

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Abiraterone Mylan 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg οξικής αμπιρατερόνης ισοδύναμης με 446 mg αμπιρατερόνης.

Abiraterone Mylan 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1000 mg οξικής αμπιρατερόνης ισοδύναμης με 893 mg αμπιρατερόνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 500 mg περιέχει 68 mg μονοϋδρικής λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Abiraterone Mylan 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 1000 mg περιέχει 136 mg μονοϋδρικής λακτόζης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καφέ χρώματος, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «500» στη μία πλευρά, διαστάσεων 19 mm μήκος x 10 mm πλάτος.

Abiraterone Mylan 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκού έως υπόλευκου χρώματος, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με γραμμή εντομής στη μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά, διαστάσεων 23 mm μήκος x 11 mm πλάτος. Η γραμμή εντομής προορίζεται μόνο για να διευκολύνει τη θραύση ώστε να είναι εύκολη η κατάποση και όχι για να διαχωριστεί το δισκίο σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Abiraterone Mylan ενδείκνυται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για:

- τη θεραπεία του νεοδιαγνωσθέντος υψηλού κινδύνου μεταστατικού ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε ενήλικες άνδρες σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) (βλέπε παράγραφο 5.1).

- τη θεραπεία του μεταστατικού ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη (mCRPC) σε ενήλικες άνδρες που είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί μετά από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων, στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλέπε παράγραφο 5.1).
- τη θεραπεία του mCRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει δοσεταξέλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται από έναν κατάλληλο επαγγελματία υγείας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 1000 mg (δύο δισκία των 500 mg ή ένα δισκίο των 1000 mg) ως εφάπαξ ημερήσια δόση, η οποία δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλέπε «Τρόπος χορήγησης» παρακάτω). Η λήψη των δισκίων με τροφή αυξάνει τη συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Δοσολογία πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης

Για τον mHSPC, το Abiraterone Mylan χρησιμοποιείται με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως.

Για τον mCRPC, το Abiraterone Mylan χρησιμοποιείται με 10 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως.

Ο φαρμακευτικός ευνουχισμός με ανάλογο της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό.

Συνιστώμενη παρακολούθηση

Τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό πρέπει να μετρούνται πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε μήνα. Η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα του καλίου στον ορό και η κατακράτηση υγρών πρέπει να παρακολουθούνται σε μηνιαία βάση. Ωστόσο, ασθενείς με σημαντικό κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε μήνα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία ή σε εκείνους που εμφανίζουν υποκαλιαιμία ενώ λαμβάνουν θεραπεία με Abiraterone Mylan, να ληφθεί υπόψη η διατήρηση των επιπέδων καλίου του ασθενούς σε $\geq 4,0$ mM.

Για ασθενείς που εμφανίζουν τοξικότητες Βαθμού ≥ 3 συμπεριλαμβανομένης υπέρτασης, υποκαλιαιμίας, οιδήματος και άλλων, μη αλατοκορτικοειδικών τοξικοτήτων, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να εφαρμόζεται η κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Η θεραπεία με Abiraterone Mylan δεν πρέπει να αρχίζει ξανά μέχρις ότου τα συμπτώματα της τοξικότητας να έχουν υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση.

Σε περίπτωση παράλειψης μίας ημερήσιας δόσης είτε του Abiraterone Mylan, είτε της πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα με τη συνήθη ημερήσια δόση.

Ηπατοτοξικότητα

Σε ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν ηπατοτοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] περισσότερο από 5 φορές του άνω φυσιολογικού ορίου [ULN]), η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να αναστέλλεται αμέσως (βλέπε παράγραφο 4.4). Μετά την επιστροφή των αποτελεσμάτων των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας στα αρχικά επίπεδα του ασθενούς, μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου η θεραπεία σε μειωμένη δόση 500 mg (ένα δισκίο) μία φορά την ημέρα. Για ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται εκ νέου σε θεραπεία, τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε δύο εβδομάδες επί τρεις μήνες και κατόπιν μηνιαίως. Εάν επανεμφανιστεί η ηπατοτοξικότητα στη μειωμένη δόση των 500 mg ημερησίως, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα (ALT ή AST 20 φορές υψηλότερη από το ULN) οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν τη θεραπεία εκ νέου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια ηπατική δυσλειτουργία, Κατηγορίας A κατά Child-Pugh.

Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh) έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει τη συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη κατά περίπου 4 φορές μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις 1000 mg οξικής αμπιρατερόνης (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων οξικής αμπιρατερόνης όταν χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας B ή C κατά Child-Pugh). Δεν μπορεί να προβλεφθεί η προσαρμογή της δόσης. Η χρήση του Abiraterone Mylan πρέπει να αξιολογείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Abiraterone Mylan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Abiraterone Mylan στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Abiraterone Mylan είναι για από στόματος χρήση.

Το(α) δισκίο(α) πρέπει να λαμβάνεται(ονται) ως εφάπαξ δόση μία φορά ημερησίως με άδειο στομάχι. Το Abiraterone Mylan πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και δεν πρέπει να προσλαμβάνεται τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη των δισκίων. Το(α) δισκίο(α) των 500 mg πρέπει να καταπίνεται(ονται) ολόκληρα με νερό.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Abiraterone Mylan των 1000 mg μπορούν να διαχωριστούν για να γίνει πιο εύκολη η κατάποσή τους από τον ασθενή. Το(α) δισκίο(α) των 1000 mg θα πρέπει να καταπίνονται με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία [Κατηγορία C κατά Child-Pugh (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)].
- Το Abiraterone Mylan σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Ra-223.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπέρταση, υποκαλιαιμία, κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια λόγω περίσσειας αλατοκορτικοειδών

Το Abiraterone Mylan μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών (βλέπε παράγραφο 4.8) ως συνέπεια αυξημένων επιπέδων αλατοκορτικοειδών που προκύπτουν από την αναστολή του CYP17 (βλέπε παράγραφο 5.1). Η συγχορήγηση ενός κορτικοστεροειδούς καταστέλλει την ώση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH), οδηγώντας σε μείωση της επίπτωσης και της σοβαρότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών των οποίων η υποκείμενη ιατρική κατάσταση μπορεί να διακυβεύεται από τις αυξήσεις στην αρτηριακή

πίεση, την υποκαλιαιμία (π.χ. σε όσους λαμβάνουν καρδιακές γλυκοσίδες), ή την κατακράτηση υγρών (π.χ. σε όσους πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κοιλιακή αρρυθμία και των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Το Abiraterone Mylan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Από τις μελέτες Φάσης 3 οι οποίες διεξήχθησαν με αμπιρατερόνη αποκλείστηκαν ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, όπως τεκμηριώνεται από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, τους προηγούμενους 6 μήνες, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV (μελέτες 3011 και 302) ή κλάσμα εξώθησης < 50%. Στις μελέτες 3011 και 302, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ή άλλη καρδιακή αρρυθμία που απαιτούσε ιατρική θεραπεία. Η ασφάλεια σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 50% ή με καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (στη μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV κατά NYHA (στις μελέτες 3011 και 302) δεν τεκμηριώθηκε (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Πριν από τη θεραπεία ασθενών με σημαντικό κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ. ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ή καρδιακά επεισόδια όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια), εξετάστε το ενδεχόμενο να γίνει αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (π.χ. ηχοκαρδιογράφημα). Πριν από τη θεραπεία με Abiraterone Mylan, πρέπει να αντιμετωπιστεί η καρδιακή ανεπάρκεια και να βελτιστοποιηθεί η καρδιακή λειτουργία. Η υπέρταση, η υποκαλιαιμία και η κατακράτηση υγρών πρέπει να διορθώνονται και να ελέγχονται. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα καλίου στον ορό, η κατακράτηση υγρών (αύξηση βάρους, περιφερικό οίδημα), και άλλα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες για 3 μήνες, έπειτα σε μηνιαία βάση και να διορθώνονται οι ανωμαλίες. Παράταση του διαστήματος QT έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποκαλιαιμία σε συνδυασμό με τη θεραπεία με αμπιρατερόνη. Αξιολογήστε την καρδιακή λειτουργία όπως ενδείκνυται κλινικά, εφαρμόστε κατάλληλη αντιμετώπιση και εξετάστε το ενδεχόμενο της διακοπής αυτής της θεραπείας εάν υπάρχει κλινικά σημαντική μείωση στην καρδιακή λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατοτοξικότητα και ηπατική δυσλειτουργία

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα, οι οποίες οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ή σε τροποποίηση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού πρέπει να μετρούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και κάθε μήνα στη συνέχεια. Αν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία που υποδεικνύουν ηπατοτοξικότητα, πρέπει να μετρηθούν αμέσως οι τρανσαμινασές ορού. Αν η ALT ή η AST αυξηθεί, οποιαδήποτε στιγμή, πάνω από το πενταπλάσιο του ULN, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως και η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η επανέναρξη της θεραπείας μπορεί να ξεκινήσει μόνο αφού οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και με μειωμένο επίπεδο δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα (ALT ή AST 20 φορές υψηλότερη από το ULN) οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν τη θεραπεία εκ νέου.

Οι ασθενείς με ενεργό ή συμπτωματική ιογενή ηπατίτιδα αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες, επομένως δεν υπάρχουν δεδομένα, τα οποία να υποστηρίζουν τη χρήση της αμπιρατερόνης σε αυτόν τον πληθυσμό.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων οξικής αμπιρατερόνης όταν χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Β ή C κατά Child- Pugh). Η χρήση του Abiraterone Mylan πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Abiraterone Mylan δεν

πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, ορισμένες με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Απόσυρση κορτικοστεροειδών και κάλυψη στρεσογόνων καταστάσεων

Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση σε περίπτωση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, αν οι ασθενείς αποσυρθούν από την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Αν το Abiraterone Mylan συνεχιστεί μετά από την απόσυρση των κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα περίσσειας αλατοκορτικοειδών (βλέπε πληροφορίες παραπάνω).

Σε ασθενείς υπό πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη που βιώνουν μη συνηθισμένη στρεσογόνο κατάσταση, μπορεί να ενδείκνυται αυξημένη δόση κορτικοστεροειδών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την στρεσογόνο κατάσταση.

Οστική πυκνότητα

Μείωση της οστικής πυκνότητας μπορεί να εμφανιστεί σε άνδρες με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Η χρήση του Abiraterone Mylan σε συνδυασμό με ένα γλυκοκορτικοειδές μπορεί να αυξήσει αυτή την επίδραση.

Προηγούμενη χρήση κετοκοναζόλης

Σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κετοκοναζόλη για τον καρκίνο του προστάτη, μπορεί να αναμένονται χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης.

Υπεργλυκαιμία

Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών θα μπορούσε να αυξήσει την υπεργλυκαιμία, συνεπώς πρέπει να μετριούνται συχνά τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σε ασθενείς με διαβήτη.

Υπογλυκαιμία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπογλυκαιμίας όταν η οξική αμπιρατερόνη με πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη που λάμβαναν πιογλιταζόνη ή ρεπαγλινίδη (βλέπε παράγραφο 4.5), συνεπώς τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα θα πρέπει να μετρούνται συχνά σε ασθενείς με διαβήτη.

Χρήση με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης της οξικής αμπιρατερόνης με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πιθανοί κίνδυνοι

Αναιμία και σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστούν σε άνδρες με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Abiraterone Mylan.

Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύλωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας και αποκαταστάθηκαν μετά τη διακοπή της οξικής αμπιρατερόνης. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι συνδέονται με μυοπάθεια/ραβδομύλωση.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω του κινδύνου μειωμένης έκθεσης στην αμπιρατερόνη, εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός αμπιρατερόνης και πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης με Ra-223

Η θεραπεία με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε συνδυασμό με Ra-223 αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) λόγω ενός αυξημένου κινδύνου καταγμάτων και μίας τάσης για αυξημένη θνητότητα μεταξύ των ασυμπτωματικών ή ηπίως συμπτωματικών ασθενών με καρκίνο του προστάτη, όπως παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες.

