

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abirateron Sandoz 1000 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg abirateroniasetaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 129,21 mg laktoosia (136 mg monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on jakouurre toisella puolella ja toinen puoli on tasainen. Mitat: 23,1 mm x 11,1 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abirateron Sandoz on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saa määrätä asianmukainen terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suositusannos on 1 000 mg (yksi tabletti) vuorokaudessa kerta-annoksena, jota ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. jäljempänä ”Antotapa”). Tabletin ottaminen ruoan kanssa lisää systeemistä altistusta abirateronille (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Prednisonin tai prednisolonin annostus

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

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

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

Seuranta koskevat suositukset

Seerumin transaminaasipitoisuudet on mitattava ennen abirateronihoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Verenpainetta,

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

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

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

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

Maksatoksisuus

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää abirateronia pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Abirateron Sandoz otetaan suun kautta.

Tabletit pitää ottaa vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen.

Tabletit niellään veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohta 4.6).
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C [ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2])

- Abirateronin ja prednisonin tai prednisolonin käyttö yhdessä radium-223:n (Ra-223:n) kanssa on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Kortikosteroidihoidon lopettaminen ja hoito stressitilanteissa

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

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

Luuntiheys

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

Aiempi ketokonatsolin käyttö

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

Hyperglykemia

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

Hypoglykemia

Hypoglykemiaa on raportoitu käytettäessä abirateronia potilaille, jotka sairastavat ennestään diabetesta ja käyttävät pioglitatsonia tai repaglinidia (ks. kohta 4.5). Tästä syystä diabetespotilaiden verensokeripitoisuutta pitää mitata säännöllisesti.

Käyttö solunsalpaajien kanssa

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

Apuaineintoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 21,24 mg natriumia per yhden 1000 mg:n tablettin annos (alle 1 mmol natriumia) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Mahdolliset riskit

Etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, mukaan lukien abirateronihoitoa saavat potilaat, saattaa esiintyä anemiaa ja seksuaalisia toimintahäiriöitä.

Vaikutukset luustolihasiin

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoan vaikutus abirateroniasetaattiin

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset abirateronialtistukseen

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

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

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

Abirateronin mahdolliset vaikutukset altistukseen muille lääkevalmisteille

Abirateroni on lääkeaineita maksassa metaboloivien entsyymien CYP2D6 ja CYP2C8 estäjä. Abirateroniasetaatin vaikutuksia (yhdistelmänä prednisonin kanssa) CYP2D6-substraatin dekstrometorfaanin kerta-annokseen selvittäneessä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC) dekstrometorfaanille suureni noin 2,9-kertaiseksi. Dekstrometorfaanin aktiivisen metaboliitin, dekstrofaanin, AUC_{24} -arvo suureni noin 33 %.

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

CYP2C8-entsyymin välityksellä vaikuttavien lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia terveillä tutkittavilla selvittäneessä tutkimuksessa pioglitatsonin AUC suureni 46 % ja pioglitatsonin aktiivisten metaboliittien, M-III:n ja M-IV:n, AUC -arvot pienenivät 10 %, kun pioglitatsonia annettiin yhdessä

1 000 mg:n abirateroniasetaattikerta-annoksen kanssa. Potilaita on seurattava CYP2C8:n substraattiin liittyvien toksisuuden oireiden havaitsemiseksi, jos samanaikaisesti käytettävän CYP2C8:n substraatin terapeuttinen indeksi on kapea. Esimerkkejä CYP2C8:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat mm. pioglitatsoni ja repaglinidi (ks. kohta 4.4).

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

QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö

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

Spironolaktonin samanaikainen käyttö

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ei ole olemassa tietoja abirateronin käytöstä raskaana oleville naisille. Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Imetys

Abirateroni ei ole tarkoitettu naisille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Abirateronilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Vaiheen 3 abirateronitutkimusten yhdistetyssä haittavaikutusanalyysissä todettiin, että $\geq 10\%$ potilaista havaittuja haittavaikutuksia olivat raajojen turvotus, hypokalemia, korkea verenpaine, virtsatieinfektio sekä suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus.

Muita merkittäviä haittavaikutuksia ovat sydämen toimintahäiriöt, maksatoksisuus, luunmurtumat ja allerginen alveoliitti.

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä lääketutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

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

- * Sydämen vajaatoiminta sisältää kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion toimintahäiriön ja pienentyneen ejektiofraktion
- ** Luunmurtumat käsittävät osteoporoosin ja kaikki luunmurtumat patologisia luunmurtumia lukuun ottamatta
- ^a Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä spontaaniraportoinnissa
- ^b Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon ja maksan toiminnan poikkeavuudet.

