

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Abiraterone Mylan 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg abirateroniasetaattia vastaten 446 mg abirateronia.

Abiraterone Mylan 1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 000 mg abirateroniasetaattia vastaten 893 mg abirateronia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 500 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 68 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Abiraterone Mylan 1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 1 000 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 136 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ruskea soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”500” ja joka on kooltaan 19 mm pitkä ja 10 mm leveä.

Abiraterone Mylan 1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja toisella puolella ei mitään ja joka on kooltaan 23 mm pitkä ja 11 mm leveä. Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abiraterone Mylan on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa:

- äskettäin diagnosoidun korkean riskin etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon miehille yhdistelmänä androgeenideprivaatiohoidon kanssa (ks. kohta 5.1)
- etäpesäkkeisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joiden tauti on oireeton tai oireet ovat lieviä androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoito ei ole vielä kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1)
- etäpesäkkeisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joiden tauti on edennyt dosetakseliin pohjautuvan solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saa määrätä asianmukainen terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suositusannos on 1 000 mg (kaksi 500 mg:n tablettia tai yksi 1 000 mg:n tabletti) vuorokaudessa kerta-annoksena, jota ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. jäljempänä Antotapa). Tablettien ottaminen ruoan kanssa lisää systeemistä altistusta abirateronille (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Prednisonin tai prednisolonin annostus

Abiraterone Mylan -valmistetta käytetään etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin 5 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

Abiraterone Mylan -valmistetta käytetään etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin 10 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

Lääkkeellistä kastreatiota luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogeilla on jatkettava hoidon aikana, jos potilaalle ei ole tehty kirurgista kastreatiota.

Seuranta koskevat suositukset

Seerumin transaminaasipitoisuudet on mitattava ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Verenpainetta, seerumin kaliumpitoisuutta ja nesteen kertymistä elimistöön on seurattava kuukausittain. Jos potilaalla on merkittävä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski, häntä on kuitenkin seurattava kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on ennestään hypokalemia tai hypokalemia kehittyä Abiraterone Mylan -hoidon aikana, on harkittava potilaan kaliumpitoisuuden pitämistä tasolla $\geq 4,0$ mM.

Jos potilaalle kehittyä ≥ 3 . asteen toksisuutta, kuten korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa, turvotusta ja muuntyyppistä, mineralokortikoideihin liittymätöntä toksisuutta, hoito on keskeytettävä ja toksisuuden asianmukainen hoito on aloitettava. Abiraterone Mylan -hoitoa ei saa jatkaa ennen kuin toksisuusoireet ovat lieventyneet 1. asteeseen tai korjautuneet hoitoa edeltäneelle tasolle.

Jos joko Abiraterone Mylan-, prednisoni- tai prednisolonivuorokausiannos jää ottamatta, hoitoa jatketaan seuraavana päivänä ottamalla tavanomainen vuorokausiannos.

Maksatoksisuus

Jos potilaalle kehittyä hoidon aikana maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo suurenee yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden), hoito on heti keskeytettävä (ks. kohta 4.4). Hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella 500 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneelle tasolle. Jos potilaan hoito aloitetaan uudelleen, seerumin transaminaasiarvoja on seurattava kolmen kuukauden ajan vähintään kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos maksatoksisuus uusiutuu pienemmän 500 mg:n vuorokausiannoksen käytön yhteydessä, hoito on lopetettava.

Jos potilaalle kehittyä vaikea-asteista maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [upper limit of normal, ULN] nähden) hoidon missä tahansa vaiheessa, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen tällä valmisteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) ennestään sairastavan potilaan annosta ei tarvitse muuttaa.

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) on osoitettu suurentavan abirateronin systeemistä altistusta noin nelinkertaisesti, kun abirateroniasetaattia on annettu 1 000 mg:n kerta-annos suun kautta (ks. kohta 5.2). Toistuvien abirateroniasetaattiannostojen kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C). Annoksen säätämistä ei voida ennakoita. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta Abiraterone Mylan -hoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abiraterone Mylan -hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Abiraterone Mylan -valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon.

Antotapa

Abiraterone Mylan otetaan suun kautta.

Tabletti (tabletit) pitää ottaa yhtenä annoksena kerran päivässä tyhjään vatsaan. Abiraterone Mylan -valmiste pitää ottaa aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen eikä mitään ruokaa saa syödä vähintään yhteen tuntiin tablettien ottamisen jälkeen. 500 mg:n tabletti (tabletit) on nieltävä kokonaisina veden kanssa.

Abiraterone Mylan 1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit voidaan jakaa nielemisen helpottamiseksi. 1 000 mg:n tabletti (tabletit) niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohta 4.6).
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta [Child-Pugh-luokka C (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- Abiraterone Mylan -valmisteen ja prednisonin tai prednisolonin käyttö yhdessä radium-223:n (Ra-223:n) kanssa on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mineralokortikoidiylimäärästä aiheutuva korkea verenpaine, hypokalemia, nesteen kertyminen elimistöön ja sydämen vajaatoiminta

Abiraterone Mylan saattaa aiheuttaa korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön (ks. kohta 4.8) CYP17-entsyymien toiminnan estymisestä aiheutuvan mineralokortikoidipitoisuuden suurenemisen seurauksena (ks. kohta 5.1). Kortikosteroidin samanaikainen anto suppressoi adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH:n) erittymistä, jolloin haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste vähenevät. Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos verenpaineen nousu, hypokalemia (esim. sydänglykosideja käyttävillä potilailla) tai nesteen kertyminen elimistöön (esim. potilaat, joilla on sydämen vajaatoimintaa, vaikea-asteinen tai epästabili angina pectoris, äskettäin ollut sydäninfarkti, kammioperäisiä rytmihäiriöitä tai vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa) saattavat pahentaa potilaan perussairautta.

Abiraterone Mylan -valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos potilas on aiemmin sairastanut sydän- ja verisuonitautia. Vaiheen 3 abirateronitutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa, joilla oli kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä osoitti sydäninfarkti tai tromboottinen valtimotapahtuma edellisten kuuden kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai epästabili angina pectoris tai New York Heart Association (NYHA) -luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai sydämen ejektiofraktio < 50 %. Tutkimuksiin 3011 ja 302 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli sydämen eteisvärinä tai muita hoitoa vaativia sydämen rytmihäiriöitä. Hoidon turvallisuutta potilaille, joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on < 50 % tai jotka sairastavat NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoimintaa, ei varmistettu.

Ennen kuin hoitoa annetaan potilaalle, jolla on merkityksellinen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski (esim. aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa, huonossa hoitotasapainossa oleva

korkea verenpaine tai sydäntapahtumia, kuten iskeeminen sydäntauti), potilaan sydämen toiminnan tutkimista (esim. kaikututkimusta) on harkittava. Sydämen vajaatoiminta on hoidettava ja sydämen toiminta on optimoitava ennen Abiraterone Mylan -hoitoa. Potilaalla esiintyvä korkea verenpaine, hypokalemia ja nesteen kertyminen elimistöön on korjattava ja saatava hoitotasapainoon. Verenpainetta, seerumin kaliumpitoisuutta, nesteen kertymistä elimistöön (painon nousu, raajojen turvotus) sekä muita kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan viittaavia oireita ja löydöksiä on seurattava kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain ja poikkeavuudet on korjattava. Potilailla, joilla on esiintynyt abirateronihoidon yhteydessä hypokalemiaa, on havaittu QT-ajan pitenemistä. Sydämen toiminta on tutkittava kliinisten vaatimusten mukaisesti, asianmukainen hoito on aloitettava ja tämän hoidon lopettamista on harkittava, jos sydämen toiminta heikkenee kliinisesti merkityksellisesti (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden suurenemista, joka johti hoidon lopettamiseen tai annoksen muuttamiseen (ks. kohta 4.8). Seerumin transaminaasipitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos potilaalle kehittyy maksatoksisuuteen viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, seerumin transaminaasipitoisuus on mitattava heti. Jos ALAT- tai ASAT-arvo suurenee hoidon missä tahansa vaiheessa yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden, hoito on keskeytettävä heti ja maksan toimintaa on seurattava tarkoin. Hoitoa voidaan jatkaa vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneisiin arvoihin, ja annosta on tällöin pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalle kehittyy vaikeaa maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [ULN] nähden) milloin tahansa hoidon aikana, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen.

Aktiivista tai oireista virushepatiittia sairastavia potilaita ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin, joten abirateronin käytöstä tämän potilasryhmän hoitoon ei ole tietoja.

Useiden abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja, kun niitä annetaan kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka B tai C). Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta Abiraterone Mylan -hoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abiraterone Mylan -hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina akuuttia maksan vajaatoimintaa ja fulminanttia hepatiittia; osa näistä tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Kortikosteroidihoidon lopettaminen ja hoito stressitilanteissa

Potilasta on seurattava adrenokortikaalisen vajaatoiminnan varalta ja hoidossa on oltava varovainen, jos prednisoni- tai prednisolonihoito lopetetaan. Jos Abiraterone Mylan -hoitoa jatketaan kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen, potilasta on seurattava mineralokortikoidiyliäärän oireiden havaitsemiseksi (ks. edellä).

Prednisoni- tai prednisolonihoitoa saavien potilaiden kortikosteroidiannostusta saattaa olla aiheellista suurentaa epätavallisen stressin yhteydessä ennen stressiä aiheuttavaa tilannetta, sen aikana ja jälkeen.

Luuntiheys

Alentunutta luuntiheyttä voi esiintyä miehillä, joilla on pitkälle edennyt etäpesäkkeinen eturauhassyöpä. Abiraterone Mylan -valmisteen käyttö yhdessä glukokortikoidin kanssa voi tehostaa tätä vaikutusta.

Aiempi ketokonatsolin käyttö

Hoitovaste saattaa olla heikompi, jos potilas on aiemmin saanut ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon.

Hyperglykemia

Glukokortikoidien käyttö saattaa lisätä hyperglykemiaa, joten diabeetikoiden verensokeripitoisuutta on mitattava tiheästi.

Hypoglykemia

Hypoglykemiaa on raportoitu käytettäessä abirateroniasetaattia yhdistelmänä prednisonin/prednisolonin kanssa potilaille, jotka sairastavat ennestään diabetesta ja käyttävät pioglitatsonia tai repaglinidia (ks. kohta 4.5). Tästä syystä diabetespotilaiden verensokeripitoisuutta pitää seurata.

Käyttö solunsalpaajien kanssa

Abirateroniasetaatin ja sytotoksisen solunsalpaajahoidon samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Mahdolliset riskit

Etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, mukaan lukien Abiraterone Mylan -hoitoa saavat potilaat, saattaa esiintyä anemiamia ja seksuaalisia toimintahäiriöitä.

Vaikutukset luustolihasiin

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myopatiaa ja rbdomyolyysia. Useimmat tapaukset kehittyivät kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja potilaat toipuivat abirateroniasetaattihoiton lopettamisen jälkeen. Samanaikaisessa hoidossa lääkevalmisteilla, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa/rbdomyolyysia, suositellaan noudattamaan varovaisuutta.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia on vältettävä hoidon aikana (paitsi jos käytettävissä ei ole muuta hoitovaihtoehtoa), koska tällöin on olemassa riski, että altistus abirateronille pienenee (ks. kohta 4.5).