Συνιστάται η επακόλουθη θεραπεία με Ra-223 να μην ξεκινά για τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση του Abiraterone Mylan σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση της τροφής στην αμπιρατερόνη

Η χορήγηση με τροφή αυξάνει σημαντικά την απορρόφηση της αμπιρατερόνης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια όταν χορηγείται με τροφή δεν έχει τεκμηριωθεί επομένως αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν την έκθεση στην αμπιρατερόνη

Σε μία κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, σε δόση 600 mg την ημέρα για 6 ημέρες, ακολουθούμενη από εφάπαξ δόση οξικής αμπιρατερόνης 1000 mg, η μέση AUC_∞ της αμπιρατερόνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 55%.

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό/βαλσαμόχορτο [St. John's Wort/Hypericum perforatum]) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία.

Σε μία ξεχωριστή κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση κετοκοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμπιρατερόνης.

Δυνητικές επιδράσεις στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η αμπιρατερόνη είναι ένας αναστολέας των ηπατικών ενζύμων CYP2D6 και CYP2C8 μεταβολισμού των φαρμάκων.

Σε μία μελέτη καθορισμού των επιδράσεων της οξικής αμπιρατερόνης (με πρεδνιζόνη) σε εφάπαξ δόση του υποστρώματος του CYP2D6 δεξτρομεθορφάνη, η συστηματική έκθεση (AUC) της δεξτρομεθορφάνης αυξήθηκε περίπου κατά 2,9 φορές. Η AUC₂₄ για τη δεξτρορφάνη, τον ενεργό μεταβολίτη της δεξτρομεθορφάνης, αυξήθηκε κατά 33% περίπου.

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που ενεργοποιούνται ή μεταβολίζονται από το CYP2D6, και ειδικά με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP2D6. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2D6 περιλαμβάνουν την μετοπρολόλη, την προπρανολόλη, τη δεσιπραμίνη, τη βενλαφαξίνη, την αλοπεριδόλη, τη ρισπεριδόνη, την προπαφενόνη, τη φλεκαϊνίδη, την κωδεΐνη, την οξυκωδόνη και την τραμαδόλη (προκειμένου τα τρία τελευταία φαρμακευτικά προϊόντα να σχηματίσουν τους ενεργούς αναλγητικούς μεταβολίτες τους, απαιτείται το CYP2D6).

Σε μια CYP2C8 μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε υγιή άτομα, η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 46% και οι AUC για τα M-III και M-IV, τους ενεργούς μεταβολίτες της πιογλιταζόνης, μειώθηκαν κατά 10% η καθεμία όταν η πιογλιταζόνη χορηγήθηκε μαζί με μία εφάπαξ δόση 1.000 mg οξικής αμπιρατερόνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας που σχετίζονται με ένα υπόστρωμα του CYP2C8 με ένα στενό θεραπευτικό δείκτη εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C8 περιλαμβάνουν την πιογλιταζόνη και την ρεπαγλινίδη (βλέπε παράγραφο 4.4).

In vitro, οι κύριοι μεταβολίτες θειική αμπιρατερόνη και N-όξινη θειϊκή αμπιρατερόνη φάνηκε ότι αναστέλλουν τον μεταφορέα OATP1B1 της ηπατικής πρόσληψης και ως αποτέλεσμα αυτός μπορεί να αυξάνει τις συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται από τον OATP1B1. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν αλληλεπίδραση με βάση το μεταφορέα.

Χρήση με προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT

Καθώς η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Abiraterone Mylan με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), όπως κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κ.λπ.

Χρήση με σπιρονολακτόνη

Η σπιρονολακτόνη δεσμεύεται στον υποδοχέα των ανδρογόνων και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA). Η χρήση με Abiraterone Mylan δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της αμπιρατερόνης σε ανθρώπους στην εγκυμοσύνη, και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Δεν είναι γνωστό αν η αμπιρατερόνη ή οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στο σπέρμα. Απαιτείται η χρήση προφυλακτικού αν ο ασθενής έρχεται σε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα. Αν ο ασθενής έρχεται σε σεξουαλική επαφή με γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, απαιτείται η χρήση προφυλακτικού μαζί με μια ακόμα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κύηση

Το Abiraterone Mylan δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες και αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες (βλέπε παράγραφο 4.3 και 5.3).

Θηλασμός

Το Abiraterone Mylan δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

Γονιμότητα

Η οξική αμπιρατερόνη επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, αλλά αυτές οι επιδράσεις ήταν πλήρως αναστρέψιμες (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Abiraterone Mylan δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μια ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνολο των μελετών Φάσης 3 με την οξική αμπιρατερόνη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε $\geq 10\%$ των ασθενών ήταν περιφερικό οίδημα, υποκαλιαιμία, υπέρταση, ουρολοίμωξη και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη και / ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν καρδιακές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα, κατάγματα και αλλεργική κυψελιδίτιδα.

Η αμπιρατερόνη μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών ως φαρμακοδυναμική συνέπεια του μηχανισμού δράσης της. Σε μελέτες Φάσης 3, οι αναμενόμενες αλατοκορτικοειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συνηθέστερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο: υποκαλιαιμία 18% έναντι 8%, υπέρταση 22% έναντι 16% και κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα) 23% έναντι 17%, αντίστοιχα. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο: παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) στο 6% έναντι 1%, υπέρταση Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκε στο 7% έναντι 5% και κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα) Βαθμών 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 1% έναντι 1% των ασθενών, αντίστοιχως. Οι αλατοκορτικοειδικές αντιδράσεις ήταν γενικά δυνατό να αντιμετωπιστούν ιατρικά με επιτυχία. Η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδούς μειώνει την επίπτωση και τη σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Σε μελέτες ασθενών με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που χρησιμοποιούσαν ανάλογο LHRH ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχεκτομή, η αμπιρατερόνη χορηγήθηκε σε δόση 1.000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης (5 ή 10 mg ημερησίως, αναλόγως της ένδειξης).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία αναφέρονται στη συνέχεια ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	πολύ συχνές: ουρολοίμωξη συχνές: σηψαιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστές: αναφυλακτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	όχι συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	πολύ συχνές: υποκαλιαιμία συχνές: υπερτριγλυκεριδαιμία
Καρδιακές διαταραχές	συχνές: καρδιακή ανεπάρκεια*, στηθάγχη, κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία όχι συχνές: άλλες αρρυθμίες μη γνωστές: έμφραγμα του μυοκαρδίου, παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	πολύ συχνές: υπέρταση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	σπάνιες: αλλεργική κυψελιδίτιδα ^α
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές: διάρροια συχνές: δυσπεψία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	πολύ συχνές: αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ή/και αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ^β σπάνιες: ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	όχι συχνές: μυοπάθεια, ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	συχνές: αιματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές: περιφερικό οίδημα
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	συχνές: κατάγματα**

* Η καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει, επίσης, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και το μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

** Τα κατάγματα περιλαμβάνουν την οστεοπόρωση και όλα τα κατάγματα με εξαίρεση τα παθολογικά κατάγματα

^α Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

^β Η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και /ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση περιλαμβάνει ALT αυξημένη, AST αυξημένη και μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη: υποκαλιαιμία 5%, ουρολοίμωξη 2%, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και / ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση 4%, υπέρταση 6%, κατάγματα 2%, περιφερικό οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή, 1% το καθένα. Υπερτριγλυκεριδαμία και στηθάγχη Βαθμού 3 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκε σε < 1% των ασθενών. Ουρολοίμωξη, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και / ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, υποκαλιαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια κολπική μαρμαρυγή και κατάγματα Βαθμού 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκαν σε < 1% των ασθενών.

Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης και υποκαλιαιμίας παρατηρήθηκε στον ορμονοευαίσθητο πληθυσμό (μελέτη 3011). Υπέρταση αναφέρθηκε στο 36,7% των ασθενών στον ορμονοευαίσθητο πληθυσμό (μελέτη 3011) συγκριτικά με 11,8% και 20,2% στις μελέτες 301 και 302, αντίστοιχα. Υποκαλιαιμία παρατηρήθηκε στο 20,4% των ασθενών στον ορμονοευαίσθητο πληθυσμό (μελέτη 3011) συγκριτικά με 19,2% και 14,9% στις μελέτες 301 και 302, αντίστοιχα.

Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στην υποομάδα ασθενών με επίπεδο απόδοσης κατά την έναρξη της μελέτης ECOG2 και επίσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥75 ετών).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιαγγειακές αντιδράσεις

Οι τρεις μελέτες Φάσης 3 απέκλεισαν τη συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, η οποία τεκμηριωνόταν από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή αρτηριακά θρομβωτικά συμβάματα τους τελευταίους 6 μήνες, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη, ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV σύμφωνα με την NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV (μελέτες 3011 και 302) ή με μέτρηση καρδιακού κλάσματος εξώθησης < 50%. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη (τόσο οι ασθενείς που έλαβαν ενεργό φάρμακο όσο και αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο) έλαβαν παράλληλα θεραπεία στέρησης ανδρογόνων, κυρίως με

τη χρήση αναλόγων της LHRH, η οποία έχει σχετιστεί με διαβήτη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η επίπτωση των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών στις μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς που λάμβαναν οξική αμπιρατερόνη έναντι ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ήταν ως εξής: κολλική μαρμαρυγή 2,6% έναντι 2,0%, ταχυκαρδία 1,9% έναντι 1,0%, στηθάγχη 1,7% έναντι 0,8%, καρδιακή ανεπάρκεια 0,7% έναντι 0,2%, και αρρυθμία 0,7% έναντι 0,5%.

Ηπατοτοξικότητα

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με αυξημένη ALT, AST και ολική χολερυθρίνη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη. Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, ηπατοτοξικότητα Βαθμού 3 και 4 (π.χ. αυξήσεις της ALT ή της AST > 5 x ULN ή αυξήσεις χολερυθρίνης > 1,5 x ULN) αναφέρθηκαν στο 6% περίπου των ασθενών που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Στη Μελέτη 3011, ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε στο 8,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη. Δέκα ασθενείς που λάμβαναν αμπιρατερόνη διέκοψαν λόγω ηπατοτοξικότητας, δύο είχαν ηπατοτοξικότητα Βαθμού 2, έξι είχαν ηπατοτοξικότητα Βαθμού 3 και δύο είχαν ηπατοτοξικότητα Βαθμού 4. Κανένας ασθενής δεν πέθανε στη Μελέτη 3011 λόγω ηπατοτοξικότητας. Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, οι ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT ή AST κατά την έναρξη της μελέτης ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κατά την έναρξη της μελέτης. Όταν παρατηρήθηκαν αυξήσεις είτε της ALT είτε της AST > 5 x ULN ή αυξήσεις στη χολερυθρίνη > 3 x ULN, η χορήγηση οξικής αμπιρατερόνης διεκόπη προσωρινά ή οριστικά. Σε δύο περιπτώσεις σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στις τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι δύο αυτοί ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης, εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT ή την AST 15 έως 40 x ULN και αυξήσεις στις τιμές της χολερυθρίνης 2 έως 6 x ULN. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ομαλοποιήθηκαν και στους δύο ασθενείς και ο ένας ασθενής συνέχισε τη θεραπεία χωρίς να επανεμφανιστούν αυξήσεις. Στη μελέτη 302, παρατηρήθηκαν αυξήσεις Βαθμού 3 ή 4 στην ALT ή την AST σε 35 (6,5%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη. Οι αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης αποκαταστάθηκαν σε όλους εκτός από 3 ασθενείς (2 με νέες πολλαπλές μεταστάσεις στο ήπαρ και 1 με αύξηση στην AST περίπου 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση οξικής αμπιρατερόνης). Σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 διακοπή στη θεραπεία λόγω των αυξήσεων των ALT και AST ή μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και στο 0,6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι λόγω συμβαμάτων ηπατοτοξικότητας.