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

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

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

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kardiovaskulaariset vaikutukset

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

Maksatoksisuus

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu maksatoksisuutta, kuten kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista noin 6 %:lla on raportoitu 3. ja 4. asteen maksatoksisuutta (esim. ALAT- tai ASAT-arvon suurenemista yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden suurenemista yli 1,5-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden) tyypillisesti kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tutkimuksessa 3011 havaittiin 3. tai 4. asteen maksatoksisuutta 8,4 %:lla abirateronihoidosta saaneista potilaista. Kymmenen abirateronihoidosta saaneen potilaan hoito keskeytettiin maksatoksisuuden vuoksi; kahdella heistä oli 2. asteen maksatoksisuutta, kuudella oli 3. asteen maksatoksisuutta ja kahdella oli 4. asteen maksatoksisuutta. Tutkimuksessa 3011 yksikään potilas ei kuollut maksatoksisuuden seurauksena. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa maksan toimintakokeiden tulokset suurenivat todennäköisemmin, jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo oli koholla jo ennen hoitoa kuin jos potilaan arvot olivat hoidon

alussa normaalit. Kun joko ALAT- tai ASAT-arvon havaittiin kohonneen yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden havaittiin kohonneen yli kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden, abirateroniasetaattihoito keskeytettiin tai lopetettiin. Kahdessa tapauksessa esiintyi maksan toimintakokeiden tulosten huomattavaa suurenemista (ks. kohta 4.4). Näiden kahden potilaan maksan toiminta oli hoidon alussa normaali, mutta heidän ALAT- tai ASAT-arvonsa suurenevät 15–40-kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden ja bilirubiinipitoisuus suureni 2–6-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Kun hoito lopetettiin, kummankin potilaan maksan toimintakokeiden tulokset normalisoituivat ja toinen potilas sai uudelleen hoitoa eivätkä maksa-arvot enää suurentuneet. Tutkimuksessa 302 havaittiin ALAT- tai ASAT-arvon 3. tai 4. asteen suurenemista 35 (6,5 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla.

Kohonnut aminotransferaasipitoisuus korjautui kolmea potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla (näistä kolmesta potilaasta kahdelle ilmaantui useita uusia maksametastaaseja ja yhden potilaan ASAT-arvo pysyi suurentuneena noin 3 viikkoa viimeisen abirateroniasetaattiannoksen jälkeen). Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 1,1 %:n abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:n lumelääkettä saaneista potilaista raportoitiin keskeyttäneen hoidon suurentuneen ALAT- ja ASAT-arvon tai maksan toimintahäiriön vuoksi. Maksatoksisuudesta aiheutuneita kuolemia ei raportoitu.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Abirateronin yliannostuksesta ihmisillä on vähän tietoa.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: endokrinologiset lääkeaineet, muut hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, ATC-koodi: L02BX03

Vaikutusmekanismi

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

Androgeeneille herkkä eturauhassyöpä reagoi androgeenipitoisuutta pienentävään hoitoon. Androgeenideprivaatiohoito, kuten LHRH-analogihoito tai kivesten poisto, vähentää androgeenien muodostumista kiveksissä, mutta ei vaikuta androgeenien muodostumiseen lisämunuaisissa tai kasvaimessa. Abirateronihoito yhdessä LHRH-analogihoidon (tai kivesten poistoleikkauksen) kanssa pienentää seerumin testosteronipitoisuuden havaitsemisrajan alapuolelle (kaupallisilla määritysmenetelmillä).

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

Tutkimukseen 3011 mukaan otettujen potilaiden (n = 1199) iän mediaani oli 67 vuotta. Abirateronihoitoa saaneiden potilaiden lukumäärä etnisen taustan mukaan ryhmiteltynä oli valkoihoisia 832 (69,4 %), aasialaisia 246 (20,5 %), tummaihoisia tai afroamerikkalaisia 25 (2,1 %), muita 80 (6,7 %), ei tiedossa / ei raportoitu 13 (1,1 %) ja Amerikan intiaaneja tai Alaskan alkuperäiskansojen väestöä 3 (0,3 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-suorituskykypisteet olivat 97 %:lla potilaista 0 tai 1. Potilaita, joilla tiedettiin olevan etäpesäkkeitä aivoissa, huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, merkittävä sydänsairaus tai NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaita, joiden etäpesäkkeistä eturauhassyöpää oli aiemmin hoidettu lääkehoidolla, sädehoidolla tai leikkauksella, ei otettu mukaan tutkimukseen, lukuun ottamatta potilaita, jotka olivat saaneet enintään 3 kuukauden ajan androgeenideprivaatiohoitoa tai 1 hoitajakson palliativista sädehoitoa tai joille oli tehty leikkaus etäpesäkkeisen sairauden aiheuttamien oireiden hoitamiseksi. Ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiseslosaoloaika ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Kipua kuvaavien Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) -pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 2,0 sekä aktiivista hoitoa että lumehoitoa saaneessa ryhmässä. Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hyötyä arvioitiin myös mittaamalla aikaa luustoon liittyviin tapahtumiin, aikaa seuraavaan eturauhassyöpähoitoon, aikaa solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa kivun pahenemiseen ja aikaa PSA-arvon etenemiseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, potilas vetäytyi tutkimuksesta, ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai potilas kuoli.