Abirateroni ja prednisoni/prednisoloni yhdessä Ra-223:n kanssa

Abirateronin ja prednisonin/prednisolonin käyttö yhdessä Ra-223:n kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) oireettomilla tai vähäoireisilla eturauhassyöpää sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa todetun lisääntyneen luunmurtumien riskin ja mahdollisesti lisääntyneen kuolleisuuden riskin vuoksi.

On suositeltavaa, että Ra-223-hoitoa ei aloiteta vähintään viiteen päivään Abiraterone Mylan -valmisteen ja prednisonin/prednisolonin yhdistelmän viimeisen annon jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoan vaikutus abirateroniin

Valmisteen antaminen ruoan kanssa lisää abirateronin imeytymistä huomattavasti. Tämän lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta ruokailun yhteydessä otettuna ei ole varmistettu, joten sitä ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset abirateronialtistukseen

Kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveet koehenkilöt saivat ensin vahvaa CYP3A4:n indusoijaa rifampisiinia 600 mg/vrk 6 vuorokauden ajan ja sen jälkeen 1 000 mg abirateroniasetaattia kerta-annoksena, abirateronin AUC_∞-arvon keskiarvo pieneni 55 prosenttia.

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia (esim. fenytoiinia, karbamatsipiinia, rifampisiinia, rifabutiinia, rifapentiinia, fenobarbitaalia, mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]) on vältettävä hoidon aikana, paitsi jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole käytettävissä.

Erillisessä terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa vahvan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin samanaikaisella annolla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta abirateronin farmakokinetiikkaan.

Abirateronin mahdolliset vaikutukset altistukseen muille lääkevalmisteille

Abirateroni on lääkeaineita maksassa metaboloivien entsyymien CYP2D6 ja CYP2C8 estäjä. Abirateroniasetaatin vaikutuksia (yhdistelmänä prednisonin kanssa) CYP2D6-substraatin dekstrometorfaanin kerta-annokseen selvittäneessä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC) dekstrometorfaanille suureni noin 2,9-kertaiseksi. Dekstrometorfaanin aktiivisen metaboliitin, dekstrofaanin, AUC₂₄-arvo suureni noin 33 %.

Varovaisuutta suositellaan käytössä CYP2D6-entsyymin välityksellä aktivoituvien tai metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, etenkin jos lääkkeen terapeuttinen indeksi on kapea. Jos CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen terapeuttinen indeksi on kapea, kyseisen lääkkeen annoksen pienentämistä on harkittava. Esimerkkejä CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat metoprololi, propranololi, desipramiini, venlafaksiini, haloperidoli, risperidoni, propafenoni, flekainidi, kodeiini, oksikodoni ja tramadoli (näistä kolme viimeisintä tarvitsee CYP2D6-entsyymiä aktiivisen analgeettisen metaboliitin muodostumiseen).

CYP2C8-entsyymin välityksellä vaikuttavien lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia terveillä tutkittavilla selvittäneessä tutkimuksessa pioglitatsonin AUC suureni 46 % ja pioglitatsonin aktiivisten metaboliittien, M-III:n ja M-IV:n, AUC-arvot pienenevät 10 %, kun pioglitatsonia annettiin yhdessä 1000 mg:n abirateroniasetaattikerta-annoksen kanssa. Potilaita on seurattava CYP2C8:n substraattiin liittyvien toksisuuden oireiden havaitsemiseksi, jos samanaikaisesti käytettävän CYP2C8:n substraatin terapeuttinen indeksi on kapea. Esimerkkejä CYP2C8:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat mm. pioglitatsoni ja repaglinidi (ks. kohta 4.4).

Pääasiallisten metaboliittien abirateronisulfaatin ja N-oksidiabirateronisulfaatin osoitettiin *in vitro* estävän lääkeaineita maksasoluihin kuljettavan OATP1B1:n toimintaa, minkä seurauksena OATP1B1:n välityksellä eliminoituvien lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua. Kuljettajaproteiineihin perustuvien yhteisvaikutusten varmistamiseksi ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, joten Abiraterone Mylan -valmisteen käytössä on oltava varovainen, kun samanaikaisesti käytetään QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita tai lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes), kuten ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeitä, metadonia, moksifloksasiinia, psykoosilääkkeitä, tms.

Spironolaktonin samanaikainen käyttö

Spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuksia. Spironolaktonin ja Abiraterone Mylan -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Abirateronin käytöstä ihmisellä raskauden aikana ei ole tietoja eikä tätä lääkevalmistetta ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Ehkäisy miehille ja naisille

Ei tiedetä, esiintyykö abirateronia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, on käytettävä kondomia. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa, on käytettävä kondomia ja sen lisäksi toista tehokasta ehkäisymenetelmää. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Abiraterone Mylan ei ole tarkoitettu naisille ja on vasta-aiheista naisille, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Abiraterone Mylan ei ole tarkoitettu naisille.

Hedelmällisyys

Abirateroniasetaatti vaikutti uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, mutta nämä vaikutukset korjautuivat täysin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Abiraterone Mylan -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Vaiheen 3 abirateroniasetaattitutkimusten yhdistetyssä haittavaikutusanalyyssissä todettiin, että $\geq 10\%$:lla potilaista havaittuja haittavaikutuksia olivat raajojen turvotus, hypokalemia, korkea verenpaine, virtsatieinfektio sekä suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus. Muita merkittäviä haittavaikutuksia ovat sydämen toimintahäiriöt, maksatoksisuus, luunmurtumat ja allerginen alveoliitti.

Abirateroni saattaa aiheuttaa vaikutusmekanisminsa farmakodynaamisena seurauksena korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön. Vaiheen 3 tutkimuksissa havaittiin ennakoituja mineralokortikoidihaittavaikutuksia yleisemmin abirateroniasetaattia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: hypokalemia 18 % vs. 8 %, korkea verenpaine 22 % vs. 16 % ja nesteen kertyminen elimistöön (raajojen turvotus) 23 % vs. 17 %. Abirateroniasetaattihoitoa ja lumehoitoa saaneiden potilaiden vertailussa CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. ja 4. asteen hypokalemiaa havaittiin 6 %:lla vs. 1 %:lla potilaista, CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. ja 4. asteen hypertensiota havaittiin 7 %:lla vs. 5 %:lla potilaista ja 3. ja 4. asteen nesteen kertymistä elimistöön (raajojen turvotusta) havaittiin 1 %:lla vs. 1 %:lla potilaista. Mineralokortikoidivaikutukset saatiin yleensä hoidetuksi onnistuneesti lääkehoidolla. Kortikosteroidin samanaikainen käyttö vähentää näiden haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Tutkimuksissa pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastaville potilaille, jotka käyttivät LHRH-analogia tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, annettiin abirateronia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistelmänä pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (joko 5 mg tai 10 mg vuorokaudessa käyttöaiheesta riippuen) kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$,

< 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä lääketutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus ja esiintymistiheys
Infektiot	hyvin yleinen: virtsatieinfektio yleinen: sepsis
Immuunijärjestelmä	tuntematon: anafylaktiset reaktiot
Umpieritys	melko harvinainen: lisämunuaisten vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen: hypokalemia yleinen: hypertriglyseridemia
Sydän	yleinen: sydämen vajaatoiminta*, angina pectoris, eteisvärinä, takykardia melko harvinainen: muut sydämen rytmihäiriöt tuntematon: sydäninfarkti, QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	hyvin yleinen: hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	harvinainen: allerginen alveoliitti ^a
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen: ripuli yleinen: dyspepsia
Maksa ja sappi	hyvin yleinen: suurentunut ALAT-arvo ja/tai suurentunut ASAT-arvo ^b harvinainen: fulminantti hepatiitti, akuutti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen: ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen: myopatia, rbdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatie	yleinen: verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen: perifeerinen edeema
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	yleinen: luunmurtumat ^{**}

* Sydämen vajaatoiminta sisältää kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion toimintahäiriön ja pienentyneen ejektiofraktion.

** Luunmurtumat käsittävät osteoporoosin ja kaikki luunmurtumat patologisia luunmurtumia lukuun ottamatta.

^a Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä spontaaniraportoinnissa.

^b Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon ja maksan toiminnan poikkeavuudet.

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla esiintyi seuraavia CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. asteen haittavaikutuksia: hypokalemia 5 %; virtsatieinfektio 2 %, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus 4 %, korkea verenpaine 6 %, luunmurtumat 2 %; raajojen turvotus, sydämen vajaatoiminta ja eteisvärinä, kutakin 1 %. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. asteen hypertriglyseridemiaa ja angina pectorista esiintyi < 1 %:lla potilaista. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 4. asteen virtsatieinfektioita, suurentuneita

alaniiniaminotransferaasipitoisuuksia ja/tai suurentuneita aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksia, hypokalemiaa, sydämen vajaatoimintaa, eteisvärinää ja luunmurtumia esiintyi < 1 %:lla potilaista.

Korkean verenpaineen ja hypokalemian ilmaantuvuuden havaittiin olevan suuremmat hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasryhmässä (tutkimus 3011). Korkeaa verenpainetta havaittiin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasjoukossa 36,7 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 11,8 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 20,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 302. Hypokalemiaa havaittiin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasjoukossa 20,4 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 19,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 14,9 %:iin potilaista tutkimuksessa 302.

Haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat suuremmat potilaiden alaryhmässä, jossa ECOG-suorituskykyasteet olivat lähtötilanteessa 2, samoin kuin iäkkäillä potilailla (≥ 75 -vuotiailla).

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kolmeen vaiheen 3 tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä oli osoittanut sydäninfarkti, tai valtimon tromboottinen tapahtuma kuuden edellisen kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris tai NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai jos sydämen ejektiofraktioksi oli mitattu < 50 %. Kaikki tutkimuksiin mukaan otetut (sekä vaikuttavaa hoitoa että lumehoitoa saaneet potilaat) saivat samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoitoa, pääasiassa LHRH-analogeilla, mihin on liittynyt diabetesta, sydäninfarkti, aivoverenkiertohäiriöitä ja sydänperäisiä äkkikuolemia. Abirateroniasetaattihoitoa tai lumelääkettä saaneille potilaille ilmaantui vaiheen 3 tutkimuksissa sydämeen ja verisuonistoon liittyviä haittavaikutuksia seuraavasti: eteisvärinä 2,6 % vs. 2,0 %, takykardia 1,9 % vs. 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs. 0,8 %, sydämen vajaatoiminta 0,7 % vs. 0,2 % ja sydämen rytmihäiriöt 0,7 % vs. 0,5 %.