Στις κλινικές μελέτες, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας μετριάστηκε από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή σημαντικές ανωμαλίες στους δείκτες της ηπατικής λειτουργίας. Στη μελέτη 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT και AST > 2,5 x ULN, χολερυθρίνη > 1,5 x ULN ή αυτοί με ενεργή ή συμπτωματική ιογενή ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατική νόσο, ασκίτη ή αιμορραγικές διαταραχές δευτερογενώς της ηπατικής δυσλειτουργίας αποκλείστηκαν. Στη μελέτη 301, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με αρχική ALT και AST \geq 2,5 x ULN απουσία μεταστάσεων στο ήπαρ και > 5 x ULN παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ. Στη μελέτη 302 οι ασθενείς με μεταστάσεις στο ήπαρ δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη και οι ασθενείς με αρχική ALT και AST \geq 2,5 x ULN αποκλείστηκαν. Οι παθολογικές τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας που εμφανίστηκαν στους ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες αντιμετωπίστηκαν εντατικά με υποχρεωτική προσωρινή διακοπή της θεραπείας και δυνατότητα συνέχισης της θεραπείας μόνο εφόσον οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς είχαν επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς με επίπεδα ALT ή AST > 20 x ULN δεν έλαβαν θεραπεία εκ νέου. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας στους ασθενείς αυτούς δεν είναι γνωστή. Ο μηχανισμός που προκαλεί ηπατοτοξικότητα δεν έχει γίνει κατανοητός.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία στον άνθρωπο σχετικά με την υπερδοσολογία με την αμπιρατερόνη είναι περιορισμένη. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί και να ληφθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης για αρρυθμίες, υποκαλιαιμία και για σημεία και συμπτώματα κατακράτησης υγρών. Πρέπει επίσης να αξιολογηθεί η ηπατική λειτουργία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ενδοκρινική θεραπεία, άλλοι ανταγωνιστές ορμονών και σχετικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L02BX03

Μηχανισμός δράσης

Η οξική αμπιρατερόνη μετατρέπεται *in vivo* σε αμπιρατερόνη, έναν αναστολέα της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων. Πιο συγκεκριμένα, η αμπιρατερόνη αναστέλλει εκλεκτικά το ένζυμο 17α-υδροξυλάση/C17,20-λυάση (CYP17). Το συγκεκριμένο ένζυμο εκφράζεται και είναι απαραίτητο για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων στους όρχεις, τα επινεφρίδια και τον καρκινικό ιστό του προστάτη. Το CYP17 καταλύει τη μετατροπή της πρεγνενολόνης και της προγεστερόνης στις πρόδρομες ορμόνες της τεστοστερόνης, δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και ανδροστενεδιόνη, αντίστοιχα, μέσω της 17α-υδροξυλίωσης και της διάσπασης του δεσμού C17,20. Η αναστολή του CYP17 οδηγεί, επίσης, σε αυξημένη παραγωγή αλατοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το ευαίσθητο στα ανδρογόνα καρκίνωμα του προστάτη ανταποκρίνεται στη θεραπεία μείωσης των επιπέδων των ανδρογόνων. Οι θεραπείες στέρησης ανδρογόνων, όπως είναι η θεραπεία με ανάλογα της LHRH ή η ορχεκτομή, μειώνουν την παραγωγή των ανδρογόνων στους όρχεις, αλλά δεν επηρεάζουν την παραγωγή των ανδρογόνων από τα επινεφρίδια ή στον όγκο. Η θεραπεία με την αμπιρατερόνη μειώνει την τεστοστερόνη ορού σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (με εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες) όταν χορηγείται παράλληλα με ανάλογα της LHRH (ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ορχεκτομή).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η οξική αμπιρατερόνη μειώνει την τεστοστερόνη ορού και άλλα ανδρογόνα σε επίπεδα κάτω από αυτά που επιτυγχάνονται με τη χρήση αναλόγων της LHRH ως μονοθεραπεία ή με την ορχεκτομή. Αυτό είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αναστολής του ενζύμου CYP17, το οποίο απαιτείται για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων. Το PSA λειτουργεί ως βιολογικός δείκτης στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Σε μια κλινική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με αποτυχία στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με ταξάνες, το 38% των ασθενών που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη, έναντι του 10% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, είχαν τουλάχιστον 50% μείωση στα επίπεδα του PSA σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε με τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες Φάσης 3 (μελέτες 3011, 302 και 301) σε ασθενείς με mHSPC και mCRPC. Στη μελέτη 3011 εντάχθηκαν νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς (διάγνωση εντός 3 μηνών από την τυχαιοποίηση) με mHSPC, οι οποίοι είχαν υψηλού κινδύνου προγνωστικούς παράγοντες. Η πρόγνωση υψηλού κινδύνου ορίστηκε ως η παρουσία τουλάχιστον 2 από τους ακόλουθους 3 παράγοντες κινδύνου: (1) Βαθμολογία κατά Gleason ≥ 8 , (2) παρουσία 3 ή περισσότερων βλαβών στο σπινθηρογράφημα οστών, (3) παρουσία μετρήσιμων σπλαχνικών (εξαιρουμένης της λεμφαδενικής νόσου) μεταστάσεων. Στο ενεργό σκέλος, η οξική αμπιρατερόνη χορηγήθηκε σε δόση 1000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης 5 mg μία φορά την ημέρα επιπρόσθετα στην

ADT (αγωνιστή της LHRH ή ορχεκτομή), η οποία ήταν η συνήθης θεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος ελέγχου έλαβαν ADT και εικονικά φάρμακα τόσο για την οξική αμπιρατερόνη όσο και για την πρεδνιζόνη. Στη μελέτη 302 εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως δοσεταξέλη, ενώ στη μελέτη 301 εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως δοσεταξέλη. Οι ασθενείς λάμβαναν ένα ανάλογο της LHRH ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχεκτομή. Στο σκέλος θεραπείας με δραστική ουσία, η οξική αμπιρατερόνη χορηγήθηκε σε δόση 1.000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης 5 mg δις ημερησίως. Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο και χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Οι μεταβολές στη συγκέντρωση του PSA στον ορό ανεξάρτητα δεν προβλέπουν πάντα το κλινικό όφελος. Επομένως, σε όλες τις μελέτες η σύσταση ήταν να συνεχίσουν οι ασθενείς να λαμβάνουν τις υπό μελέτη θεραπείες έως ότου να πληρούν τα κριτήρια διακοπής όπως περιγράφεται στη συνέχεια για την καθεμία μελέτη.

Σε όλες τις μελέτες η χρήση σπιρονολακτόνης δεν ήταν επιτρεπτή μιας και η σπιρονολακτόνη δεσμεύεται στον υποδοχέα των ανδρογόνων και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα PSA.

Μελέτη 3011 (νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με υψηλού κινδύνου mHSPC)

Στη Μελέτη 3011, (n=1.199) η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν τα 67 έτη. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με την οξική αμπιρατερόνη ανά φυλετική ομάδα ήταν Καυκάσιοι 832 (69,4%), Ασιάτες 246 (20,5%) Μαύροι ή Αφροαμερικανοί 25 (2,1%), άλλοι 80 (6,7%), όχι γνωστό / δεν αναφέρθηκε 13 (1,1%) και Αμερικανοί Ινδιάνοι ή Ιθαγενείς Αλάσκας 3 (0,3%). Το επίπεδο απόδοσης κατά ECOG ήταν 0 ή 1 για το 97% των ασθενών. Ασθενείς με γνωστή μετάσταση στον εγκέφαλο, μη ελεγχόμενη υπέρταση, σημαντική καρδιοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV κατά NYHA αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ή χειρουργική για μεταστατικό καρκίνο προστάτη αποκλείστηκαν, με εξαίρεση την έως 3 μήνες ADT ή 1 κύκλο ανακουφιστικής ακτινοβολίας ή χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία των συμπτωμάτων από τη μεταστατική νόσο. Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (rPFS). Η διάμεση βαθμολογία πόνου κατά την έναρξη της μελέτης, ως μετρήθηκε με την Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) ήταν 2,0 τόσο στην ομάδα της θεραπείας όσο και στην ομάδα του Εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον των μετρήσεων των συμπρωτευόντων καταληκτικών σημείων, το όφελος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το χρόνο έως την εμφάνιση συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (SRE), το χρόνο έως την επόμενη θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη, το χρόνο έως την έναρξη χημειοθεραπείας, το χρόνο έως την εξέλιξη του πόνου και το χρόνο έως την εξέλιξη του PSA. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως εξέλιξη της νόσου, άρση της συγκατάθεσης, εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή θανάτου.

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εμφάνιση ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου από κάθε αιτία. Η ακτινολογική εξέλιξη συμπεριλάμβανε την εξέλιξη βάσει του σπινθηρογραφήματος οστών (σύμφωνα με το τροποποιημένο PCWG2) ή εξέλιξη των βλαβών μαλακών μορίων βάσει της CT ή της MRI (σύμφωνα με το RECIST 1.1).

Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην rPFS μεταξύ των ομάδων θεραπείας (βλέπε Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

Πίνακας 2: Επιβίωση Χωρίς Ακτινολογική Εξέλιξη – Στρωματοποιημένη Ανάλυση: Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας (Μελέτη PCR3011)

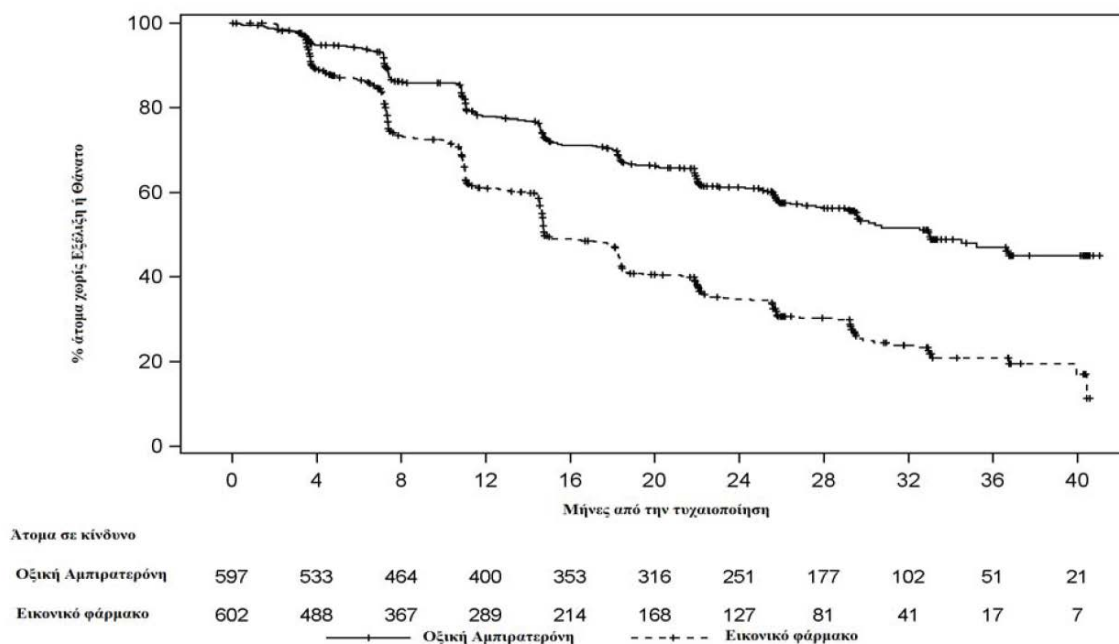
	AA-P	Εικονικό φάρμακο
Τυχαιοποιημένοι Ασθενείς	597	602
Συμβάν	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Εξαιρέθηκαν	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Χρόνος έως το Συμβάν (μήνες)		
Διάμεση τιμή (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Εύρος	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Τιμή p ^α	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,466 (0,394, 0,550)	

Σημείωση: += εξαιρούμενη παρατήρηση, NE=μη εκτιμήσιμη. Η ακτινολογική εξέλιξη και ο θάνατος εξετάζονται κατά τον ορισμό του συμβάντος rPFS. AA-P= συμμετέχοντες που έλαβαν οξική αμπρατερόνη και πρεδνιζόνη.

^α Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τη βαθμολογία ECOG PS (0/1 ή 2) και τη σπλαχνική βλάβη (παρούσα ή απύσα).

^β Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί το AA- P.