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

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

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

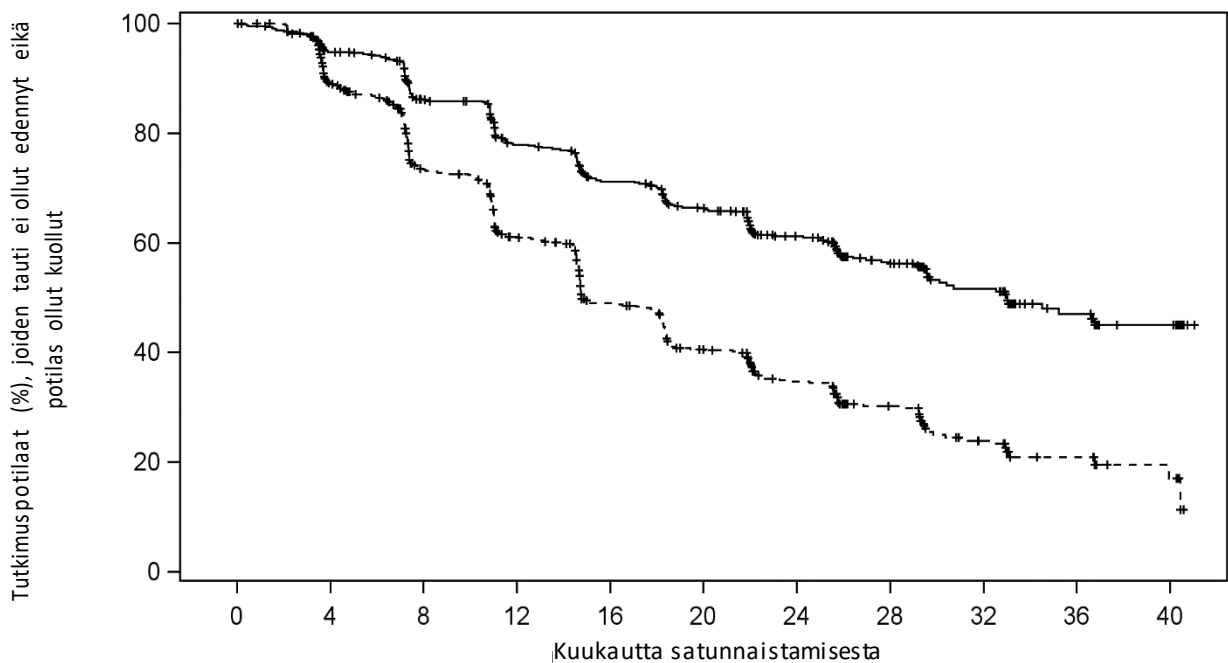
	AA-P	Lumelääke
Satunnaistettuja tutkimuspotilaita	597	602
Tapahtumia	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Sensuroituja	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Aika tapahtumaan (kuukautta)		
Mediaani (95 %:n CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Vaihteluväli	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)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

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

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

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

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



Riskiryhmän tutkimuspotilaiden lkm

Abirateroniasetaatti	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Lumelääke	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

—+— Abirateroniasetaatti - - - + - - - Lumelääke

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

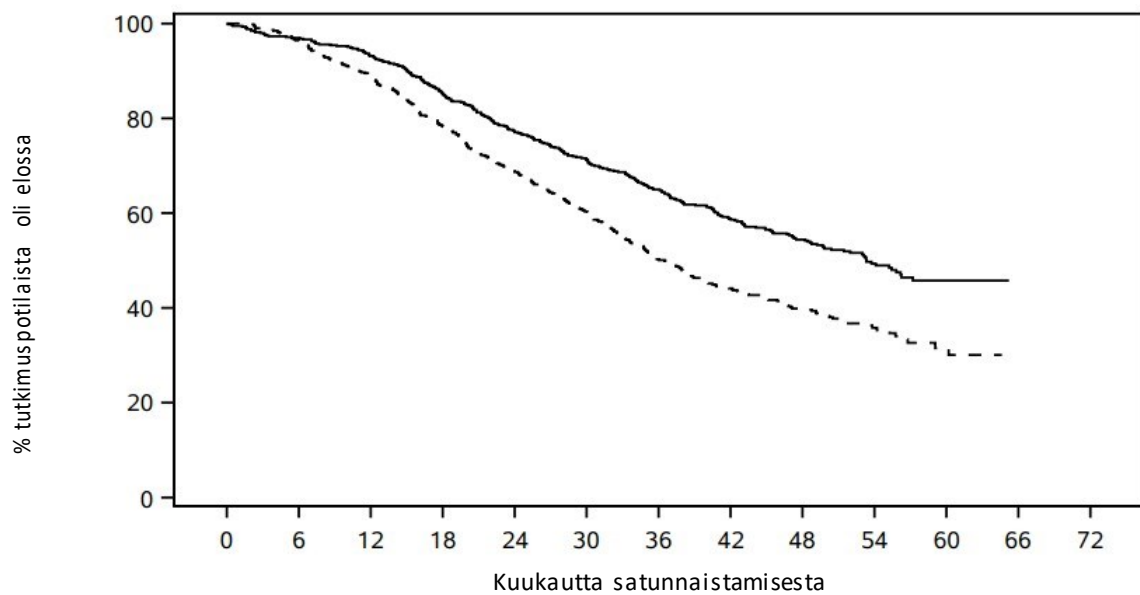
Taulukko 3. Joko abirateroni- tai lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

