 28 of 30 tabletten en zijn ook beschikbaar in blisterverpakkingen van 28 of 30 tabletten en

in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van 28 x 1 of 30 x 1 tabletten. De fles bevat ook een zuurstofabsorberend kokertje. Slik het zuurstofabsorberende kokertje niet in, omdat dit schadelijk kan zijn voor uw gezondheid.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

Remedica Ltd.  
Aharnon Street  
Limassol Industrial Estate  
3056 Limassol  
Cyprus

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Viatis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

Viatis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.