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της Επιβίωσης Χωρίς Ακτινολογική Εξέλιξη: Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας (Μελέτη PCR3011)



Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS υπέρ του σκέλους AA-P συν ADT, με μία μείωση 34% στον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την ομάδα Εικονικό φάρμακο συν ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56, 0,78, p<0,0001) (βλέπε Πίνακα 3 και Εικόνα 2).

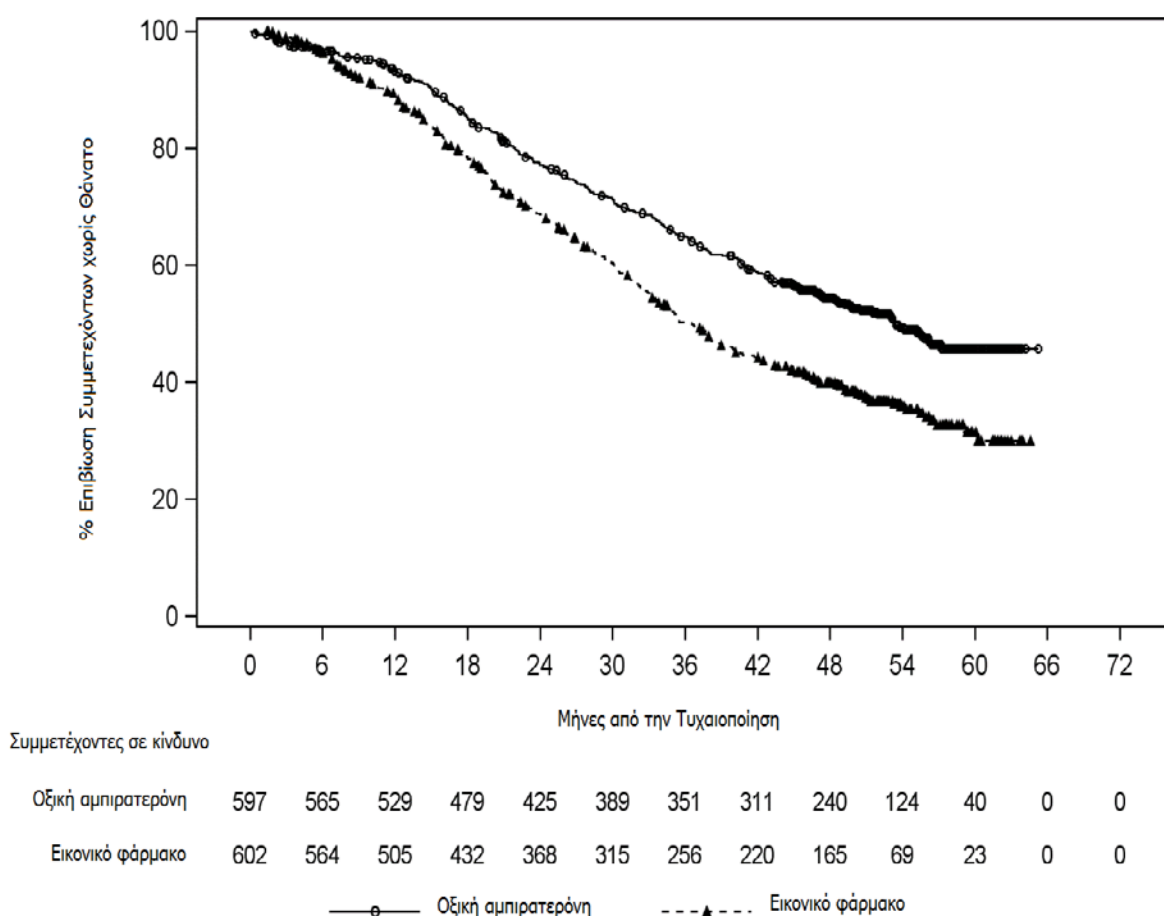
Πίνακας 3: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη ή με εικονικά φάρμακα στη μελέτη PCR3011 (ανάλυση πρόθεσης θεραπείας)

Συνολική Επιβίωση	Οξική Αμπιρατερόνη με Πρεδνιζόνη (N=597)	Εικονικά Φάρμακα (N=602)
Θάνατοι (%)	275 (46%)	343 (57%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,5, 40,0)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE= Μη εκτιμήσιμο

¹ Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου < 1 ευνοεί την οξική αμπιρατερόνη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη.

Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης, πληθυσμός πρόθεσης θεραπείας στην ανάλυση της μελέτης PCR3011



Οι αναλύσεις υποομάδων σταθερά ευνοούν τη θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του AA-P στην rPFS και την OS στις προκαθορισμένες υποομάδες ήταν ευνοϊκό και σε συμφωνία με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης, με εξαίρεση την υποομάδα με βαθμολογία ECOG 2, όπου δεν παρατηρήθηκε καμία τάση σχετικά με το όφελος, ωστόσο, το μικρό μέγεθος του δείγματος (n=40) περιορίζει την εξαγωγή ουσιαστικών συμπερασμάτων.

Επιπλέον των παρατηρούμενων βελτιώσεων στη συνολική επιβίωση και την rPFS, όφελος καταδείχθηκε για την οξική αμπιρατερόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου στις μετρήσεις όλων των προοπτικά καθορισμένων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων.

Μελέτη 302 (ασθενείς που δεν έλαβαν προηγουμένως χημειοθεραπεία)

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν ασθενείς που δεν έλαβαν προηγουμένως χημειοθεραπεία οι οποίοι ήταν ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί και για τους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδεικνυόταν ακόμη κλινικά. Βαθμολογία 0-1 στην κλίμακα BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) για το χειρότερο πόνο τις τελευταίες 24 ώρες θεωρήθηκε ασυμπτωματική, και βαθμολογία 2-3 θεωρήθηκε ήπια συμπτωματική.

Στη μελέτη 302, (n=1.088) η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν τα 71 έτη για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με την οξική αμπιρατερόνη συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και τα 70 έτη για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη ανά φυλετική ομάδα ήταν Καυκάσιοι 520 (95,4%), Μαύροι 15 (2,8%), Ασιάτες 4 (0,7%) και άλλοι 6 (1,1%). Το επίπεδο απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ήταν 0 για το 76% των ασθενών, και 1 για το 24% των ασθενών, και στα δύο σκέλη. Το πενήντα τοις εκατό των ασθενών είχε μόνο οστικές μεταστάσεις, ένα επιπρόσθετο 31% των ασθενών είχε οστικές μεταστάσεις και μεταστάσεις σε μαλακά μόρια ή λεμφαδένες και το 19% των ασθενών είχε μόνο μεταστάσεις σε μαλακά μόρια ή λεμφαδένες. Οι ασθενείς με σπλαχνικές μεταστάσεις αποκλείστηκαν. Τα συμπτωτεύοντα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (rPFS). Επιπρόσθετα των συμπτωτεύοντων καταληκτικών σημείων, το όφελος αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας το χρόνο έως την χρήση οπιοειδών για καρκινικό πόνο, το χρόνο έως την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, το χρόνο έως την επιδείνωση της βαθμολογίας στην αξιολόγηση ECOG κατά ≥ 1 βαθμό και το χρόνο έως την εξέλιξη του PSA με βάση τα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας για τον Καρκίνο του Προστάτη-2 (PCWG2). Τα φάρμακα της μελέτης διακόπτονταν σε περίπτωση αδιαμφισβήτητης κλινικής εξέλιξης. Οι θεραπείες μπορούσαν επίσης να διακοπούν κατά την επιβεβαιωμένη ακτινολογική εξέλιξη με πρωτοβουλία του ερευνητή.

Η ελεύθερη ακτινολογική εξέλιξης επιβίωση (rPFS) αξιολογήθηκε με τη χρήση διαδοχικών απεικονιστικών μελετών όπως ορίζεται από τα κριτήρια του PCWG2 (για τις οστικές βλάβες) και τα τροποποιημένα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους (RECIST) (για βλάβες μαλακών ιστών). Η ανάλυση της rPFS χρησιμοποίησε ακτινολογική αξιολόγηση της εξέλιξης με κεντρική ανασκόπηση.

Κατά την προγραμματισμένη ανάλυση της rPFS υπήρξαν 401 συμβάματα, 150 (28%) από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και 251 (46%) από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν ακτινολογικές ενδείξεις εξέλιξης ή είχαν αποβιώσει. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην rPFS μεταξύ των ομάδων θεραπείας (βλέπε Πίνακα 4 και Εικόνα 3).

Πίνακας 4: Μελέτη 302: Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή.

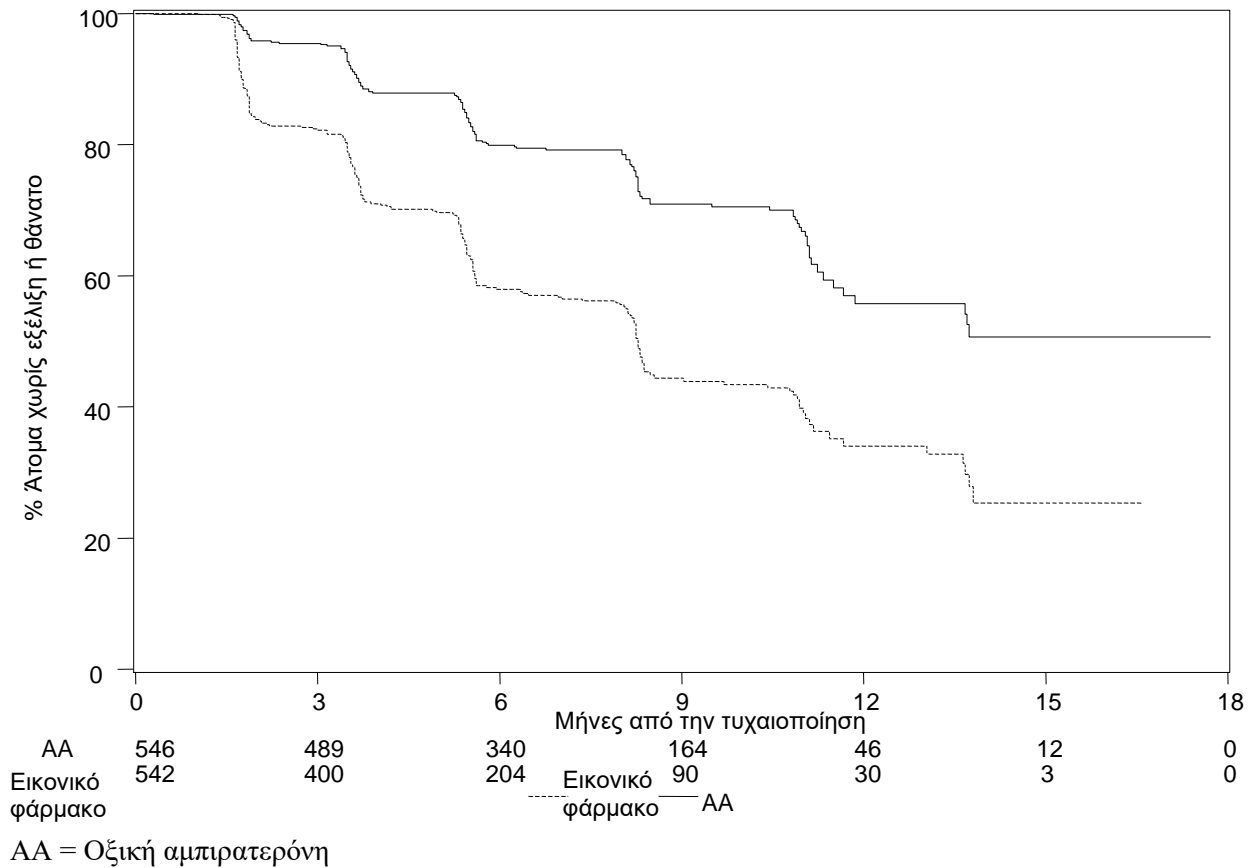
	Οξική αμπιρατερόνη (N=546)	Εικονικό φάρμακο (N=542)
Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (rPFS)		
Εξέλιξη ή θάνατος	150 (28%)	251 (46%)
Διάμεση rPFS σε μήνες (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (11,66, NE)	8,3 (8,12, 8,54)
Τιμή p*		< 0,0001
Λόγος κινδύνου** (95% CI)		0,425 (0,347, 0,522)

NE = Μη εκτιμήσιμο

* Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με την αρχική βαθμολογία ECOG (0 ή 1)

** Λόγος κινδύνου < 1 ευνοεί την οξική αμπιρατερόνη

Εικόνα 3: Καμπύλες για την ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή



Ωστόσο, συνεχίστηκε η συλλογή δεδομένων των ασθενών μέχρι την ημερομηνία της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης της Συνολικής Επιβίωσης (OS). Στον Πίνακα 5 και την Εικόνα 4 παρουσιάζεται η ακτινολογική ανασκόπηση της rPFS από τους ερευνητές που έγινε ως συνέχεια της ανάλυσης ευαισθησίας.