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

NE = ei arvioitavissa (not estimable)

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

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



Riskiryhmän tutkimuspotilaiden lkm

Abirateroniasetaatti	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
Lumelääke	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

———— Abirateroniasetaatti - - - - - Lumelääke

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

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

Tutkimus 302 (solunsalpaajilla aiemmin hoitamattomat potilaat)

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

Tutkimukseen 302 (n = 1088) mukaan otettujen abirateronihoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta ja lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 70 vuotta. Abirateronihoitoa saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 520 valkoihoista (95,4 %), 15 mustaihoista (2,8 %), 4 aasialaista (0,7 %) ja 6 muita (1,1 %). 76 % kummankin hoitoryhmän potilaista oli saanut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykyasteet 0, ja 24 % potilaista oli saanut ECOG-suorituskykyasteet 1. Viidelläkymmenellä prosentilla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan luustossa. Lisäksi 31 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä luustossa ja pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa ja 19 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä. Muita tehon ensisijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo ja radiologinen

tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Hoidon hyötyä potilaalle arvioitiin muiden ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi mittaamalla aikaa opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon, aikaa sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa ECOG-suorituskykyasteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä ja aikaa taudin etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella, mikä perustui Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) -kriteereihin. Tutkimushoito lopetettiin, kun todettiin taudin kiistaton kliininen eteneminen. Hoito voitiin lopettaa myös silloin, kun taudin radiologinen eteneminen tutkijan arvion perusteella varmistui.

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

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

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

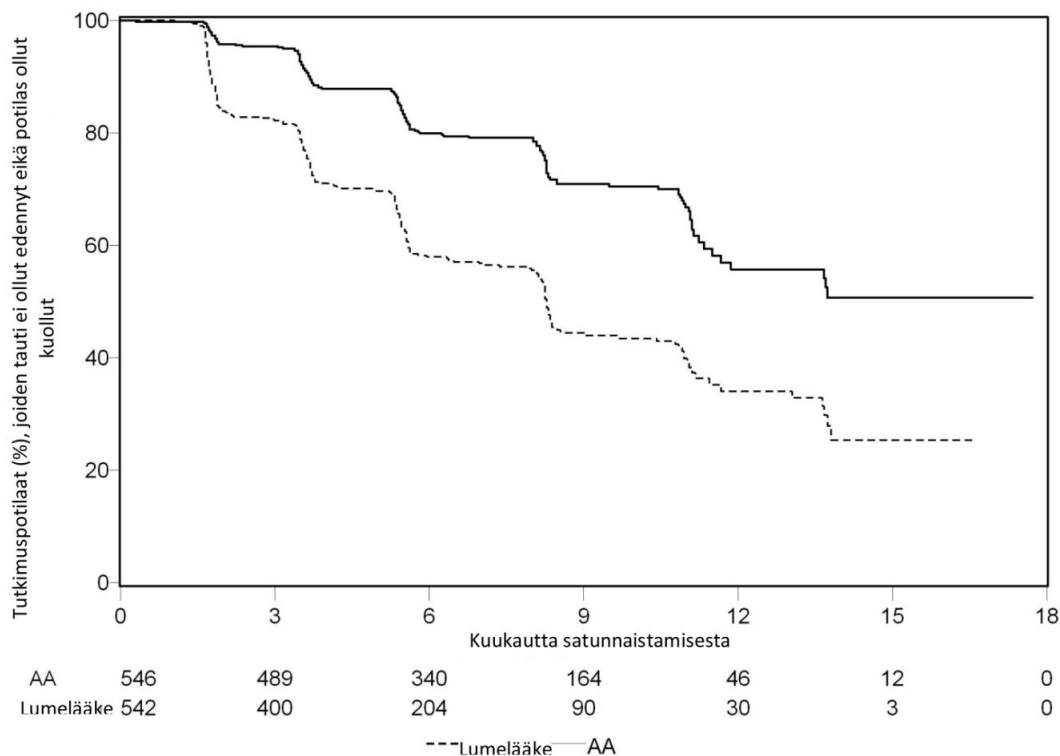
	ABIRATERONI (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	150 (28 %)	251 (46 %)
rPFS:n mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	Ei saavutettu (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-arvo*	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)** (95 %:n CI) ^b	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ei arvioitu (not estimated)