Maksatoksisuus

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu maksatoksisuutta, kuten kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista noin 6 %:lla on raportoitu 3. ja 4. asteen maksatoksisuutta (esim. ALAT- tai ASAT-arvon suurenemista yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden suurenemista yli 1,5-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden) tyypillisesti kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tutkimuksessa 3011 havaittiin 3. tai 4. asteen maksatoksisuutta 8,4 %:lla abirateronihoitoa saaneista potilaista. Kymmenen abirateronihoitoa saaneen potilaan hoito keskeytettiin maksatoksisuuden vuoksi; kahdella heistä oli 2. asteen maksatoksisuutta, kuudella oli 3. asteen maksatoksisuutta ja kahdella oli 4. asteen maksatoksisuutta. Tutkimuksessa 3011 yksikään potilas ei kuollut maksatoksisuuden seurauksena. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa maksan toimintakokeiden tulokset suurenevät todennäköisemmin, jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo oli koholla jo ennen hoitoa kuin jos potilaan arvot olivat hoidon alussa normaalit. Kun joko ALAT- tai ASAT-arvon havaittiin kohonneen yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden havaittiin kohonneen yli kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden, abirateroniasetaattihoito keskeytettiin tai lopetettiin. Kahdessa tapauksessa esiintyi maksan toimintakokeiden tulosten huomattavaa suurenemista (ks. kohta 4.4). Näiden kahden potilaan maksan toiminta oli hoidon alussa normaali, mutta heidän ALAT- tai ASAT-arvonsa suurenevät 15–40-kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden ja bilirubiinipitoisuus suureni 2–6-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Kun hoito lopetettiin, kummankin potilaan maksan toimintakokeiden tulokset normalisoituivat ja toinen potilas sai uudelleen hoitoa eivätkä maksa-arvot enää suurentuneet. Tutkimuksessa 302 havaittiin ALAT- tai ASAT-arvon 3. tai 4. asteen suurenemista 35 (6,5 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla. Kohonnut aminotransferaasipitoisuus korjautui 3 potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla (näistä kolmesta potilaasta kahdelle ilmaantui useita uusia maksametastaaseja ja yhden potilaan ASAT-arvo pysyi suurentuneena noin 3 viikkoa viimeisen abirateroniasetaattiannoksen jälkeen). Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 1,1 %:n abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:n lumelääkettä saaneista potilaista raportoitiin

keskeyttäneen hoidon suurentuneen ALAT- ja ASAT-arvon tai maksan toimintahäiriön vuoksi. Maksatoksisuudesta aiheutuneita kuolemia ei raportoitu.

Maksatoksisuuden riskiä pienennettiin kliinisissä tutkimuksissa siten, että potilasta ei otettu mukaan tutkimukseen, jos hän tutkimuksen alkaessa sairasti hepatiittia tai hänellä oli merkittäviä poikkeavuuksia maksan toimintakokeiden tuloksissa. Tutkimukseen 3011 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli lähtötilanteessa ALAT- ja ASAT-arvo > 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, bilirubiinipitoisuus > 1,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden tai aktiivinen tai oireinen virushepatiitti tai krooninen maksasairaus; askitesta tai maksan toimintahäiriöstä johtuva verenvuotosairaus. Tutkimukseen 301 ei otettu mukaan potilaita, joiden ALAT- ja ASAT-arvo oli ennen hoidon aloittamista \geq 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaan maksassa ei ollut etäpesäkkeitä, ja > 5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaalla oli maksassa etäpesäkkeitä. Tutkimukseen 302 osallistumaan soveltuviksi ei katsottu potilaita, joilla oli maksassa etäpesäkkeitä, eikä siihen otettu mukaan potilaita, joiden ALAT- ja ASAT-arvo oli ennen hoidon aloittamista \geq 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden. Jos kliinisiin tutkimuksiin osallistuvalla potilaalla kehittyi maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia, nämä hoidettiin tehokkaasti keskeyttämällä hoito ja sallimalla hoidon jatkaminen vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset olivat palautuneet potilaalla hoitoa edeltävälle tasolle (ks. kohta 4.2). Potilaan hoitoa ei enää jatkettu, jos ALAT- tai ASAT-arvo oli suurentunut > 20-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Tämän potilasryhmän hoidon jatkamisen turvallisuutta ei tiedetä. Maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Abirateronin yliannostuksesta ihmisillä on vähän tietoa.

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Yliannostuksen yhteydessä valmisteen antaminen on lopetettava ja potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevaa hoitoa, johon sisältyy potilaan sydämen toiminnan seuraaminen rytmihäiriöiden varalta sekä hypokalemian ja nesteen elimistöön kertymisen oireiden ja löydösten seuranta. Maksan toimintaa on myös seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, muut hormoni antagonistit ja vastaavat valmisteet, ATC-koodi: L02BX03

Vaikutusmekanismi

Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* abirateroniksi, joka on androgeenin biosynteesin estäjä. Abirateroni estää selektiivisesti erityisesti entsyymiä 17 α -hydroksylaasi/C17,20-lyyaasi (CYP17). Tämä entsyymi ilmentyy kiveksissä, lisämunuaisissa ja eturauhaskasvaimen kudoksessa tapahtuvassa androgeenin biosynteesissä ja sitä tarvitaan tähän biosynteesiin. CYP17 katalysoi pregnenolonin ja progesteronin muuntumista testosteronin esiasteiksi, DHEA:ksi ja androsteenidioniksi 17 α -hydroksylaation ja C17,20-sidoksen katkeamisen kautta. CYP17:n toiminnan estyminen lisää myös mineralokortikoidituotantoa lisämunuaisissa (ks. kohta 4.4).

Androgeeneille herkkä eturauhassyöpä reagoi androgeenipitoisuutta pienentävään hoitoon. Androgeenideprivaatiohoito, kuten LHRH-analogihoito tai kivesten poisto, vähentävät androgeenin muodostumista kiveksissä, mutta eivät vaikuta androgeenin muodostumiseen lisämunuaisissa tai kasvaimessa. Abirateronihoidon yhdessä LHRH-analogihoidon (tai kivesten poistoleikkauksen) kanssa

pientää seerumin testosteronipitoisuuden havaitsemisrajan alapuolelle (kaupallisilla määrittymenetelmillä).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Abirateroniasetaatti pienentää seerumin testosteronipitoisuuden ja muiden androgeenien pitoisuudet pienemmiksi kuin LHRH-analogihoito tai kivesten poistoleikkaus yksinään. Tämä johtuu CYP17-entsyymien selektiivisestä estymisestä, koska CYP17-entsyymiä tarvitaan androgeenien biosynteesiin. PSA on eturauhassyöpää sairastavien potilaiden biomarkkeri. Vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joiden taksaania sisältävä solunsalpaajahoito oli epäonnistunut, 38 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista hoitoa edeltävä PSA-pitoisuus pieneni vähintään 50 % verrattuna 10 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho varmistettiin kolmessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 3011, 302 ja 301) potilailla, jotka sairastivat etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää tai etäpesäkkeistä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää. Tutkimuksessa 3011 mukana olleet potilaat olivat saaneet etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän diagnoosin äskettäin (enintään 3 kuukautta ennen satunnaistamista) ja heillä oli korkean riskin ennustetekijöitä. Korkean riskin ennusteeksi määriteltiin, että potilaalla oli vähintään kaksi seuraavista kolmesta riskitekijästä: 1) Gleason-pisteet ≥ 8 ; 2) luuston kuvauksessa todettu kolme tai sitä useampi leesio; 3) mitattavissa oleva viskeraalinen (imusolmukkeita lukuun ottamatta) etäpesäke. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateroniasetaattia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kerran päivässä annettavaan pieneen prednisoniannokseen (5 mg), joiden lisäksi annettiin tavanomainen androgeenideprivaatiohoito (LHRH:n agonisti tai kivesten poistoleikkaus). Vertailuryhmän potilaat saivat androgeenideprivaatiohoitoa ja lumehoitoa sekä abirateroniasetaatti- että prednisonihoidon sijaan. Tutkimuksessa 302 mukana olleet potilaat eivät olleet saaneet aiemmin dosetakselia, kun taas tutkimuksessa 301 mukana olleet potilaat olivat aiemmin saaneet dosetakselia. Potilaat saivat LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateroniasetaattia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kaksi kertaa päivässä annettavaan pieneen prednisoni- tai prednisoloniannokseen (5 mg). Verrokkipotilaat saivat lumelääkettä ja pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (5 mg) kaksi kertaa päivässä.

Seerumin PSA-pitoisuuden riippumattomat muutokset eivät aina ennusta kliinistä hyötyä. Sen vuoksi kaikissa näissä tutkimuksissa suositeltiin, että potilaat jatkavat tutkimushoitoa siihen saakka, kunnes he täyttävät kyseisen tutkimuksen osalta määritellyt tutkimuksen päättymiseen johtavat kriteerit.

Spirolaktonin käyttö ei ollut sallittua missään näistä tutkimuksista, koska spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa PSA-pitoisuuksia.

Tutkimus 3011 (äskettäin diagnosoitua korkean riskin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavat potilaat)

Tutkimukseen 3011 mukaan otettujen potilaiden (n = 1 199) iän mediaani oli 67 vuotta. Abirateroniasetaattihoitoa saaneiden potilaiden lukumäärä etnisen taustan mukaan ryhmiteltynä oli valkoihoisia 832 (69,4 %), aasialaisia 246 (20,5 %), tummaihoisia tai afroamerikkalaisia 25 (2,1 %), muita 80 (6,7 %), ei tiedossa / ei raportoitu 13 (1,1 %) ja Amerikan intiaaneja tai Alaskan alkuperäiskansojen väestöä 3 (0,3 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykypisteet olivat 97 %:lla potilaista 0 tai 1. Potilaita, joilla tiedettiin olevan etäpesäkkeitä aivoissa, huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, merkittävä sydänsairaus tai NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaita, joiden etäpesäkkeistä eturauhassyöpää oli aiemmin hoidettu lääkähoidolla, sädehoidolla tai leikkauksella, ei otettu mukaan tutkimukseen, lukuun ottamatta potilaita, jotka olivat saaneet enintään 3 kuukauden ajan androgeenideprivaatiohoitoa tai 1 hoitjakson palliatiivista sädehoitoa tai joille oli tehty leikkaus etäpesäkkeisen sairauden aiheuttamien oireiden hoitamiseksi. Ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Kipua kuvaavien Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) -pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 2,0 sekä aktiivista hoitoa että lumehoitoa saaneessa ryhmässä. Ensisijaisten

päätetapahtumien lisäksi hyötyä arvioitiin myös mittaamalla aikaa luustoon liittyviin tapahtumiin, aikaa seuraavaan eturauhassyöpähoitoon, aikaa solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa kivun pahenemiseen ja aikaa PSA-arvon etenemiseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, potilas vetäytyi tutkimuksesta, ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai potilas kuoli.

Radiologinen tautivapaa elossaoloaika määriteltiin ajaksi satunnaistamisesta sairauden radiologisesti todettuun etenemiseen tai potilaan kuolemaan mistä tahansa syystä. Radiologisesti todettuun etenemiseen kuuluivat sairauden eteneminen luuston kuvauksen perusteella (muokattujen Prostate Cancer Working Group-2 [PCWG2] -kriteerien mukaisesti) tai todettujen pehmytkudosleesioiden eteneminen TT- tai magneettikuvauksen perusteella (RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti).