Εξακόσιοι επτά (607) ασθενείς είχαν ακτινολογική εξέλιξη ή απεβίωσαν: 271 (50%) στην ομάδα της οξικής αμπιρατερόνης και 336 (62%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη μείωσε τον κίνδυνο ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου κατά 47% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,530, 95% CI: [0,451, 0,623], $p < 0,0001$). Η διάμεση rPFS ήταν 16,5 μήνες στην ομάδα της οξικής αμπιρατερόνης και 8,3 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

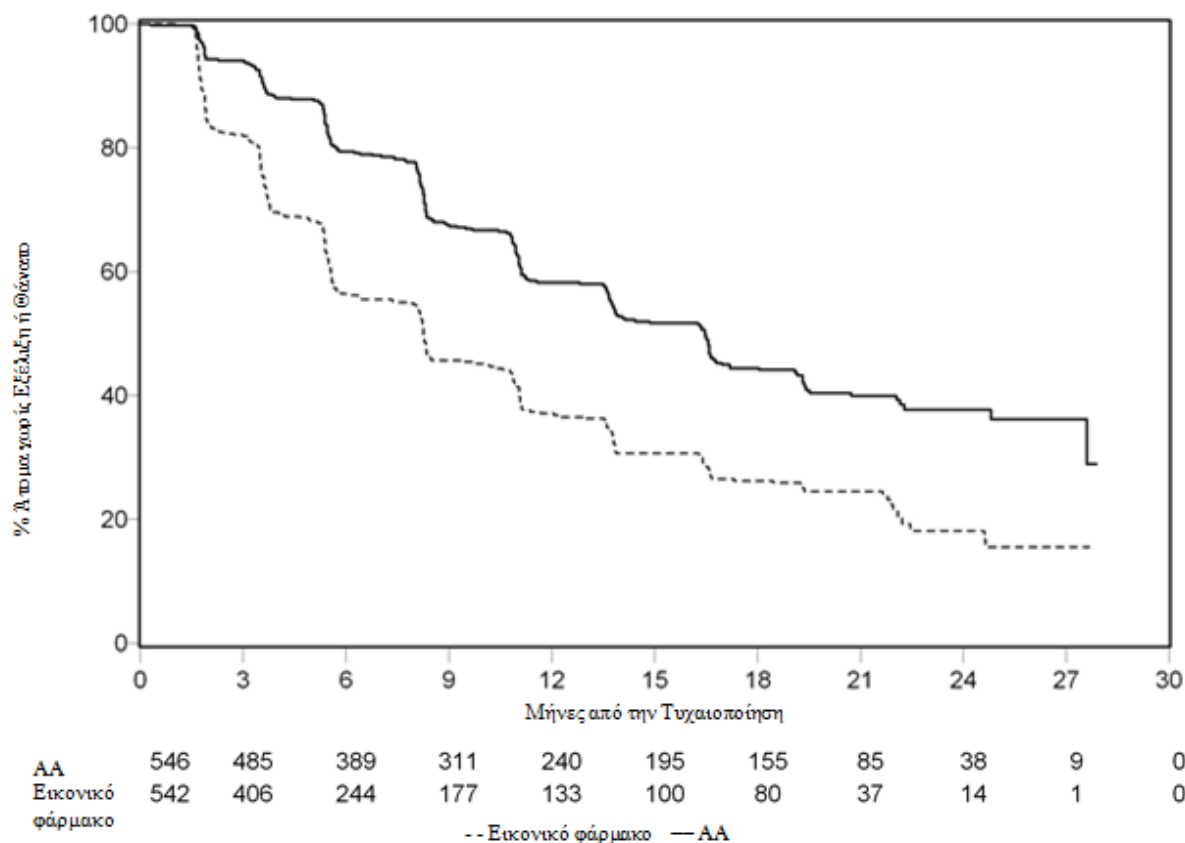
Πίνακας 5: Μελέτη 302: Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή (κατά τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση της ανασκόπησης των ερευνητών για τη συνολική επιβίωση)

	Οξική αμπιρατερόνη (N=546)	Εικονικό φάρμακο (N=542)
Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (rPFS)		
Εξέλιξη ή θάνατος	271 (50%)	336 (62%)
Διάμεση rPFS σε μήνες (95% CI)	16,5 (13,80, 16,79)	8,3 (8,05, 9,43)
Τιμή p*	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου** (95% CI)	0,530 (0,451, 0,623)	

* Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με την αρχική βαθμολογία ECOG (0 ή 1)

** Λόγος κινδύνου < 1 ευνοεί την οξική αμπιρατερόνη

Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan Meier για την ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή (κατά τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση της ανασκόπησης των ερευνητών για τη συνολική επιβίωση)



AA = Οξική αμπιρατερόνη

Διενεργήθηκε μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση (IA) για την OS μόλις παρατηρήθηκαν 333 θάνατοι. Έγινε άρση της τυφλοποίησης της μελέτης με βάση την έκταση του κλινικού οφέλους που παρατηρήθηκε και στους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου προσφέρθηκε θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη. Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη για την οξική αμπιρατερόνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με μείωση κατά 25% στον κίνδυνο θανάτου (λόγος κινδύνου = 0,752, 95% CI: [0,606, 0,934], p=0,0097), αλλά η συνολική επιβίωση δεν ήταν ώριμη και τα ενδιάμεσα αποτελέσματα δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα όρια διακοπής για στατιστική σημαντικότητα (βλέπε Πίνακα 4). Η επιβίωση εξακολούθησε να παρακολουθείται μετά από αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

Η προγραμματισμένη τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μόλις παρατηρήθηκαν 741 θάνατοι (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 49 μηνών). Εξήντα πέντε τοις εκατό (354 από 546) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη, συγκριτικά με 71% (387 από 542) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, απεβίωσαν. Καταδείχθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στην OS υπέρ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με αμπιρατερόνη με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 19,4% (λόγος κινδύνου=0,806, 95% CI: [0,697, 0,931], p=0,0033) και μία βελτίωση στη διάμεση OS των 4,4 μηνών (οξική αμπιρατερόνη 34,7 μήνες, εικονικό φάρμακο 30,3 μήνες) (βλέπε Πίνακα 6 και Εικόνα 5). Αυτή η βελτίωση καταδείχθηκε παρά το γεγονός ότι το 44% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβε οξική αμπιρατερόνη ως επακόλουθη θεραπεία.

Πίνακας 6: Μελέτη 302: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή

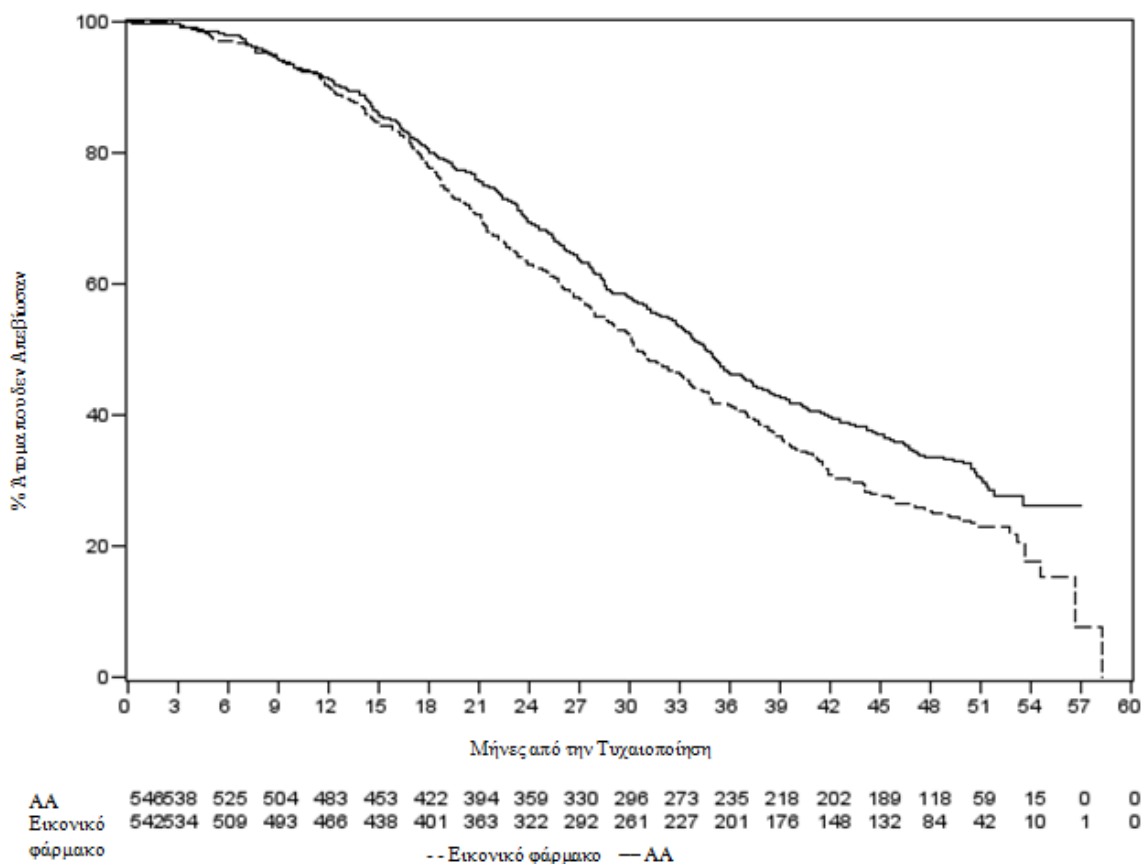
	Οξική αμπιρατερόνη (N=546)	Εικονικό φάρμακο (N=542)
Ενδιάμεση ανάλυση επιβίωσης		
Θάνατοι (%)	147 (27%)	186 (34%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (NE, NE)	27,2 (25,95, NE)
Τιμή p*		0,0097
Λόγος κινδύνου** (95% CI)		0,752 (0,606, 0,934)
Τελική ανάλυση επιβίωσης		
Θάνατοι	354 (65%)	387 (71%)
Διάμεση συνολική επιβίωση σε μήνες (95% CI)	34,7 (32,7, 36,8)	30,3 (28,7, 33,3)
Τιμή p*		0,0033
Λόγος κινδύνου** (95% CI)		0,806 (0,697, 0,931)

NE = Μη εκτιμήσιμο

* Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με την αρχική βαθμολογία ECOG (0 ή 1)

** Λόγος κινδύνου < 1 ευνοεί την οξική αμπιρατερόνη

Εικόνα 5: Καμπύλες Kaplan Meier για την επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή, τελική ανάλυση



AA = Οξική αμπιρατερόνη

Επιπρόσθετα των παρατηρούμενων βελτιώσεων στη συνολική επιβίωση και την rPFS, καταδείχθηκε όφελος για τη θεραπεία με την οξική αμπιρατερόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ως ακολούθως:

Χρόνος μέχρι την εξέλιξη του PSA με βάση τα κριτήρια του PCWG2: Ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη του PSA ήταν 11,1 μήνες για ασθενείς που λάμβαναν οξική αμπιρατερόνη και 5,6 μήνες για ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,488, 95% CI: [0,420, 0,568], $p < 0,0001$). Ο χρόνος για την εξέλιξη του PSA σχεδόν διπλασιάστηκε με τη θεραπεία με την οξική αμπιρατερόνη (λόγος κινδύνου=0,488). Η αναλογία των ατόμων με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση του PSA ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της αμπιρατερόνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (62% έναντι 24%, $p < 0,0001$). Σε άτομα με μετρήσιμη νόσο μαλακών μορίων, παρατηρήθηκαν σημαντικά αυξημένοι αριθμοί πλήρους και μερικής ανταπόκρισης των όγκων με τη θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη.