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

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

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



AA = abirateroni

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

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

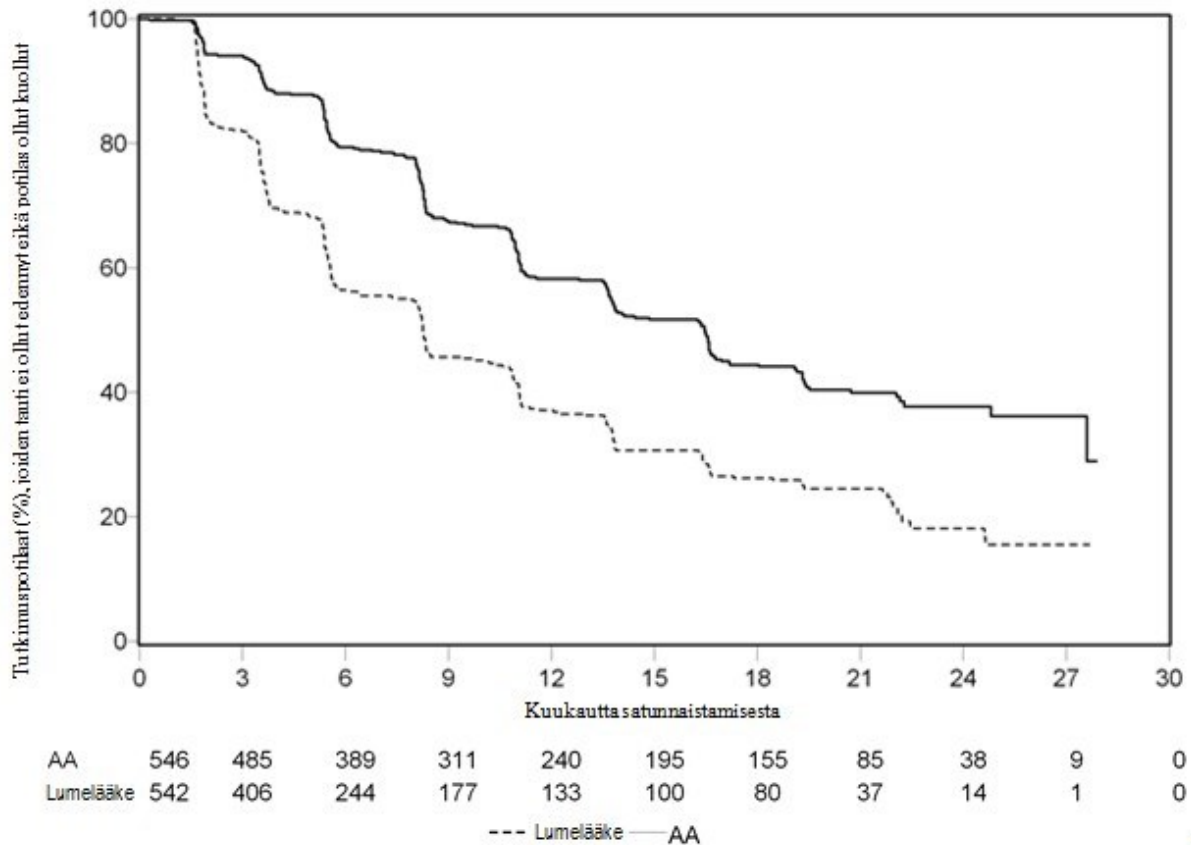
Taulukko 5 Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroni- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoidoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan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

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

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskyky pisteiden (0 tai 1) mukaan osoitetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa abirateronihoidon paremmuuden.

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



AA = abirateroni

Suunniteltu välianalyysi kokonaiselossaolosta tehtiin, kun oli todettu 333 kuolemaa. Tutkimuksen sokkoutus purettiin havaitun kliinisen hyödyn laajuuden perusteella, ja lumehoitoryhmän potilaille annettiin mahdollisuus saada abirateronihoitoa. Kokonaiselossaolo oli pidempi abirateronihoidon yhteydessä lumelääkkeeseen verrattuna, ja kuolemanriski oli 25 % pienempi (HR = 0,752; 95 %:n CI: [0,606, 0,934], p = 0,0097), mutta kokonaiselossaolon tulokset eivät olleet valmiit eikä välianalyysissä saavutettu tilastollisen merkitsevyyden suhteen etukäteen määriteltyä keskeyttämisrajaa (ks. taulukko 6). Elosaolon seuranta jatketaan tämän välianalyysin jälkeen.