Hoitoryhmien välillä havaittiin merkittävä ero radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

Taulukko 2: Radiologinen tautivapaa elossaoloaika, ositettu analyysi; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

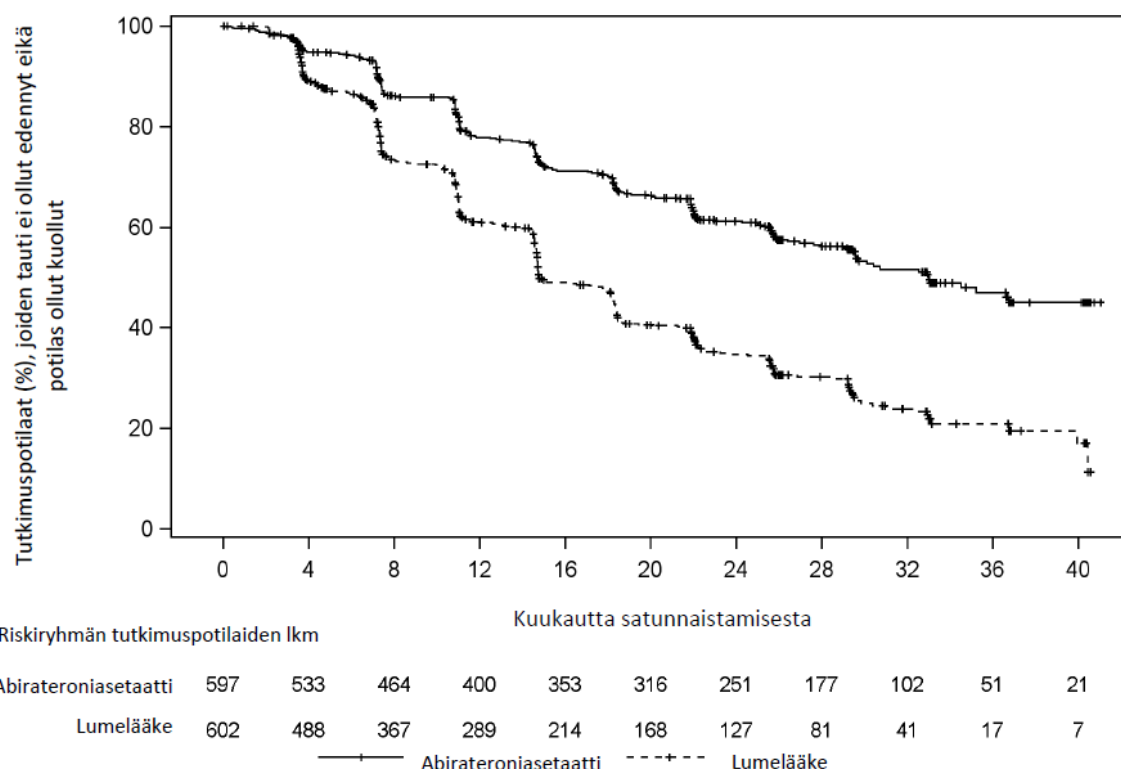
	AA-P	Lumelääke
Satunnaistettuja tutkimuspotilaita	597	602
Tapahtumia	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Sensuroituja	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Aika tapahtumaan (kuukautta)		
Mediaani (95 %:n CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Vaihteluväli	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Huom.: + = sensuroitu havainto, NE = ei arvioitavissa (not estimable). rPFS-tapahtuman määrittelyssä on huomioitu radiologisesti todettu eteneminen ja kuolema. AA-P = tutkimuspotilaat, jotka saivat abirateroniasetaattia ja prednisonia.

^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykypisteillä (0/1 tai 2) ja viskeraalisella leesiolla (ei tai kyllä) ositetulla log-rank-testillä.

^b Riskisuhde perustuu ositettuun suhteellisen riskin malliin. Riskisuhde < 1 suosii AA-P-ryhmää.

Kuva 1: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)



Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi, kun abirateroniasetaatti ja prednisoni yhdistettiin androgeenideprivaatiohoitoon ja kuoleman riski pieneni 34 % lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmään verrattuna (HR = 0,66; 95 %:n CI: 0,56; 0,78 $p < 0,0001$) (ks. taulukko 3 ja kuva 2).

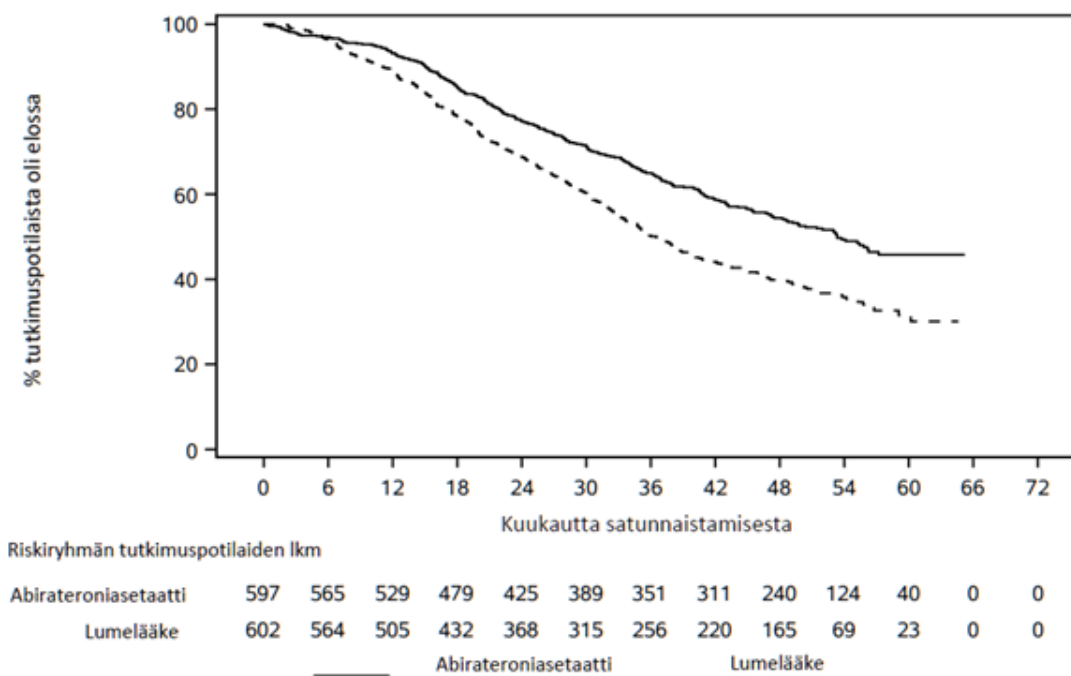
Taulukko 3: Joko abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

Kokonaiselossaoloaika	Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmä (N = 597)	Lumelääke (N = 602)
Kuolemantapauksia (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Elosaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5, 40,0)
Riskisuhde (HR) (95 %:n CI) ¹		0,66 (0,56; 0,78)

NE = ei arvioitavissa (not estimable)

¹ Riskisuhde on saatu ositetulla suhteellisen riskin mallilla. Riskisuhde < 1 suosii abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää.

Kuva 2: Kaplan–Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta; tutkimuksen PCR3011 analyysin hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko



Potilaiden alaryhmäanalyysit suosivat yhdenmukaisesti abirateroniasetaattihoitoa. Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmän hoitovaikutus radiologiseen tautivapaaseen elossaoloaikaan ja kokonaiselossaoloaikaan oli yhdenmukaisesti suotuisa kaikissa koko tutkimusryhmän ennalta määritellyissä alaryhmissä, lukuun ottamatta niiden potilaiden alaryhmää, joiden ECOG-suorituskykyasteet olivat 2, heillä hyötyä ei havaittu. Otokoko ryhmässä oli kuitenkin pieni (n = 40), mikä rajoittaa merkityksellisten päätelmien tekemistä.

Kokonaiselossaoloajassa ja radiologisessa tautivapaassa ajassa osoitettujen paranemisten lisäksi abirateroniasetaattihoitosta osoitettiin olevan hyötyä lumehoitoon verrattuna kaikissa prospektiivisesti määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa.

Tutkimus 302 (solunsalpaajilla aiemmin hoitamattomat potilaat)

Tähän tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa ja joiden tauti oli oireeton tai oireet olivat lieviä ja joille solunsalpaajahoido ei ollut vielä kliinisesti aiheellista. Jos pahimmasta kivusta annetut Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) -pisteet olivat edellisten 24 tunnin aikana 0–1, potilaan katsottiin olleen oireeton, ja pisteiden 2–3 katsottiin merkitsevän lieviä oireita.

Tutkimukseen 302 (n = 1 088) mukaan otettujen abirateroniasetaattihoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta ja lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 70 vuotta. Abirateroniasetaattihoitoa saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 520 valkoihoista (95,4 %), 15 mustaihoista (2,8 %), 4 aasialaista (0,7 %) ja 6 muita (1,1 %). 76 % kummankin hoitoryhmän potilaista oli saanut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykyasteet 0, ja 24 % potilaista oli saanut ECOG-suorituskykyasteet 1. Viidelläkymmenellä prosentilla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan luustossa. Lisäksi 31 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä luustossa ja pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa ja 19 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan

pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä. Muita tehon ensisijaisia päätetapahtumia olivat kokonaisedossaolo ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Hoidon hyötyä potilaalle arvioitiin muiden ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi mittaamalla aikaa opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon, aikaa sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa ECOG-suorituskykyasteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä ja aikaa taudin etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella, mikä perustui Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) -kriteereihin. Tutkimushoito lopetettiin, kun todettiin taudin kiistaton kliininen eteneminen. Hoito voitiin lopettaa myös silloin, kun taudin radiologinen eteneminen tutkijan arvion perusteella varmistui.

Radiologista tautivapaata elossaoloaika (rPFS) arvioitiin PCWG2-kriteerien (luustumuutokset) ja modifioitujen RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pehmytkudosmuutokset) mukaisella sekvenssikuvauksella. Radiologista tautivapaata elossaoloaika analysoitiin arvioimalla taudin radiologista etenemistä keskitetysti.

Radiologisen tautivapaan elossaoloajan suunniteltuna analysointiajankohtana todettiin 401 tapahtumaa, jolloin 150 (28 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla ja 251 (46 %) lumehoitoa saaneella potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut. Radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa todettiin merkittävä ero hoitoryhmien välillä (ks. taulukko 4 ja kuva 3).