Χρόνος μέχρι τη χρήση οπιοειδών για τον καρκινικό πόνο: Ο διάμεσος χρόνος για τη χρήση οπιοειδών για τον πόνο του καρκίνου του προστάτη κατά το χρόνο της τελικής ανάλυσης ήταν 33,4 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν οξική αμπιρατερόνη και ήταν 23,4 μήνες για ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,721, 95% CI: [0,614, 0,846], $p < 0,0001$).

Χρόνος μέχρι την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας: Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας ήταν 25,2 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν οξική αμπιρατερόνη και 16,8 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR=0,580, 95% CI: [0,487, 0,691], $p < 0,0001$).

Χρόνος μέχρι την επιδείνωση της βαθμολογίας απόδοσης ECOG κατά ≥ 1 βαθμό: Ο διάμεσος χρόνος για την επιδείνωση της βαθμολογίας απόδοσης ECOG κατά ≥ 1 βαθμό ήταν 12,3 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν οξική αμπιρατερόνη και 10,9 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,821, 95% CI: [0,714, 0,943], $p < 0,0053$).

Τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία της μελέτης κατέδειξαν στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα υπέρ της θεραπείας με οξική αμπιρατερόνη:

Αντικειμενική ανταπόκριση: Η αντικειμενική ανταπόκριση ορίστηκε ως η αναλογία των ασθενών με μετρήσιμη νόσο που πέτυχε πλήρη ή μερική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (το αρχικό μέγεθος των λεμφαδένων έπρεπε να είναι ≥ 2 cm ώστε να θεωρηθεί βλάβη στόχος). Η αναλογία των ασθενών με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη οι οποίοι είχαν αντικειμενική ανταπόκριση ήταν 36% στην ομάδα της αμπιρατερόνης και 16% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$).

Πόνος: Η θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για τη μέση εξέλιξη της έντασης του πόνου κατά 18% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,0490$). Ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη ήταν 26,7 μήνες στην ομάδα της αμπιρατερόνης και 18,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Χρόνος μέχρι την επιδείνωση στο FACT-P (συνολική βαθμολογία): Η θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη μείωσε τον κίνδυνο της επιδείνωσης του FACT-P (συνολική βαθμολογία) κατά 22% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,0028$). Ο διάμεσος χρόνος για την επιδείνωση στο FACT-P (συνολική βαθμολογία) ήταν 12,7 μήνες στην ομάδα της αμπιρατερόνης και 8,3 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Μελέτη 301 (ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία)

Στη μελέτη 301 εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως δοσεταξέλη. Οι ασθενείς δεν ήταν απαραίτητο να παρουσιάσουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσεταξέλη, καθώς η τοξικότητα από αυτή τη χημειοθεραπεία μπορεί να είχε οδηγήσει στη διακοπή. Οι ασθενείς συνέχισαν τα φάρμακα της μελέτης μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη στα επίπεδα του PSA (επιβεβαιωμένη αύξηση κατά 25% σε σχέση με τις τιμές του ασθενούς κατά την έναρξη της μελέτης/ναδίρ) καθώς και ακτινολογική επιδείνωση, όπως αυτή ορίζεται στο πρωτόκολλο, και συμπτωματική ή κλινική επιδείνωση. Οι ασθενείς που στο παρελθόν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με κετοκοναζόλη για τον καρκίνο του προστάτη αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών, που εισήχθησαν στη μελέτη ήταν τα 69 έτη (εύρος από 39-95). Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη ανά φυλετική ομάδα ήταν Καυκάσιοι 737 (93,2%), Μαύροι 28 (3,5%), Ασιάτες 11 (1,4%) και άλλοι 14 (1,8%). Έντεκα τοις εκατό (11%) των ασθενών που συμμετείχαν είχαν βαθμολογία απόδοσης 2 κατά ECOG. Το 70% είχαν ακτινολογικά στοιχεία εξέλιξης της νόσου με ή χωρίς εξέλιξη του PSA. Το 70% είχε λάβει μία προηγούμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και το 30% είχε λάβει δύο. Ηπατικές μεταστάσεις είχε το 11% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη.

Σε μια προγραμματισμένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από την καταγραφή 552 θανάτων, το 42% (333 από τους 797) των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη, συγκριτικά με το 55% (219 από τους 398) των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο απεβίωσε.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη διάμεση συνολική επιβίωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή

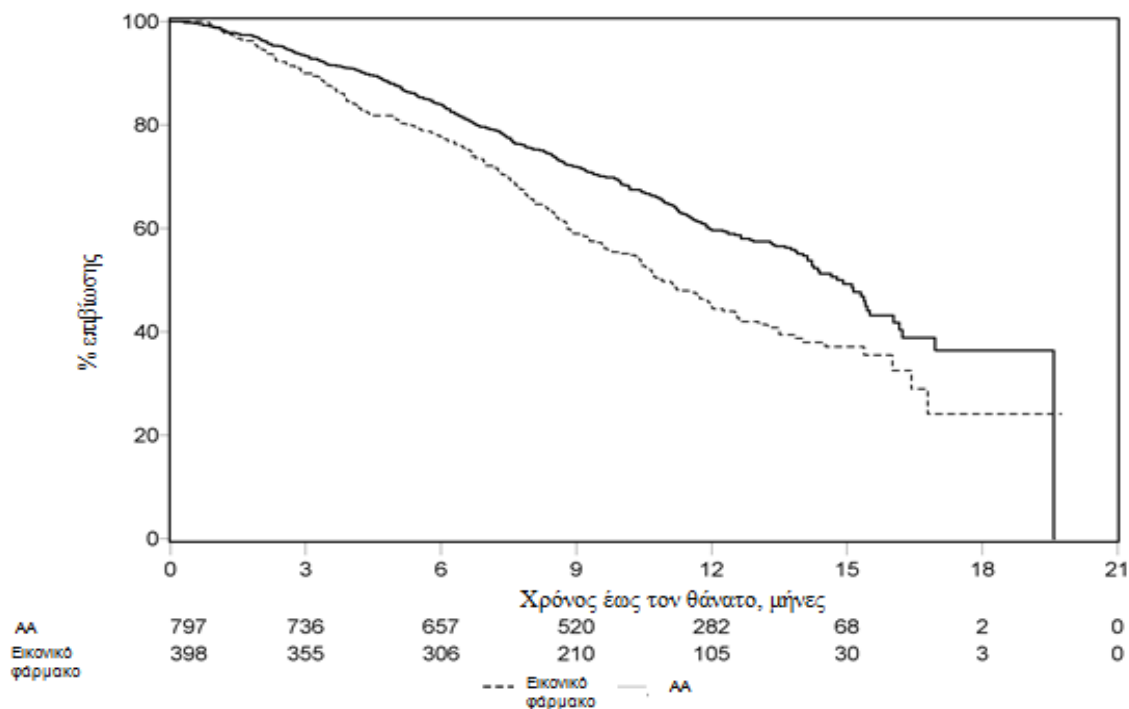
	Οξική αμπιρατερόνη (N=797)	Εικονικό φάρμακο (N=398)
Κύρια ανάλυση επιβίωσης		
Θάνατοι (%)	333 (42%)	219 (55%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	14,8 (14,1, 15,4)	10,9 (10,2, 12,0)
Τιμή p ^α	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,646 (0,543, 0,768)	
Ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης		
Θάνατοι (%)	501 (63%)	274 (69%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	15,8 (14,8, 17,0)	11,2 (10,4, 13,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,740 (0,638, 0,859)	

^α Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τη βαθμολογία επιπέδου απόδοσης ECOG (0-1 έναντι 2), τη βαθμολογία πόνου (δεν υπάρχει ή υπάρχει), τον αριθμό προηγούμενων σχημάτων χημειοθεραπείας (1 έναντι 2) και τον τύπο εξέλιξης της νόσου (μόνο στο PSA έναντι ακτινολογικής εξέλιξης).

^β Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου □ 1 ευνοεί την οξική αμπιρατερόνη

Σε όλα τα χρονικά σημεία της αξιολόγησης μετά από τους αρχικούς πρώτους μήνες της θεραπείας, υψηλότερη αναλογία ασθενών που έλαβε θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη παρέμεινε εν ζωή συγκριτικά με την αναλογία των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλέπε Εικόνα 6).

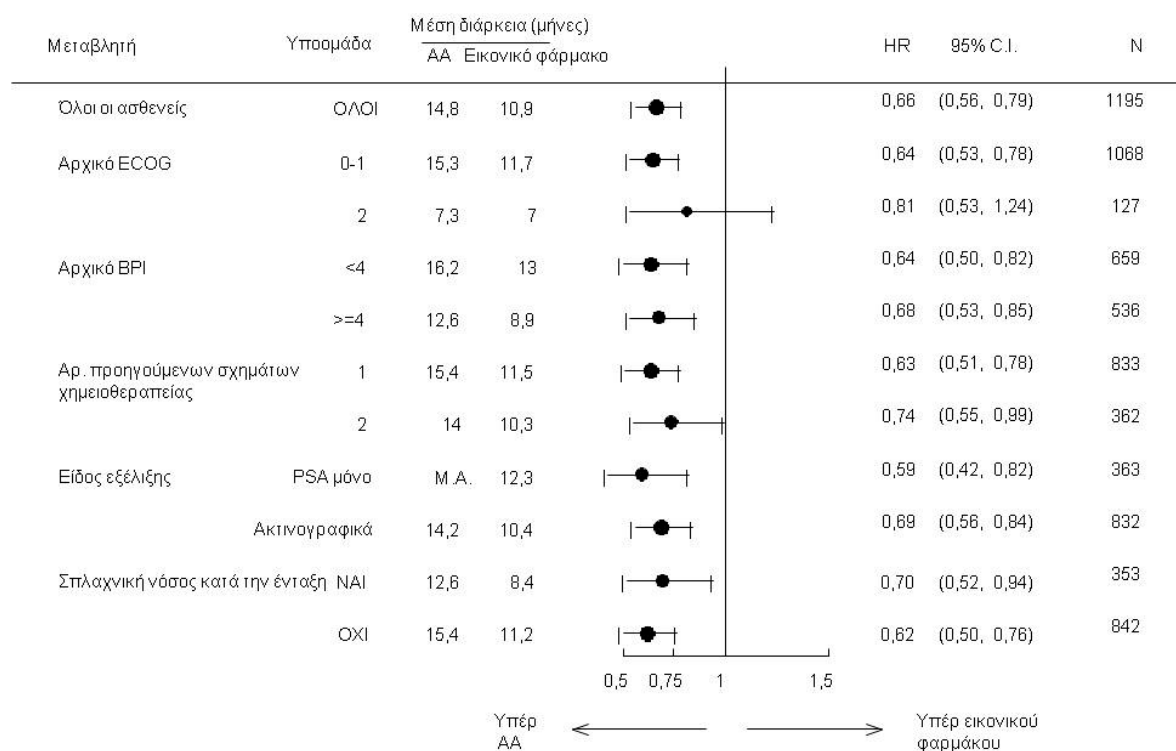
Εικόνα 6: Καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή



AA = Οξική αμπιρατερόνη

Οι αναλύσεις επιβίωσης υποομάδων έδειξαν σταθερό όφελος στην επιβίωση για τη θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη (βλέπε Εικόνα 7).

Εικόνα 7: Συνολική επιβίωση ανά υποομάδα: λόγος κινδύνου και διάστημα εμπιστοσύνης 95%



ΑΑ = Οξική αμπιρατερόνη, BPI = Σύντομη Καταγραφή Πόνου, C.I. = διάστημα εμπιστοσύνης, ECOG = Βαθμολογία Απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group, HR = λόγος κινδύνου, NE = μη αξιολογήσιμη

Επιπρόσθετα στην παρατηρηθείσα βελτίωση στη συνολική επιβίωση, όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ευνοούσαν την οξική αμπιρατερόνη και ήταν στατιστικά σημαντικά μετά από την προσαρμογή για πολλαπλές εξετάσεις, ως εξής:

Οι ασθενείς που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στο ολικό PSA (που ορίζεται ως μείωση $\geq 50\%$ σε σχέση με την έναρξη της μελέτης), συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 38% έναντι 10%, $p < 0,0001$.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA ήταν 10,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και 6,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (HR=0,580, 95% CI: [0,462, 0,728], $p < 0,0001$).