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

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

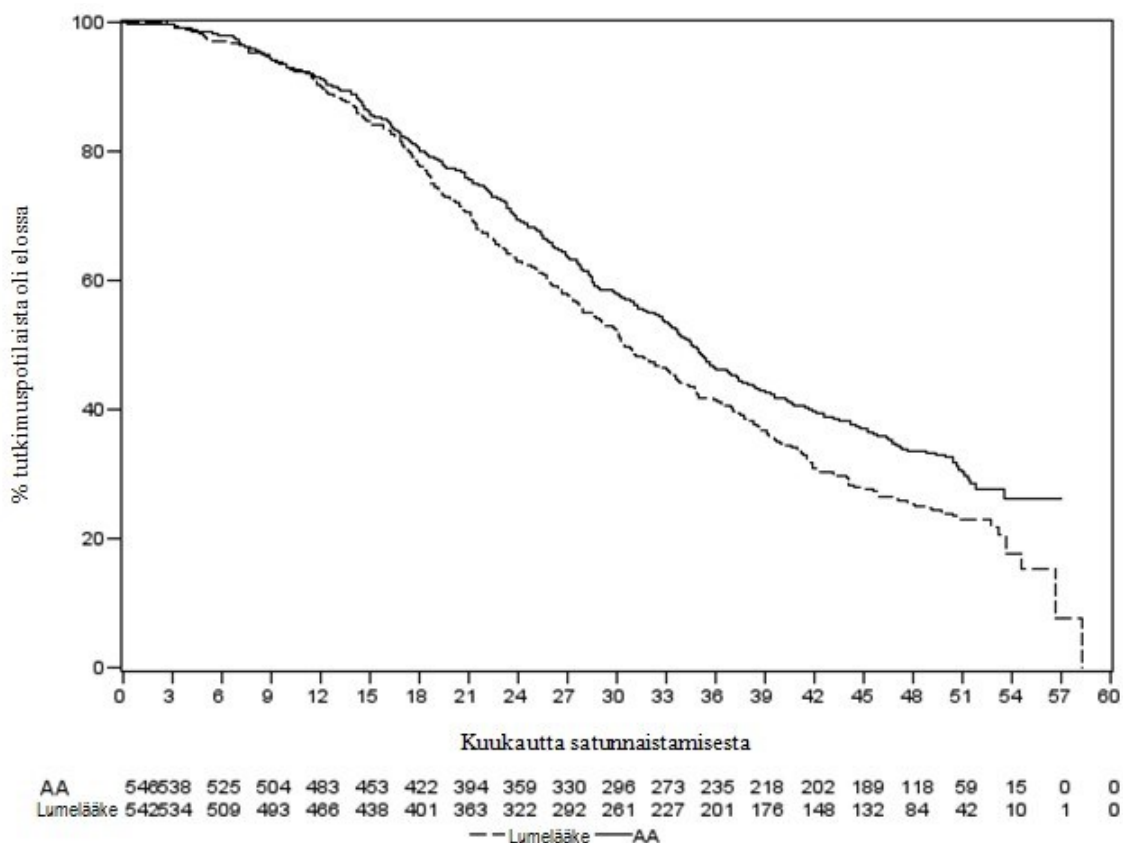
	ABIRATERONI (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Elossaolon välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta)	Ei saavutettu	27,2
(95 %:n CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-arvo*	0,0097	
Riskisuhde (HR)** (95 %:n CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Elossaolon loppuanalyysi		
Kuolemantapauksia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

NE = ei arvioitu

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

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa abirateronihoidon paremmuuden

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



AA = abirateroni

Kokonaiselossaoloajassa ja rPFS:ssä havaitun paranemisen lisäksi kaikki toissijaiset päätemuuttajat olivat abirateronihoidon yhteydessä lumelääkehoitoa paremmat seuraavasti:

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

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

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

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

Tutkimuksen seuraavat päätetapahtumat osoittivat abirateronihoidon tilastollisesti merkitsevän paremmuuden:

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

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

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

Tutkimus 301 (potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidon)

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

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 39–95 vuotta). Abirateronihoidon saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 737 valkoihoista (93,2 %), 28 mustaihoista (3,5 %), 11 aasialaista (1,4 %) ja 14 muita (1,8 %). Tutkimukseen mukaan otetuista

potilaista 11 % oli saanut ECOG-suorituskykypisteet 2. Potilaista 70 %:lla oli radiologisia löydöksiä taudin etenemisestä, mihin saattoi liittyä taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella. Potilaista 70 % oli saanut yhtä aiempaa sytotoksista solunsalpaajahoitoa ja 30 % oli saanut kahta tällaista hoitoa. 11 %:lla abirateronihoitoa saaneista potilaista oli etäpesäkkeitä maksassa.