Taulukko 4: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

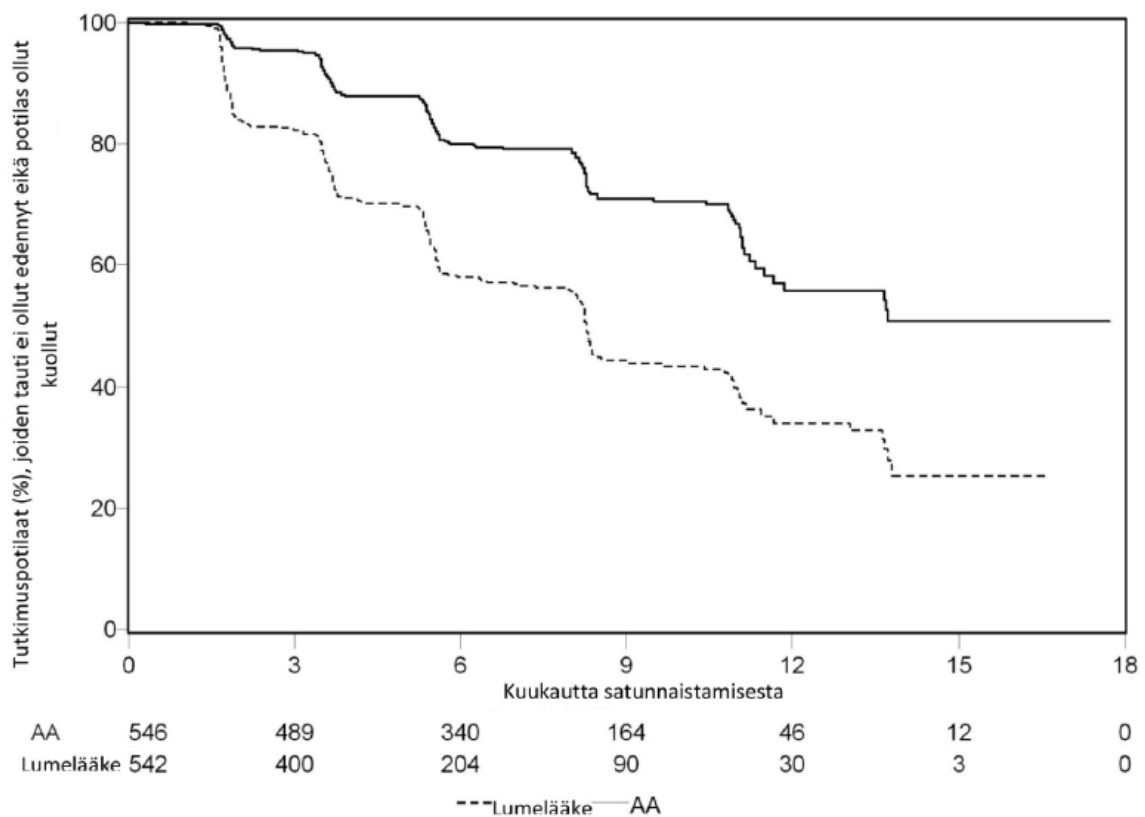
	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	150 (28 %)	251 (46 %)
rPFS:n mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	Ei saavutettu (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-arvo*		< 0,0001
Riskisuhde (HR)** (95 %:n CI)		0,425 (0,347; 0,522)

NE = Ei arvioitu (Not estimated)

* p-arvo on saatu lähtötalanteen ECOG-suorituskykyasteiden (0 tai 1) ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (Hazard ratio, HR) < 1 osoittaa abirateroniasetaatin paremmuuden

Kuva 3: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA = Abirateroniasetaatti

Tutkimuspotilastietojen keräämistä jatkettiin kuitenkin kokonaiselossaolon (overall survival, OS) toiseen välianalyysiin saakka. Tutkija kävi seurantana toteutettuna herkkyysanalyysinä läpi radiologisen tautivapaan elossaoloajan radiologiset tiedot, tiedot on esitetty taulukossa 5 ja kuvassa 4.

Kuudellasadallaseitsemällä (607) potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut: 271 (50 %) abirateroniasetaattia saaneessa ryhmässä ja 336 (62 %) lumelääkeryhmässä. Abirateroniasetaattihoito pienensi radiologisen löydöksen riskiä taudin etenemisestä tai kuoleman riskiä 47 % lumelääkkeeseen verrattuna (HR = 0,530; 95 %:n CI [0,451; 0,623]; $p < 0,0001$). rPFS:n mediaani oli abirateroniasetaattiryhmässä 16,5 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

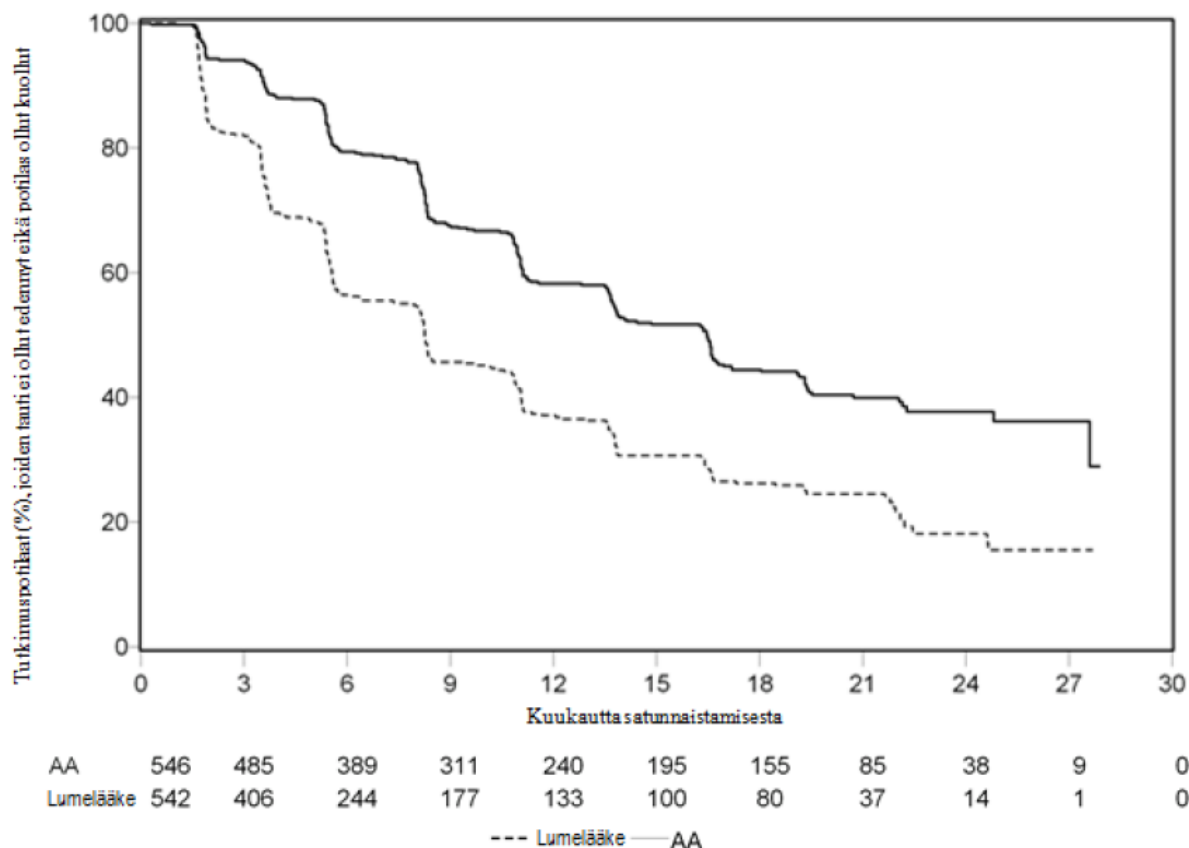
Taulukko 5: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)

	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	271 (50 %)	336 (62%)
rPFS:n mediaani, kuukautta	16,5	8,3
(95 %:n CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-arvo*	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)**	0,530	
(95 %:n CI)	(0,451; 0,623)	

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskykyasteiden (0 tai 1) mukaan ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoidon paremmuuden

Kuva 4: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)



AA = Abirateroniasetaatti

Suunniteltu välianalyysi kokonaiselossaolosta tehtiin, kun oli todettu 333 kuolemaa. Tutkimuksen sokkoutus purettiin havaitun kliinisen hyödyn laajuuden perusteella, ja lumehoitoryhmän potilaille annettiin mahdollisuus saada abirateroniasetaattihoidoa. Kokonaiselossaolo oli pidempi

abirateroniasetaattihoidon yhteydessä lumelääkkeeseen verrattuna, ja kuolemanriski oli 25 % pienempi (HR = 0,752; 95 %:n CI: [0,606, 0,934], p = 0,0097), mutta kokonaiselossaolon tulokset eivät olleet valmiit eikä väliallyysissa saavutettu tilastollisen merkitsevyyden suhteen etukäteen määriteltyä keskeyttämisrajaa (ks. taulukko 6). Elossaolon seuranta jatketaan tämän väliallyysin jälkeen.

Suunniteltu kokonaiselossaolon loppuanalyysi tehtiin, kun oli todettu 741 kuolemaa (seuranta-ajan mediaani 49 kuukautta). Abirateroniasetaattihoidon saaneista potilaista oli kuollut kuusikymmentäviisi prosenttia (354/546) verrattuna 71 %:iin (387/542) lumehoidon saaneista potilaista. Abirateronihoidon saaneessa ryhmässä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaiselossaolon suhteen, sillä kuolemanriski oli pienentynyt 19,4 % (HR = 0,806; 95 %:n CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ja kokonaiselossaolon mediaani oli pidentynyt 4,4 kuukautta (abirateroniasetaattihoidossa 34,7 kuukautta, lumehoidossa 30,3 kuukautta) (ks. taulukko 6 ja kuva 5). Tulosten tällainen paraneminen osoitettiin, vaikka 44 % lumehoitoryhmän potilaista sai myöhemmin abirateroniasetaattihoidon.

Taulukko 6: Tutkimus 302: Potilaiden kokonaiselossaolo abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoidon tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

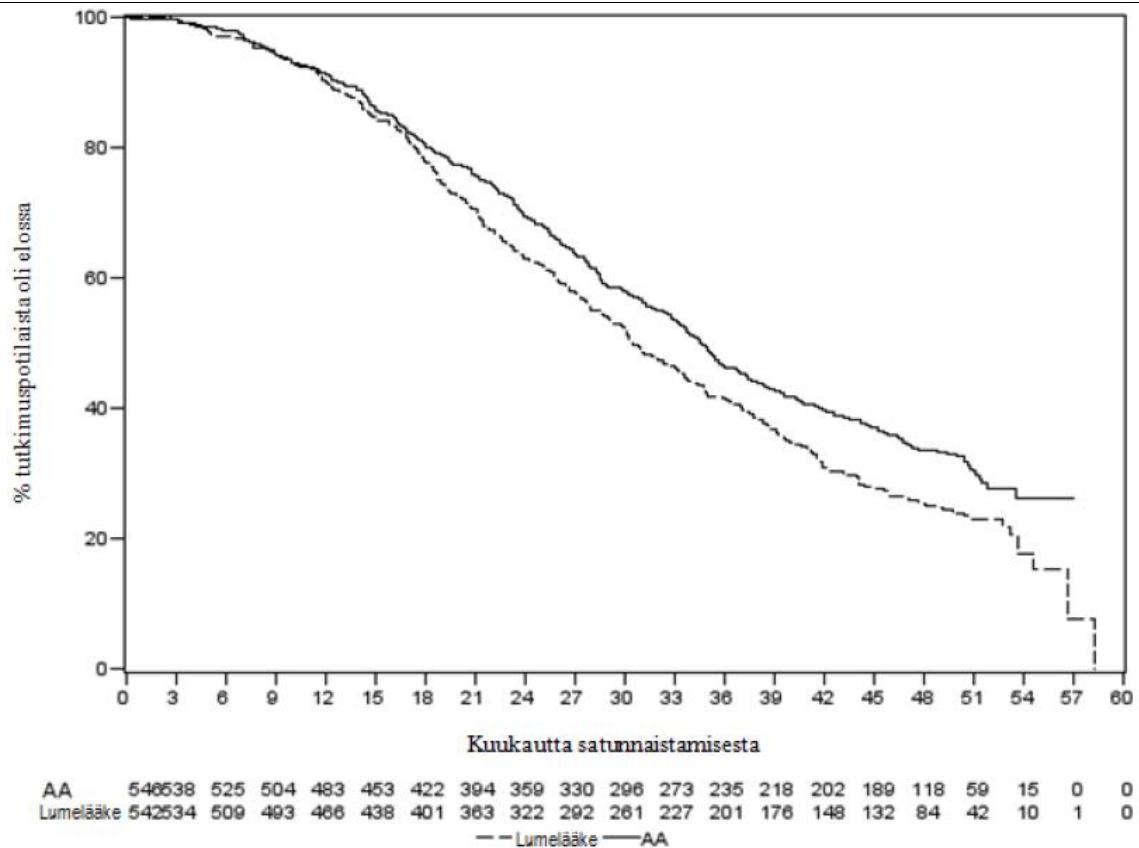
	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Elossaolon väliallyysi		
Kuolemantapauksia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta)	Ei saavutettu	27,2
(95 %:n CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-arvo*		0,0097
Riskisuhde (HR)**		0,752
(95 %:n CI)		(0,606; 0,934)
Elossaolon loppuanalyysi		
Kuolemantapauksia	354 (65 %)	387 (71 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukautta)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
(95 %:n CI)		
p-arvo*		0,0033
Riskisuhde (HR)**		0,806
(95 %:n CI)		(0,697; 0,931)