Η διάμεση ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ήταν 5,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και 3,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (HR=0,673, 95% CI: [0,585, 0,776], $p < 0,0001$).

Πόνος

Το ποσοστό των ασθενών με ανακούφιση του πόνου ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της οξικής αμπιρατερόνης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (44% έναντι 27%, $p=0,0002$). Ως ανταποκριθείς στη θεραπεία ανακούφισης του πόνου ορίστηκε ο ασθενής που εμφάνισε τουλάχιστον 30% μείωση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην κλίμακα χειρότερης έντασης πόνου BPI-SF κατά τη διάρκεια των τελευταίων 24 ωρών χωρίς να έχει παρατηρηθεί αύξηση στη βαθμολογία χρήσης αναλγητικών σε δύο διαδοχικές αξιολογήσεις σε μεσοδιάστημα τεσσάρων

εβδομάδων. Μόνο οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία πόνου ≥ 4 και τουλάχιστον μία βαθμολογία πόνου μετά από την έναρξη της μελέτης αναλύθηκαν (N=512) για ανακούφιση του πόνου.

Μικρότερο ποσοστό ασθενών που ακολούθησε θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη εμφάνισε επιδείνωση του πόνου συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στους 6 (22% έναντι 28%), 12 (30% έναντι 38%) και 18 μήνες (35% έναντι 46%). Η επιδείνωση του πόνου ορίστηκε ως αύξηση από την έναρξη της μελέτης της τάξης του $\geq 30\%$ στη χειρότερη βαθμολογία έντασης πόνου BPI-SF κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 24 ωρών χωρίς να παρατηρηθεί μείωση στη βαθμολογία χρήσης αναλγητικών σε δύο διαδοχικές επισκέψεις, ή αύξηση $\geq 30\%$ στη βαθμολογία χρήσης αναλγητικών σε δύο διαδοχικές επισκέψεις. Ο χρόνος έως την επιδείνωση του πόνου στο 25ο εκατοστημόριο ήταν 7,4 μήνες στην ομάδα της αμπιρατερόνης και 4,7 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σχετιζόμενα με τον σκελετό συμβάματα

Μικρότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της αμπιρατερόνης εμφάνισε σχετιζόμενα με τον σκελετό συμβάματα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου στους 6 μήνες (18% έναντι 28%), 12 μήνες (30% έναντι 40%) και 18 μήνες (35% έναντι 40%). Ο χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με τον σκελετό συμβάν στο 25ο εκατοστημόριο στην ομάδα της αμπιρατερόνης ήταν διπλάσιος σε σχέση με αυτόν της ομάδας ελέγχου στους 9,9 μήνες έναντι των 4,9 μηνών. Ως σχετιζόμενο με τον σκελετό συμβάν ορίστηκε το παθολογικό κάταγμα, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού, η ανακουφιστική ακτινοβολία στα οστά ή η χειρουργική επέμβαση στα οστά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει οξική αμπιρατερόνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από τη χορήγηση της οξικής αμπιρατερόνης, η φαρμακοκινητική της αμπιρατερόνης έχει μελετηθεί σε υγιείς ασθενείς, ασθενείς με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και σε άτομα χωρίς καρκίνο με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Η οξική αμπιρατερόνη μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε αμπιρατερόνη, έναν αναστολέα της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων (βλέπε παράγραφο 5.1).

Απορρόφηση

Μετά από την από στόματος χορήγηση της οξικής αμπιρατερόνης σε κατάσταση νηστείας, ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης της αμπιρατερόνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 ώρες.

Η χορήγηση της οξικής αμπιρατερόνης με τροφή, συγκριτικά με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, οδηγεί σε έως δεκαπλάσια (AUC) και σε έως δεκαεπταπλάσια (C_{max}) αύξηση στη μέση συστηματική έκθεση της αμπιρατερόνης, ανάλογα με το περιεχόμενο του γεύματος σε λιπαρά. Δεδομένης της φυσιολογικής ποικιλομορφίας του περιεχομένου και της σύστασης των γευμάτων, η λήψη της οξικής αμπιρατερόνης μαζί με γεύμα μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σημαντικά διαφορετικές εκθέσεις. Επομένως, το Abiraterone Mylan δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Το Abiraterone Mylan πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ δόση μία φορά ημερησίως με άδειο στομάχι. Το Abiraterone Mylan πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες μετά τη λήψη τροφής και δεν πρέπει να προσλαμβάνεται τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά από τη λήψη των δισκίων. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η δέσμευση της ^{14}C -αμπιρατερόνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος στο ανθρώπινο πλάσμα είναι 99,8%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 5.630 L, γεγονός που υποδεικνύει ότι η αμπιρατερόνη κατανέμεται εκτενώς στους περιφερικούς ιστούς.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από την από στόματος χορήγηση ^{14}C -οξικής αμπιρατερόνης σε μορφή καψακίων, η οξική αμπιρατερόνη υδρολύεται σε αμπιρατερόνη, η οποία στη συνέχεια μεταβολίζεται με διαδικασίες σουλφούρωσης, υδροξυλίωσης και οξειδωσης κυρίως στο ήπαρ. Η πλειοψηφία της ραδιενέργειας στην κυκλοφορία (περίπου 92%) βρίσκεται υπό τη μορφή μεταβολιτών της αμπιρατερόνης. Από τους 15 ανιχνεύσιμους μεταβολίτες, 2 κύριοι μεταβολίτες, η θειϊκή αμπιρατερόνη και η Ν-όξινη θειϊκή αμπιρατερόνη, εκφράζουν περίπου το 43% της συνολικής ραδιενέργειας ο κάθε ένας.

Αποβολή

Η μέση ημι-ζωή της αμπιρατερόνης στο πλάσμα είναι περίπου 15 ώρες βάσει των δεδομένων υγιών ατόμων. Μετά από την από στόματος χορήγηση 1000 mg ^{14}C -οξικής αμπιρατερόνης, το 88% περίπου της ραδιενεργούς δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 5% περίπου στα ούρα. Οι σημαντικότερες ουσίες που ανευρέθηκαν στα κόπρανα ήταν η αμετάβλητη οξική αμπιρατερόνη και η αμπιρατερόνη (περίπου 55% και 22% της χορηγηθείσας δόσης, αντιστοίχως).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της οξικής αμπιρατερόνης συγκρίθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό σχήμα τακτικής αιμοκάθαρσης έναντι αντιστοιχισμένων ατόμων της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 1.000 mg δεν αυξήθηκε στα άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση. Η χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας, δεν χρήζει μείωσης της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της οξικής αμπιρατερόνης εξετάστηκαν σε άτομα με προϋπάρχουσα ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Α και Β κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) και σε υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Η συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 1.000 mg αυξήθηκε κατά 11% και 260% περίπου σε άτομα με ήπια και μέτρια προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η μέση ημι-ζωή της αμπιρατερόνης παρατείνεται σε περίπου 18 ώρες στα άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και σε 19 ώρες περίπου στα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Σε μια άλλη μελέτη, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμπιρατερόνης εξετάστηκαν σε άτομα με προϋπάρχουσα σοβαρή (n=8) ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) και σε 8 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η AUC στην αμπιρατερόνη αυξήθηκε κατά περίπου 600% και το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 80% σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση της οξικής αμπιρατερόνης πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Η οξική αμπιρατερόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Για τους ασθενείς που εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας και προσαρμογή της δόσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε όλες τις μελέτες τοξικότητας σε ζώα, τα επίπεδα της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία ήταν σημαντικά μειωμένα. Ως εκ τούτου, παρατηρήθηκε μείωση στο βάρος των οργάνων και μορφολογικές ή/και ιστοπαθολογικές μεταβολές στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος, και στα επινεφρίδια, την υπόφυση και τους μαζικούς αδένες. Όλες οι μεταβολές ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμες. Οι μεταβολές στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος και στα ανδρογονοευαίσθητα όργανα είναι

συνεπείς με τη φαρμακολογία της αμπιρατερόνης. Όλες οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ορμονικές μεταβολές ανεστράφησαν ή φάνηκε να υποχωρούν μετά από περίοδο ανάκαμψης 4 εβδομάδων.

Σε μελέτες για τη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η οξική αμπιρατερόνη μείωσε τη γονιμότητα, γεγονός το οποίο ήταν εντελώς αναστρέψιμο σε 4 έως 16 εβδομάδες αφού διακόπηκε η οξική αμπιρατερόνη.

Σε μία μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίους, η οξική αμπιρατερόνη επηρέασε την εγκυμοσύνη συμπεριλαμβανομένων μειωμένου βάρους και επιβίωσης του εμβρύου. Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα έξω γεννητικά όργανα παρόλο που η αμπιρατερόνη δεν προκάλεσε τερατογένεση.

Σε αυτές τις μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη που διεξήχθησαν σε αρουραίους, όλες οι επιδράσεις συσχετίστηκαν με τη φαρμακολογική δράση της αμπιρατερόνης.

Πέρα από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος σε όλες τις μελέτες τοξικότητας σε ζώα, τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης. Η οξική αμπιρατερόνη δεν ήταν καρκινογόνος σε μία μελέτη 6 μηνών σε διαγονιδιακούς (Tg.rasH2) ποντικούς. Σε μία μελέτη 24 μηνών για την καρκινογένεση σε αρουραίους, η οξική αμπιρατερόνη αύξησε την επίπτωση των νεοπλασμάτων από διάμεσα κύτταρα στους όρχεις. Αυτό το εύρημα θεωρείται ότι σχετίζεται με τη φαρμακολογική δράση της αμπιρατερόνης και ότι είναι ειδικό για τους αρουραίους. Η οξική αμπιρατερόνη δεν ήταν καρκινογόνος σε θηλυκούς αρουραίους.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA)

Η δραστική ουσία, η αμπιρατερόνη, ενέχει περιβαλλοντολογικό κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον, ιδιαίτερα για τα ψάρια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Λαουρυλοθειϊκό νάτριο
Ποβιδόνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Λακτόζη μονοϋδρική
Διοξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Συσκευασία κυψέλης από Alu-OPA/Alu/PVC που περιέχει 56, 60 δισκία

Διάρτηρη συσκευασία κυψέλης μονάδων δόσης από Alu-OPA/Alu/PVC που περιέχει 56 x 1, 60 x 1 δισκία

Συσκευασία κυψέλης από Alu-PVC/PE/PVDC που περιέχει 56, 60 δισκία

Διάρτηρη συσκευασία κυψέλης μονάδων δόσης από Alu-PVC/PE/PVDC που περιέχει 56 x 1, 60 x 1 δισκία

Abiraterone Mylan 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με δοχείο απορρόφησης οξυγόνου και κλειστές με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχουν 28, 30 δισκία. Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) και κλειστές με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) που περιέχουν 28, 30 δισκία.

Συσκευασία κυψέλης από Alu-OPA/Alu/PVC που περιέχει 28, 30 δισκία

Διάρτηρη συσκευασία κυψέλης μονάδων δόσης από Alu-OPA/Alu/PVC που περιέχει 28 x 1, 30 x 1 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Με βάση το μηχανισμό δράσης του, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε αναπτυσσόμενο έμβρυο. Επομένως, γυναίκες που είναι έγκυες ή που μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να το χειρίζονται χωρίς προστασία, π.χ. γάντια.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον (βλέπε παράγραφο 5.3).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Αυγούστου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οξική αμπιρατερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg οξικής αμπιρατερόνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Πάρτε το Abiraterone Mylan τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μην προσλαμβάνετε τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του Abiraterone Mylan.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται το Abiraterone Mylan χωρίς γάντια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Abiraterone Mylan 500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οξική αμπιρατερόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Ireland Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΦΙΑΛΗ ΑΠΟ ΗΔΡΕ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abiraterone Mylan 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία οξική αμπιρατερόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1000 mg οξικής αμπιρατερόνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.

Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Πάρτε το Abiraterone Mylan τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μην προσλαμβάνετε τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του Abiraterone Mylan.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται το Abiraterone Mylan χωρίς γάντια.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Κουτί μόνο:

Abiraterone Mylan 1000 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Κουτί μόνο

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Κουτί μόνο

PC

SN

NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abiraterone Mylan 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οξική αμπιρατερόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Ireland Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Abiraterone Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Abiraterone Mylan 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
οξική αμπιρατερόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Abiraterone Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Abiraterone Mylan
3. Πώς να πάρετε το Abiraterone Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Abiraterone Mylan
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Abiraterone Mylan και ποια είναι η χρήση του

Το Abiraterone Mylan περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται οξική αμπιρατερόνη. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες άνδρες για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη που έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος. Το Abiraterone Mylan σταματά την παραγωγή της τεστοστερόνης στο σώμα σας, πράγμα το οποίο μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη.

Όταν το Abiraterone Mylan συνταγογραφείται για το πρώιμο στάδιο της νόσου, όπου ακόμα ανταποκρίνεται στην ορμονική θεραπεία, χρησιμοποιείται μαζί με μία θεραπεία που μειώνει την τεστοστερόνη (θεραπεία στερησης ανδρογόνων).

Όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει επίσης ένα ακόμα φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, για να μειώσει την πιθανότητα για υψηλή αρτηριακή πίεση, υπερβολικά υψηλά επίπεδα ύδατος στο σώμα σας (κατακράτηση υγρού) ή μειωμένα επίπεδα μίας χημικής ουσίας που είναι γνωστή ως κάλιο στο αίμα σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Abiraterone Mylan

Μην πάρετε το Abiraterone Mylan

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οξική αμπιρατερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είστε γυναίκα, ιδιαίτερα αν είστε έγκυος. Το Abiraterone Mylan προορίζεται για χρήση μόνο σε άνδρες ασθενείς.
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική βλάβη.
- σε συνδυασμό με Ra-223 (το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη).

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παραπάνω στην περίπτωσή σας. Αν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν σας έχουν πει ότι έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση ή καρδιακή ανεπάρκεια ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο προβλημάτων καρδιακού ρυθμού).
- εάν είχατε άλλα καρδιολογικά προβλήματα ή προβλήματα με τα αιμοφόρα αγγεία.
- εάν έχετε ακανόνιστο ή γρήγορο καρδιακό ρυθμό.
- εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή.
- εάν είχατε γρήγορη αύξηση βάρους.
- εάν έχετε πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους ή τα πόδια.
- εάν είχατε πάρει στο παρελθόν ένα φάρμακο για τον καρκίνο του προστάτη που είναι γνωστό ως κετοκοναζόλη.
- για την ανάγκη να πάρετε αυτό το φάρμακο με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.
- για τις πιθανές επιδράσεις στα οστά σας.
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σας έχουν πει ότι έχετε οποιοσδήποτε νόσους της καρδιάς ή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (αρρυθμία), ή εάν λαμβάνετε θεραπεία με φάρμακα για αυτές τις νόσους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα, ή σοβαρή ναυτία ή έμετο, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία ή συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί αποτυχία λειτουργίας του ήπατος (που ονομάζεται οξεία ηπατική ανεπάρκεια), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.

Μπορεί να εμφανιστεί μείωση στα ερυθροκύτταρα, μειωμένη σεξουαλική ορμή (λίμπιντο), μυϊκή αδυναμία και/ή μυϊκός πόνος.

Το Abiraterone Mylan δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με Ra-223 λόγω μίας πιθανής αύξησης του κινδύνου για κάταγμα ή θάνατο.

Αν σχεδιάζετε να λάβετε Ra-223 μετά τη θεραπεία με Abiraterone Mylan και πρεδνιζόνη / πρεδνιζολόνη, θα πρέπει να περιμένετε 5 ημέρες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ra-223.

Εάν δεν είστε βέβαιος ότι κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων

Το Abiraterone Mylan μπορεί να επηρεάσει το συκώτι σας, και μπορεί να μην έχετε οποιοδήποτε σύμπτωμα. Κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα για να διαπιστώσει αν επηρεάζει το συκώτι σας.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Αν το Abiraterone Mylan καταποθεί κατά λάθος από ένα παιδί ή έναν έφηβο, πηγαίνετε στο νοσοκομείο αμέσως και πάρτε μαζί σας το φύλλο οδηγιών για να το δείξετε στο γιατρό των επειγόντων περιστατικών.

Άλλα φάρμακα και Abiraterone Mylan

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι σημαντικό επειδή το Abiraterone Mylan μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις ενός αριθμού φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων για την καρδιά, ηρεμιστικών, ορισμένων φαρμάκων για τον διαβήτη, φυτικών σκευασμάτων (π.χ. υπερικό/βαλσαμόχορτο) και άλλα. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να αλλάξει τη δόση αυτών των φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα

φάρμακα μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις επιδράσεις του Abiraterone Mylan. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες ή στο να μη δράσει το Abiraterone Mylan όπως θα έπρεπε να δράσει.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων καρδιακού ρυθμού. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα που:

- χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιωδαρόνη και σοταλόλη).
- είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για προβλήματα καρδιακού ρυθμού [π.χ. μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου και ως μέρος της αποτοξίνωσης από εθισμό στα ναρκωτικά), μοξιφλοξασίνη (ένα αντιβιοτικό), αντιψυχωσικά (χρησιμοποιούνται για σοβαρές ψυχικές ασθένειες)].

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Το Abiraterone Mylan με τροφή

- Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 3, «Λήψη του φαρμάκου»).
- Η λήψη του Abiraterone Mylan μαζί με τροφή μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κύηση και θηλασμός

Το Abiraterone Mylan δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

- Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες.
- Οι γυναίκες που είναι έγκυες, ή που μπορεί να είναι έγκυες πρέπει να φορούν γάντια εάν χρειαστεί να ακουμπήσουν ή να χειριστούν το Abiraterone Mylan.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μία γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και άλλη μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για να προστατέψετε το αγέννητο παιδί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και τη χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το Abiraterone Mylan περιέχει λακτόζη και νάτριο

- Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Abiraterone Mylan

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόση δόση πρέπει να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.000 mg (δύο δισκία των 500 mg ή ένα δισκίο των 1.000 mg) μία φορά την ημέρα.

Λήψη του φαρμάκου

- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- **Μην παίρνετε το Abiraterone Mylan μαζί με τροφή. Η λήψη του Abiraterone Mylan μαζί με φαγητό μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη απορρόφηση του φαρμάκου από τον οργανισμό από όσο είναι απαραίτητο και αυτό μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.**
- **Να παίρνετε τα δισκία Abiraterone Mylan ως εφάπαξ δόση μία φορά την ημέρα με άδειο στομάχι. Το Abiraterone Mylan πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και δεν πρέπει να τρώτε τίποτα για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη του Abiraterone Mylan.** (βλέπε παράγραφο 2, «Το Abiraterone Mylan με τροφή»).
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό.
- **Για τα 500 mg:** Μην σπάτε τα δισκία.
- **Για τα 1000 mg:** Τα δισκία μπορούν να διαχωριστούν για να γίνει πιο εύκολη η κατάποσή τους.
- Το Abiraterone Mylan λαμβάνεται μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Λαμβάνετε πάντα την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Πρέπει να παίρνετε πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη καθημερινά ενώ παίρνετε το Abiraterone Mylan.
- Η ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης που παίρνετε μπορεί να πρέπει να αλλάξει εάν σας παρουσιασθεί επείγον ιατρικό περιστατικό. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν πρέπει να αλλάξετε την ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, που παίρνετε. Μη διακόπτετε τη λήψη της πρεδνιζόνης ή της πρεδνιζολόνης εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας, επίσης, μπορεί να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα ενώ παίρνετε το Abiraterone Mylan και την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Abiraterone Mylan από την κανονική

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Abiraterone Mylan

- Αν ξεχάσετε να πάρετε το Abiraterone Mylan ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, πάρτε τη συνήθη σας δόση την επόμενη ημέρα.
- Αν ξεχάσετε να πάρετε το Abiraterone Mylan ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για περισσότερες από μία ημέρες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας χωρίς καθυστέρηση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Abiraterone Mylan

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Abiraterone Mylan ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το Abiraterone Mylan και επισκεφτείτε αμέσως ένα γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Μυϊκή αδυναμία, μυϊκούς σπασμούς ή έντονο καρδιακό χτύπο (αίσθημα παλμών). Τα παραπάνω μπορεί να είναι σημεία χαμηλών επιπέδων καλίου στο αίμα σας.

Στις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

Υγρό στα πόδια ή τα πέλματα, χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, υψηλή αρτηριακή πίεση, ουρολοίμωξη, διάρροια.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός χτύπος (κολπική μαρμαρυγή), καρδιακή ανεπάρκεια, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, σοβαρές λοιμώξεις γνωστές ως σηψαιμία, κατάγματα στα οστά, δυσπεψία, αίμα στα ούρα, εξάνθημα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

Προβλήματα στα επινεφρίδια (σχετίζονται με προβλήματα με το αλάτι και το νερό), μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία), μυϊκή αδυναμία και/ή μυϊκός πόνος.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

Ερεθισμός του πνεύμονα (γνωστός επίσης ως αλλεργική κυψελίτιδα).

Αποτυχία λειτουργίας του ήπατος (που επίσης ονομάζεται οξεία ηπατική ανεπάρκεια).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Καρδιακή προσβολή, αλλαγές στο ΗΚΓ - ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT), και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, οίδημα στο πρόσωπο, στα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό, ή κνιδωτικό εξάνθημα.

Οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη μπορεί να εμφανίσουν απώλεια οστικής μάζας. Η αμπιρατερόνη σε συνδυασμό με την πρεδνιζόνη ή την πρεδνιζολόνη μπορεί να αυξήσει την απώλεια οστικής μάζας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Abiraterone Mylan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη και στη φιάλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Abiraterone Mylan

Η δραστική ουσία είναι η οξική αμπιρατερόνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg ή 1000 mg οξικής αμπιρατερόνης

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη (E468), λαουρυλοθειικό νάτριο, ποβιδόνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), μονοϋδρική λακτόζη, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551) και στεατικό μαγνήσιο (E470b).

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), μακρογόλη (E1521) και τάλκης (E553b). Επιπλέον, τα δισκία των 500 mg περιέχουν ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).

Βλέπε παράγραφο 2 «Το Abiraterone Mylan περιέχει λακτόζη και νάτριο».

Εμφάνιση του Abiraterone Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Abiraterone Mylan των 500 mg είναι καφέ χρώματος, ωοειδούς σχήματος (19 mm μήκος x 10 mm πλάτος), με χαραγμένη την ένδειξη «500» στη μία πλευρά και διατίθενται στις συσκευασίες κυψέλης που περιέχουν 56, 60 δισκία και σε διάτρητες συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης που περιέχουν 56 x 1, 60 x 1 δισκία.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Abiraterone Mylan των 1000 mg είναι λευκού έως υπόλευκου χρώματος, ωοειδούς σχήματος (23 mm μήκος x 11 mm πλάτος), με γραμμή εντομής στη μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά που διατίθενται σε φιάλες που περιέχουν 28 ή 30 δισκία και διατίθενται επίσης σε συσκευασίες κυψέλης που περιέχουν 28, 30 δισκία και σε διάτρητες συσκευασίες κυψέλης μονάδων δόσης που περιέχουν 28 x 1, 30 x 1 δισκία. Η φιάλη περιέχει, επίσης, ένα δοχείο απορρόφησης οξυγόνου. Μην καταπίνετε το δοχείο απορρόφησης οξυγόνου, καθώς μπορεί να είναι βλαβερό για την υγεία σας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
Viatrix
Τέλ/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

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
Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg
Viatrix
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatrix Healthcare 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
Tfl: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>