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

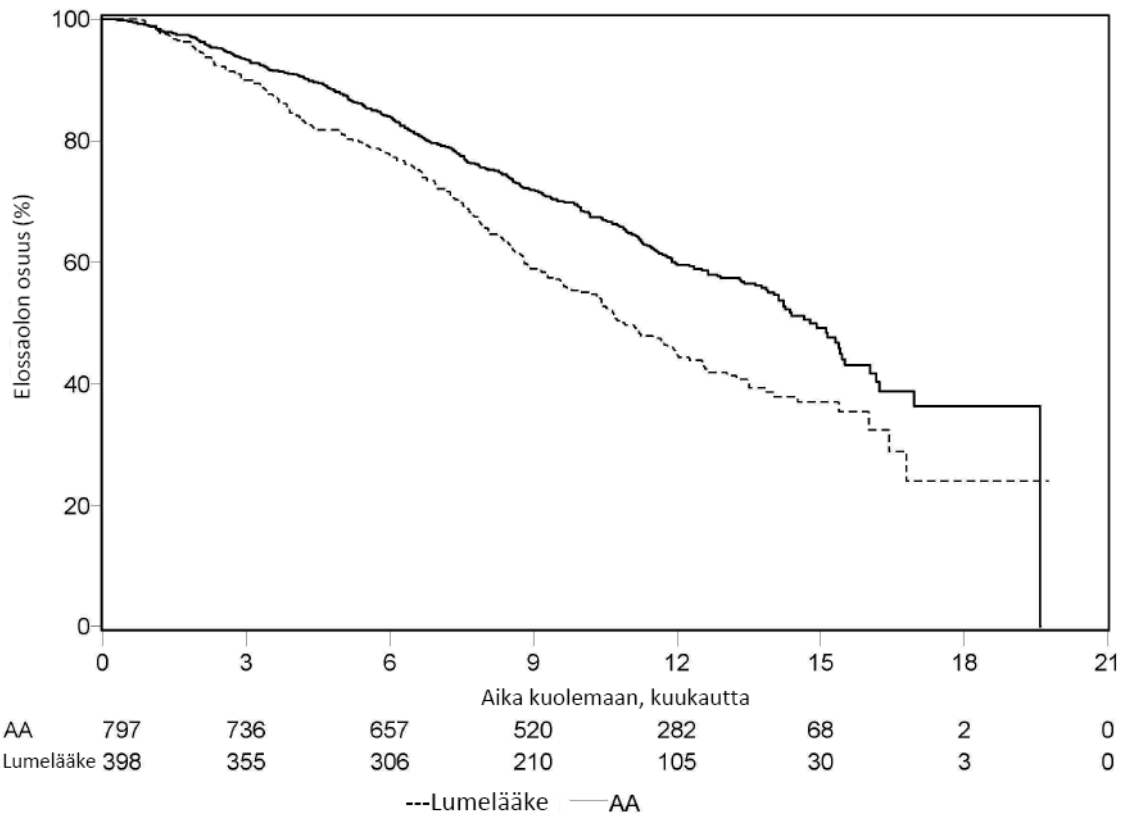
Taulukko 7 Potilaiden kokonaiselossaolo abirateroni- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus		
	ABIRATERONI (N = 797)	Lumelääke (N = 398)
Ensisijainen elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Elossaoloajan mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-arvo ^a	< 0,0001	
HR (95 %:n CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Päivitetty elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Elossaoloajan mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
HR (95 %:n CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

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

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

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

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



AA = abirateroni

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

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

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

0,5 0,75 1 1,5

AA:n eduksi ← → Lumelääkkeen eduksi

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

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

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

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

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

Kipu

Niiden potilaiden osuus, joiden kipu lievittyi, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi abirateronihoitoa saaneissa ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (44 % vs 27 %, $p = 0,0002$). Kivun lievitykseen vasteen saanut määriteltiin potilaaksi, joka koki kivun lieventyneen vähintään 30 % hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivan BPI-SF-asteikon pisteiden perusteella edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön lisäämistä, kun arviot tehtiin neljän viikon välein ja kivun lieventyminen todettiin kahtena peräkkäisenä arviointikertana. Potilaan kivun lievittyminen analysoitiin vain, jos potilaan kipua arvioivat pisteet olivat lähtötilanteessa ≥ 4 ja lähtötilanteen jälkeen oli vähintään yksi kipua arvioiva pisteytys (N = 512).

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

Luustoon liittyvät tapahtumat

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset abirateronia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Abirateronin ja abirateroniasetaatin farmakokineetiikkaa on tutkittu abirateroniasetaatin antamisen jälkeen terveillä koehenkilöillä, pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla ei ollut syöpää, mutta joilla oli maksan tai munuaisten vajaatoimintaa.

Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* nopeasti abirateroniksi, joka on androgeenien biosynteesin estäjä (ks. kohta 5.1).

Imeytyminen

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

Abirateroniasetaatin antaminen ruoan kanssa suurentaa keskimääräistä systeemistä altistusta abirateronille enintään 10-kertaiseksi (AUC) ja enintään 17-kertaiseksi (C_{max}) paastotilaan verrattuna, aterian rasvasisällöstä riippuen. Kun huomioidaan aterian sisällön ja koostumuksen normaali vaihtelu, abirateronivalmisteen ottaminen aterian yhteydessä saattaa johtaa altistuksen huomattavaan vaihteluun. Abirateronivalmistetta ei siksi saa ottaa ruoan kanssa. Tabletit pitää ottaa vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Tabletit on nieltävä veden kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

Annosta ei tarvinnut muuttaa, jos potilas sairasti ennestään lievää maksan vajaatoimintaa.

Abirateroniasetaattihoitoa on harkittava tarkoin, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Abirateroniasetaattihoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa verenkierrossa olevat testosteronipitoisuudet olivat pienentyneet huomattavasti. Tämän seurauksena havaittiin lisääntymiselinten, lisämunuaisten, aivolisäkkeen ja rintarauhasen painon vähenemistä sekä elinten morfologisia ja/tai histopatologisia muutoksia. Kaikkien muutosten osoitettiin olevan täysin tai osittain korjaantuvia. Lisääntymiselimissä ja androgeenille herkissä elimissä todetut muutokset ovat yhdenmukaisia abirateronin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Kaikki hoitoon liittyneet hormonaaliset muutokset korjautuivat tai niiden osoitettiin olevan häviämässä 4 viikon palautumisjakson aikana.