NE = Ei arvioitu (Not estimated)

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskykyasteiden (0 tai 1) mukaan ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoidon paremmuuden

Kuva 5: Kaplan–Meier-elossaolokäyrät abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, loppuanalyysi



AA = Abirateroniasetaatti

Kokonaiselossaoloajassa ja rPFS:ssä havaitun paranemisen lisäksi kaikki toissijaiset päätemuuttujat olivat abirateroniasetaattihoidon yhteydessä lumelääkehoitoa paremmat seuraavasti:

Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG2-kriteerien perusteella: Ajan mediaani PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 11,1 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 5,6 kuukautta (HR = 0,488; 95 %:n CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoidon yhteydessä noin kaksinkertainen (HR = 0,488). Niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla PSA-vaste varmistui, oli abirateroniryhmässä suurempi kuin lumelääkeryhmässä (62 % vs. 24 %; $p < 0,0001$). Jos potilaalla oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus, huomattavasti useammalla abirateroniasetaattiryhmän potilaalla havaittiin täydellinen tai osittainen vaste.

Aika opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon: Ajan mediaani opiaattien käyttöön eturauhassyövästä aiheutuvan kivun hoitoon oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla loppuanalyysin ajankohtana 33,4 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla se oli 23,4 kuukautta (HR = 0,721; 95 %:n CI: [0,614, 0,846], $p = < 0,0001$).

Aika sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen: Ajan mediaani sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 25,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 16,8 kuukautta (HR = 0,580; 95 %:n CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Aika ECOG-suorituskykypisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä: Ajan mediaani ECOG-suorituskykypisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 12,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,9 kuukautta (HR = 0,821; 95 %:n CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Tutkimuksen seuraavat päätetapahtumat osoittivat abirateroniasetaattihoidon tilastollisesti merkitsevän paremmuuden:

Objektiivinen vaste: Objektiiviseksi vasteeksi määriteltiin niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla oli mitattavissa oleva tauti ja jotka saivat RECIST-kriteerien (imusolmukkeen piti olla hoidon alkaessa kooltaan ≥ 2 cm, jotta se katsottiin kohdemuutokseksi) perusteella täydellisen tai osittaisen vasteen. Niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla oli hoidon alkaessa mitattavissa oleva tauti ja jotka saivat objektiivisen vasteen, oli abirateroniryhmässä 36 % ja lumelääkeryhmässä 16 % ($p < 0,0001$).

Kipu: Abirateroniasetaattihoito vähensi huomattavasti (18 %) kivun voimakkuuden keskimääräistä pahenemisriskiä lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0490$). Mediaani aika etenemiseen oli abirateroniryhmässä 26,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 18,4 kuukautta.

Aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen: Abirateroniasetaattihoito pienensi FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemisen riskiä 22 % lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0028$). Mediaani aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen oli abirateroniryhmässä 12,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

Tutkimus 301 (potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa)

Tutkimukseen 301 mukaan otetut potilaat olivat saaneet aiemmin dosetakselihoitoa. Potilaan taudin etenemistä dosetakselihoiton aikana ei edellytetty, koska tästä solunsalpaajasta aiheutuva toksisuus olisi saattanut johtaa hoidon lopettamiseen. Potilaat jatkoivat tutkimushoitoa, kunnes PSA-pitoisuuden perusteella havaittiin taudin etenevän (varmistettiin 25 %:n suureneminen potilaan lähtötilanteen pitoisuuteen/pienimpään pitoisuuteen nähden) ja samalla todetaan tutkimussuunnitelmassa määritelty taudin radiologinen eteneminen, oireiden eteneminen tai kliininen eteneminen. Ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon aiemmin saaneita potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 39–95 vuotta). Abirateroniasetaattihoitoa saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 737 valkoihoista (93,2 %), 28 mustaihoista (3,5 %), 11 aasialaista (1,4 %) ja 14 muita (1,8 %). Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 11 % oli saanut ECOG-suorituskykypisteet 2. Potilaista 70 %:lla oli radiologisia löydöksiä taudin etenemisestä, mihin saattoi liittyä taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella. Potilaista 70 % oli saanut yhtä aiempaa sytotoksista solunsalpaajahoitoa ja 30 % oli saanut kahta tällaista hoitoa. 11 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli etäpesäkkeitä maksassa.

Suunniteltu analyysi tehtiin, kun oli todettu 552 kuolemaa, 42 % (333 potilasta 797 potilaasta) abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli kuollut verrattuna 55 %:iin (219 potilasta 398 potilaasta) lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla havaittiin kokonaiselossaolon mediaanissa tilastollisesti merkitsevä paraneminen (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Potilaiden kokonaiselossaolo abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

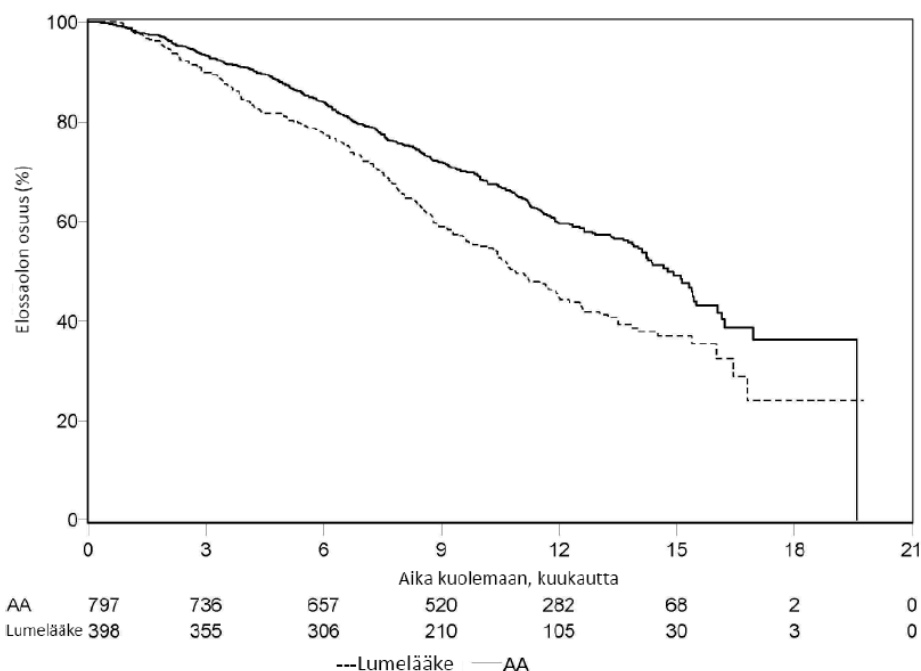
	Abirateroniasetaatti (N = 797)	Lumelääke (N = 398)
Ensisijainen elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-arvo ^a	< 0,0001	
HR (95 %:n CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Päivitetty elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
HR (95 %:n CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykypisteiden (0–1 vs. 2), kipupisteiden (ei kipua vs. kipua esiintyy), aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän (1 vs. 2) ja sairauden etenemistyyppin (vain PSA vs. radiologinen) mukaan ositetusta log-rank-testistä.

^b HR on saatu ositetusta suhteellisesta riskimallista. HR < 1 osoittaa abirateroniasetaatin paremmuuden.

Muutaman ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen kaikkina arviointiajankohtina abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli elossa suurempi osuus verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin (ks. kuva 6).

Kuva 6: Kaplan–Meier-elossaolokäyrät abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA = Abirateroniasetaatti

Alaryhmän elossaoloanalyysi osoitti elossaolon olevan johdonmukaisesti suurempi abirateroniasetaattihoidon yhteydessä (ks. kuva 7).

Kuva 7: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin: HR ja 95 %:n CI

Muuttuja	Alaryhmä	Mediaani (kuukautta)			HR	95 % C.I.	N
		AA	Lumelääke				
Kaikki tutkimuspotilaat	kaikki	14,8	10,9		0,66	(0,56, 0,79)	1195
Lähtötilanteen ECOG-pisteet	0-1	15,3	11,7		0,64	(0,53, 0,78)	1068
	2	7,3	7		0,81	(0,53, 1,24)	127
Lähtötilanteen BPI-pisteet	<4	16,2	13		0,64	(0,50, 0,82)	659
	>=4	12,6	8,9		0,68	(0,53, 0,85)	536
Aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärä	1	15,4	11,5		0,63	(0,51, 0,78)	833
	2	14	10,3		0,74	(0,55, 0,99)	362
Etenemistapa	vain PSA	NE	12,3		0,59	(0,42, 0,82)	363
	radiologinen	14,2	10,4		0,69	(0,56, 0,84)	832
Viskeraalinen tauti potilaan tullessa tutkimukseen	kyllä	12,6	8,4		0,70	(0,52, 0,94)	353
	ei	15,4	11,2		0,62	(0,50, 0,76)	842

AA = abirateroniasetaatti; BPI = suppea kipuarvio (Brief Pain Inventory); C.I. = luottamusväli (confidence interval); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakykyasteet; HR = riskisuhde (hazard ratio); NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

Kokonaiselossaoloajassa havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen kaikki toissijaiset päätemuuttujat olivat abirateroniasetaattihoidon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen seuraavasti:

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla osoitettiin merkittävästi useammin PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (määriteltiin ≥ 50 %:n pienenemisenä hoitoa edeltävästä pitoisuudesta) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, jolloin vaste esiintyi 38 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista verrattuna 10 %:iin lumelääkettä saaneista, $p < 0,0001$.

Ajan mediaani PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla 10,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 6,6 kuukautta (HR = 0,580; 95 %:n CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Radiologisen tautivapaan elossaoloajan mediaani oli abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla 5,6 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 3,6 kuukautta (HR = 0,673; 95 %:n CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Kipu

Niiden potilaiden osuus, joiden kipu lievittyi, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi abirateronihoidon saaneissa ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (44 % vs. 27 %, $p = 0,0002$). Kivun lievitykseen vasten saanut määriteltiin potilaaksi, joka koki kivun lieventyneen vähintään 30 % hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivan BPI-SF-asteikon pisteiden perusteella edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön lisäämistä, kun arviot tehtiin neljän viikon välein ja kivun lieventyminen todettiin kahtena peräkkäisenä arviointikertana. Potilaan

kivun lievittyminen analysoitiin vain, jos potilaan kipua arvioivat pisteet olivat lähtötilanteessa ≥ 4 ja lähtötilanteen jälkeen oli vähintään yksi kipua arvioiva pisteytys (N = 512).

Kipu oli pahentunut pienemmällä osalla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna 6 kuukauden (22 % vs. 28 %), 12 kuukauden (30 % vs. 38 %) ja 18 kuukauden (35 % vs. 46 %) hoidon jälkeen. Kivun paheneminen määriteltiin pisteiden suurenemisena ≥ 30 % hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivalla BPI-SF-asteikolla edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön vähentämistä, mikä havaittiin kahdella peräkkäisellä käynnillä tai kipulääkkeiden käytön lisääntymisellä ≥ 30 %, mikä havaittiin kahdella peräkkäisellä käynnillä. Ajan kivun pahenemiseen 25. persentiili oli abirateroniryhmässä 7,4 kuukautta verrattuna 4,7 kuukauteen lumelääkeryhmässä.

Luustoon liittyvät tapahtumat

Luustoon liittyviä tapahtumia esiintyi pienemmällä osalla abirateronihoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna 6 kuukauden (18 % vs. 28 %), 12 kuukauden (30 % vs. 40 %) ja 18 kuukauden (35 % vs. 40 %) hoidon jälkeen. Ajan ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan 25. persentiili oli abirateroniryhmässä kaksinkertainen verrokkiryhmään verrattuna (9,9 kuukautta abirateroniryhmässä verrattuna 4,9 kuukautta lumelääkeryhmässä). Luustoon liittyviksi tapahtumiksi määriteltiin patologiset murtumat, selkädynkanavan kompressiot, luun palliatiivinen sädehoito tai luukirurgia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset abirateroniasetaattia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Abirateronin farmakokinetiikkaa on tutkittu abirateroniasetaatin antamisen jälkeen terveillä koehenkilöillä, pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla ei ollut syöpää, mutta joilla oli maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* nopeasti abirateroniksi, joka on androgeenien biosynteesin estäjä (ks. kohta 5.1).

Imeytyminen

Kun abirateroniasetaatti annetaan paastotilassa suun kautta, aika abirateronin maksimipitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on noin 2 tuntia.

Abirateroniasetaatin antaminen ruoan kanssa suurentaa keskimääräistä systeemistä altistusta abirateronille enintään 10-kertaiseksi (AUC) ja enintään 17-kertaiseksi (C_{max}) paastotilaan verrattuna, aterian rasvaisuudesta riippuen. Kun huomioidaan aterian sisällön ja koostumuksen normaali vaihtelu, abirateroniasetaatin ottaminen aterian yhteydessä saattaa johtaa altistuksen huomattavaan vaihteluun. Abiraterone Mylan -valmistetta ei siksi saa ottaa ruoan kanssa. Abiraterone Mylan pitää ottaa yhtenä annoksena kerran päivässä tyhjään vatsaan. Abiraterone Mylan pitää ottaa vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen eikä mitään ruokaa saa syödä vähintään yhteen tuntiin tablettien ottamisen jälkeen. Tabletit on nieltävä kokonaisuutena veden kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Noin 99,8 % ^{14}C -abirateronista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin. Näennäinen jakaantumistilavuus on noin 5 630 l, mikä viittaa siihen, että abirateroni jakaantuu laajasti ääreiskudoksiin.

Biotransformaatio

Kun ¹⁴C-abirateroniasetaatti annetaan kapseleina suun kautta, abirateroniasetaatti hydrolysoituu abirateroniksi, joka metaboloituu tämän jälkeen pääasiassa maksassa sulfaation, hydroksylaation ja oksidaation kautta. Suurin osa verenkierrossa todetusta radioaktiivisuudesta (noin 92 %) on abirateronin metaboliittien muodossa. 15 havaitusta metaboliitista kaksi pääasiallista metaboliittia, abirateronisulfaatti ja N-oksidiabirateronisulfaatti vastaavat kumpikin noin 43 %:a kokonaisradioaktiivisuudesta.

Eliminaatio

Terveistä koehenkilöistä saatujen tietojen perusteella abirateronin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 15 tuntia. Kun suun kautta annetaan 1 000 mg ¹⁴C-abirateroniasetaattia, noin 88 % radioaktiivisesta annoksesta todetaan ulosteessa ja noin 5 % virtsassa. Tärkeimmät ulosteessa esiintyvät yhdisteet ovat muuttumaton abirateroniasetaatti ja abirateroni (abirateroniasetaattia noin 55 % ja abirateronia noin 22 % annetusta annoksesta).

Munuaisten vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokineettisiä ominaisuuksia stabiilia hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla verrattiin kaltaistettuihin verrokkeihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Systeeminen altistus abirateronille ei suurentunut suun kautta annetun 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen, kun potilas sairasti loppuvaiheen munuaistautia ja sai dialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, myöskään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, potilaiden annosta ei tarvitse pienentää (ks. kohta 4.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen.

Maksan vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään lievää (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa ja terveillä verrokeilla. Systeeminen altistus abirateronille suureni suun kautta annetun 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 11 % lievää maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla ja noin 260 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla. Abirateronin keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 18 tuntiin, jos potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja noin 19 tuntiin, jos potilaalla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Toisessa tutkimuksessa abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa (n = 8), ja 8 terveellä verrokillä, joiden maksan toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, abirateronin AUC-arvo suureni noin 600 % ja vapaan lääkeaineen osuus suureni 80 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Annosta ei tarvinnut muuttaa, jos potilas sairasti ennestään lievää maksan vajaatoimintaa. Abirateroniasetaattihoitoa on harkittava tarkoin, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja hoidon hyödyt on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Abirateroniasetaattihoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Jos potilaalle kehittyi hoidon aikana maksatoksisuutta, hoito voi olla tarpeen keskeyttää ja annosta saattaa olla tarpeen säätää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa verenkierrossa olevat testosteronipitoisuudet olivat pienentyneet huomattavasti. Tämän seurauksena havaittiin lisääntymiselinten, lisämunuaisten, aivolisäkkeen ja rintarauhasen painon vähenemistä sekä elinten morfologisia ja/tai histopatologisia muutoksia. Kaikkien muutosten osoitettiin olevan täysin tai osittain korjaantuvia. Lisääntymiselimissä ja androgeenille herkissä elimissä todetut muutokset ovat yhdenmukaisia abirateronin farmakologisten

ominaisuuksien kanssa. Kaikki hoitoon liittyneet hormonaaliset muutokset korjautuivat tai niiden osoitettiin olevan häviämässä 4 viikon palautumisjakson aikana.

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa abirateroniasetaatti heikensi hedelmällisyyttä, mutta tämä vaikutus korjautui täysin 4–16 viikon kuluessa abirateroniasetaatin annon lopettamisen jälkeen.

Rotalla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa abirateroniasetaatti vaikutti tiineyteen mm. alentamalla sikiöiden painoa ja heikentämällä niiden eloonjäämistä. Abirateroniasetaatin ei kuitenkaan todettu ulkoisissa sukuelimissä havaittujen vaikutusten perusteella olevan teratogeeninen.

Kaikki vaikutukset näissä rotalla tehdyissä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksissa liittyivät abirateronin farmakologiseen vaikutukseen.

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa lisääntymiselimissä todettujen muutosten lisäksi farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen transgeenisellä (Tg.rasH2) hiirellä tehdyssä kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Rotalla tehdyssä 24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa abirateroniasetaatti lisäsi interstitiaalisolukasvainten ilmaantuvuutta kiveksissä. Löydöksen katsotaan liittyvän abirateronin farmakologiseen vaikutukseen ja olevan rotille ominainen. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen naarasrotille.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine abirateroni on ympäristöriski vesistöille, etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Kroskarmelloosinatrium (E468)
Natriumlauryylisulfaatti
Povidoni
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Laktoosimonohydraatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553b)

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Al-OPA/Al/PVC-läpipainopakkaus, joka sisältää 56 tai 60 tablettia

Yksittäispakattu Al-OPA/Al/PVC-läpipainopakkaus, joka sisältää 56 x 1 tai 60 x 1 tablettia

Al-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, joka sisältää 56 tai 60 tablettia

Yksittäispakattu Al-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, joka sisältää 56 x 1 tai 60 x 1 tablettia

Abiraterone Mylan 1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Suuritiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistetut purkit, joissa on happea absorboiva säiliö ja polypropyleenista (PP) valmistettu turvasuljin ja jotka sisältävät 28 tai 30 tablettia. Suuritiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistetut purkit, joissa on polypropyleenista (PP) valmistettu turvasuljin ja jotka sisältävät 28 tai 30 tablettia.

Al-OPA/Al/PVC-läpipainopakkaus, joka sisältää 28 tai 30 tablettia

Yksittäispakattu Al-OPA/Al/PVC-läpipainopakkaus, joka sisältää 28 x 1 tai 30 x 1 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste saattaa vaikutusmekanisminsa perusteella vahingoittaa sikiötä, joten raskaana olevat tai mahdollisesti raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä näitä tabletteja ilman suojaimia, esim. suojakäsineitä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa riskin vesistöille (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
abirateroniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg abirateroniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Ota Abiraterone Mylan vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen, eikä mitään ruokaa saa syödä vähintään yhteen tuntiin Abiraterone Mylan -valmisteen ottamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana, eivät saa käsitellä Abiraterone Mylan -valmistetta ilman käsineitä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Abiraterone Mylan 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
abirateroniasetaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAHVIPAKKAUS JA HDPE-PURKKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Mylan 1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
abirateroniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg abirateroniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Ota Abiraterone Mylan vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen, eikä mitään ruokaa saa syödä **vähintään yhteen tuntiin Abiraterone Mylan -valmisteen ottamisen jälkeen.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana, eivät saa käsitellä Abiraterone Mylan -valmistetta ilman käsineitä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ainoastaan pahvipakkauksessa:
Abiraterone Mylan 1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ainoastaan pahvipakkauksessa
2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ainoastaan pahvipakkauksessa
PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Mylan 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
abirateroniasetaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit Abiraterone Mylan 1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit abirateroniasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Abiraterone Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Abiraterone Mylan -valmistetta
3. Miten Abiraterone Mylan -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Abiraterone Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Abiraterone Mylan on ja mihin sitä käytetään

Abiraterone Mylan sisältää abirateroniasetaatiksi kutsuttua lääkeainetta. Sitä käytetään aikuisilla miehillä muualle elimistöön levinneen eturauhassyövän hoitoon. Abiraterone Mylan estää elimistöä muodostamasta testosteronia, mikä voi hidastaa eturauhassyövän etenemistä.

Kun Abiraterone Mylan -valmistetta määrätään sairauden varhaisemman vaiheen hoitoon, johon hormonihoito vielä tehoaa, sitä käytetään yhdessä testosteronipitoisuutta pienentävän hoidon (androgenideprivaatiohoidon) kanssa.

Kun käytät tätä lääkettä, lääkäri määrää sinulle myös toista, prednisoni- tai prednisoloni-nimistä, lääkettä. Tämä vähentää korkean verenpaineen, nesteiden elimistöön kertymisen tai kalium-nimisen kemiallisen aineen pientenytien pitoisuuksien todennäköisyyttä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Abiraterone Mylan -valmistetta

Älä ota Abiraterone Mylan -valmistetta

- jos olet allerginen abirateroniasetaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet nainen, etenkin jos olet raskaana. Abiraterone Mylan on tarkoitettu vain miespotilaille.
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksavaurio
- yhdessä radium-223:n (Ra-223:n) kanssa (käytetään eturauhassyövän hoitoon).

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin otat tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä:

- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on korkea verenpaine tai sydämen vajaatoimintaa tai veren kaliumpitoisuus on pieni (pieni veren kaliumpitoisuus saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä)
- jos sinulla on ollut muita sydämen tai verisuoniston häiriöitä
- jos sydämesi syke on epäsäännöllistä tai nopeaa
- jos sinulla on hengenahdistusta
- jos painosi on noussut nopeasti
- jos jalkateräsi, nilkkasi tai sääresi ovat turvonneet
- jos olet aiemmin käyttänyt ketokonatsoli-nimistä lääkettä eturauhassyövän hoitoon siitä, onko tämän lääkkeen kanssa tarpeen käyttää prednisonia tai prednisolonia
- mahdollisista vaikutuksista luustoon
- jos sinulla on korkea verensokeripitoisuus.

Kerro lääkärille, jos sinulle on kerrottu, että sinulla on jokin sydän- ja verisuonisairaus, kuten sydämen rytmihäiriöitä (arytmiaa), tai saat lääkehoitoa tällaisiin sairauksiin.

Kerro lääkärille, jos ihosi tai silmiesi väri on muuttunut keltaiseksi, virtsasi on tummaa tai sinulla on voimakasta pahoinvointia tai oksentelua, koska nämä voivat olla maksan toimintahäiriöiden tunnusmerkkejä tai oireita. Harvinaisissa tapauksissa saattaa ilmaantua maksan toimintahäiriö (eli äkillinen maksan vajaatoiminta), joka voi johtaa kuolemaan.

Veren punasolumäärä ja seksuaalinen halukkuus saattavat vähentyä, ja lihasheikkoutta ja/tai lihaskipua saattaa esiintyä.

Abiraterone Mylan -valmistetta ei saa antaa yhdistelmähoitona Ra-223:n kanssa mahdollisesti lisääntyneen luunmurtumien tai kuoleman riskin vuoksi.

Jos aiot käyttää Ra-223:a Abiraterone Mylan -hoidon ja prednisonin/prednisolonin jälkeen, sinun on odotettava viisi päivää ennen Ra-223-hoidon aloittamista.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen tämän lääkkeen ottamista.

Veriarvojen seuranta

Abiraterone Mylan saattaa vaikuttaa maksaan eikä sinulla välttämättä esiinny mitään oireita. Lääkäri ottaa sinulta verikokeita säännöllisin väliajoin tämän lääkkeen käytön aikana seuratakseen hoidon vaikutusta maksaan.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille. Jos lapsi tai nuori nielee vahingossa Abiraterone Mylan -valmistetta, mene heti sairaalaan, ota pakkausseloste mukaasi ja näytä sitä päivystyspoliklinikan lääkärille.

Muut lääkevalmisteet ja Abiraterone Mylan

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen ottamista.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää siksi, että Abiraterone Mylan saattaa voimistaa monien lääkkeiden, mm. sydänlääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden, joidenkin diabeteslääkkeiden, rohdosvalmisteiden (esimerkiksi mäkikuisman) ja muiden lääkkeiden, tehoa. Lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi muuttaa näiden muiden lääkkeiden annosta. Jotkut lääkkeet saattavat myös voimistaa tai heikentää Abiraterone Mylan -valmisteen tehoa. Tästä saattaa aiheutua haittavaikutuksia tai Abiraterone Mylan -valmisteen vaikutus saattaa heikentyä riittämättömäksi.

Androgeenideprivaatiohoito saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä. Kerro lääkärille, jos käytät lääkevalmisteita

- sydämen rytmihäiriöiden hoitoon (esim. kinidiiniä, prokaiiniamidia, amiodaronia tai sotalolia)
- joiden tiedetään lisäävän sydämen rytmihäiriöiden riskiä (esim. metadonia [käytetään kipulääkkeenä ja osana huumevieroitusta], moksifloksasiinia [antibiootti], psykoosilääkkeitä [käytetään vakavien psyykkisten sairauksien hoitoon]).

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin edellä mainituista lääkkeistä.

Abiraterone Mylan ruuan kanssa

- Tätä lääkettä ei saa ottaa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 3 ”Miten Abiraterone Mylan -valmistetta otetaan”).
- Jos Abiraterone Mylan otetaan ruoan kanssa, se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia.

Raskaus ja imetys

Abiraterone Mylan ei ole tarkoitettu naisille.

- **Tämä lääke saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana.**
- **Raskaana olevien naisten tai mahdollisesti raskaana olevien naisten on käytettävä käsineitä, jos heidän on koskettava tai käsiteltävä Abiraterone Mylan -valmistetta.**
- **Jos olet sukupuoliyhteydessä naisen kanssa, joka saattaa tulla raskaaksi, sinun on käytettävä kondomia ja lisäksi on käytettävä toista tehokasta ehkäisymenetelmää.**
- **Jos olet sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, käytä kondomia sikiön suojaamiseksi.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja kykyyn käyttää työkaluja tai koneita.

Abiraterone Mylan sisältää laktoosia ja natriumia

- Tämä lääke sisältää laktoosia (eräntyyppistä sokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Abiraterone Mylan -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Abiraterone Mylan -valmistetta otetaan

Suositteltu annos on 1 000 mg (kaksi 500 mg:n tablettia tai yksi 1 000 mg:n tabletti) kerran vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota tämä lääke suun kautta.
- **Älä ota Abiraterone Mylan -valmistetta ruoan kanssa. Jos Abiraterone Mylan -valmistetta otetaan ruoan kanssa, kehoon voi imeytyä tarvittavaa määrää enemmän lääkeainetta, mikä voi aiheuttaa haittavaikutuksia.**
- **Ota Abiraterone Mylan -tabletit yhtenä annoksena kerran päivässä tyhjään vatsaan. Abiraterone Mylan pitää ottaa vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen eikä mitään ruokaa saa syödä vähintään yhteen tuntiin Abiraterone Mylan -valmisteen ottamisen jälkeen** (ks. kohta 2 ”Abiraterone Mylan ruuan kanssa”).
- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- **500 mg:** Älä riko tabletteja.
- **1000 mg:** Tabletit voi jakaa nielemisen helpottamiseksi.
- Abiraterone Mylan otetaan prednisoniksi tai prednisoloniksi kutsutun lääkkeen kanssa. Ota prednisonia tai prednisolonia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt.

- Sinun on otettava Abiraterone Mylan -valmisteen kanssa joka päivä prednisonia tai prednisolonia.
- Ottamaasi prednisoni- tai prednisoloniannosta saattaa olla tarpeen muuttaa, jos sinulla on jokin äkillinen sairaus. Lääkäri kertoo sinulle, jos prednisoni- tai prednisoloniannosta on muutettava. Älä lopeta prednisonin tai prednisolonin ottamista, ellei lääkäri niin kehota.

Lääkäri saattaa määrätä myös muita lääkkeitä Abiraterone Mylan- ja prednisoni- tai prednisolonihoitoaikana.

Jos otat enemmän Abiraterone Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Abiraterone Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Abiraterone Mylan -valmistetta

- Jos unohdat ottaa Abiraterone Mylan -valmistetta tai prednisonia tai prednisolonia, ota seuraavana päivänä tavanomainen annos.
- Jos unohdat ottaa Abiraterone Mylan -valmistetta tai prednisonia tai prednisolonia useamman kuin yhden päivän aikana, käänny viipymättä lääkärin puoleen.

Jos lopetat Abiraterone Mylan -valmisteen käytön

Älä lopeta Abiraterone Mylan -valmisteen tai prednisonin tai prednisolonin käyttöä ellei lääkärisi niin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Abiraterone Mylan -valmisteen käyttö ja mene heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista:

- lihasheikkous, lihasnykäykset tai sydämen jyskytyksen tunne (sydämentykytyt). Nämä saattavat olla viitteitä siitä, että veresi kaliumpitoisuus on liian pieni.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

Nesteen kertyminen jalkoihin tai jalkateriin, pieni veren kaliumpitoisuus, suurentuneet arvot maksan toimintakokeissa, korkea verenpaine, virtsatieinfektio, ripuli.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

Suuri veren rasvapitoisuus, rintakipu, sydämen epäsäännöllinen syke (eteisvärinä), sydämen vajaatoiminta, tiheä sydämen syke, vaikea-asteinen sepsikseksi kutsuttu infektio, luunmurtumat, ruoansulatushäiriöt, verta virtsassa, ihottuma.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

Lisämunaisten toimintahäiriöt (liittyvät neste- ja suolatasapainon häiriöihin), sydämen rytmihäiriöt (arytmia), lihasheikkous ja/tai lihaskipu

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

Keuhkojen ärsytys (kutsutaan myös allergiseksi alveoliitiksi).

Maksan toimintahäiriö (kutsutaan myös akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

Sydänkohtaus, muutokset sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) (QT-ajan pidentyminen) ja vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy nielemis- tai hengitysvaikeuksia, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus tai kutiava ihottuma.

Luukatoa voi esiintyä miehillä, jotka ovat saaneet hoitoa eturauhassyöpään. Abirateronin käyttö yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa voi lisätä luukatoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteiden turvallisuudesta.

5. Abiraterone Mylan -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa, läpipainonakkauksessa tai purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Abiraterone Mylan sisältää

Vaikuttava aine on abirateroniasetaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg tai 1 000 mg abirateroniasetaattia.

Muut aineet:

Tabletin ydin: kroskarmelloosinatrium (E468), natriumlauryylisulfaatti, povidoni, mikrokiteinen selluloosa (E460), laktoosimonohydraatti, kolloidinen vedetön piidioksidi (E551) ja magnesiumstearaatti (E470b).

Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli (E1521) ja talkki (E553b).

Lisäksi 500 mg:n tabletit sisältävät punaista rautaoksidia (E172) ja mustaa rautaoksidia (E172).

Ks. kohta 2 ”Abiraterone Mylan sisältää laktoosia ja natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Abiraterone Mylan 500 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeita soikeita (19 mm pitkiä ja 10 mm leveitä) kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”500”. Ne on saatavana läpipainopakauksissa, jotka sisältävät 56 tai 60 tablettia, ja yksittäispakatuissa läpipainopakauksissa, jotka sisältävät 56 x 1 tai 60 x 1 tablettia.

Abiraterone Mylan 1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia soikeita (23 mm pitkiä ja 11 mm leveitä) kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella ei mitään. Ne on saatavana purkeissa, jotka sisältävät 28 tai 30 tablettia, läpipainopakauksissa, jotka sisältävät 28 tai 30 tablettia, sekä yksittäispakatuissa läpipainopakauksissa, jotka sisältävät 28 x 1 tai 30 x 1 tablettia. Purkissa on lisäksi happea absorboiva säiliö. Älä nielaise happea absorboivaa säiliötä, sillä se voi olla haitallista terveydellesi.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tél: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S.
Tél: +33 4 37 25 75 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.