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

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

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

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

Vaikuttava aine abirateroni on ympäristöriski vesistöille, etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmellosoinatrium (E468)

Natriumlauryylisulfaatti

Povidoni (E1201)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Laktoosimonohydraatti

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350 (E1521)

Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaukset: 2 vuotta

Purkit: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu seuraavalla tavalla:

- Alumiini-OPA/Alu/PVC-läpipainopakkaus, jossa 28, 30 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus jossa 60 (2x30), 84 (3x28) tai 90 (3x30) kalvopäällysteistä tablettia.
- Alumiini-OPA/Alu/PVC-yksittäispakattu läpipainopakkaus, jossa 28x1, 30x1 tai 56x1 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus jossa 60 (2x30x1), 84 (3x28x1) tai 90 (3x30x1) kalvopäällysteistä tablettia.
- HDPE-purkki, jossa PP-turvasuljin
- HDPE-purkki, jossa PP-turvasuljin ja happea sitova säiliö.
- Purkissa 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37959

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ
16-06-2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abirateron Sandoz 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg abirateronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 129,21 mg laktos (136 mg som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Abirateron Sandoz-tabletterna är vita till benvita, ovala till formen, filmdragerade, med skåra på ena sidan och slät på annan sidan. Dimensionerna är 23,1 mm x 11,1 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Abirateron Sandoz är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för:

- behandling av nydiagnostiserad högrisk- metastaserad hormon känslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) (se avsnitt 5.1)
- behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad (se avsnitt 5.1)
- behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska förskrivas av lämplig sjukvårdspersonal.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 1 000 mg (en tablett) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat (se "Administreringsätt" nedan). Att ta tablett med mat ökar den systemiska exponeringen av abirateron (se avsnitten 4.5 och 5.2).

Dosering av prednison eller prednisolon

Vid mHSPC används Abirateron Sandoz med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen.

Vid mCRPC används Abirateron Sandoz med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen.

Medicinsk kastrering med luteiniserande hormonutsöndrande hormon (LHRH)-analog ska fortsätta vid behandling av patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

Rekommenderad övervakning

Serumtransaminaser ska mätas innan behandling påbörjas, varannan vecka de första tre behandlingsmånaderna och därefter varje månad. Blodtryck, serumkalium och vätskeretention ska kontrolleras en

gång i månaden. Dock bör patienter med signifikant risk för kongestiv hjärtsvikt övervakas varannan vecka under de första tre månadernas behandling och därefter månadsvis (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med underliggande hypokalemi eller som utvecklar hypokalemi under behandling med abirateron bör upprätthållande av patientens kaliumnivå $\geq 4,0$ mM övervägas.

Hos patienter som utvecklar toxicitet \geq grad 3 inklusive hypertoni, hypokalemi, ödem och annan icke-mineralkortikoidtoxicitet bör behandlingen avbrytas och lämpliga medicinska åtgärder vidtas.

Behandling med abirateron bör inte återupptas förrän symtomen på toxicitet har gått tillbaka till grad 1 eller utgångsvärdet.

Om en daglig dos av antingen Abirateron Sandoz, prednison eller prednisolon missas ska behandlingen återupptas följande dag med den vanliga dosen.

Levertoxicitet

Hos patienter som utvecklar levertoxicitet under behandling (förhöjda nivåer av alaninaminotransferas [ALAT] eller aspartataminotransferas [ASAT] > 5 x den övre gränsen för normalvärdet [ULN]) ska behandlingen avbrytas omedelbart (se avsnitt 4.4). Förnyad behandling efter att leverfunktionstesterna återgått till patientens utgångsläge kan ges med en reducerad dos på 500 mg (en halv tablett) en gång dagligen. För patienter som behandlas på nytt ska serumtransaminaser kontrolleras minst varannan vecka i tre månader och därefter en gång i månaden. Om levertoxiciteten återkommer vid den reducerade dosen på 500 mg dagligen ska behandlingen sättas ut.

Hos patienter som utvecklar en allvarlig levertoxicitet under behandling (ALAT eller ASAT 20 x ULN) ska behandlingen avbrytas och patienten ska inte behandlas igen.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med föreliggande lätt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh klass A.

Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) har visats öka den systemiska exponeringen av abirateron med ungefär fyra gånger efter perorala singeldoser av abirateroneacetat på 1 000 mg (se avsnitt 5.2). Det finns inga kliniska säkerhets- och effektdata gällande upprepade doser av abirateroneacetat när det ges till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C). Någon dosjustering kan inte uppskattas. Användning av abirateron hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitten 4.2 och 5.2). Abirateron bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns dock ingen klinisk erfarenhet från patienter med prostatacancer och kraftigt nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av abirateron i den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Abirateron Sandoz är avsett för oralt bruk.

Tabletterna ska tas minst en timme före eller minst två timmar efter matintag. Tabletterna ska sväljas med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kvinnor som är eller kan vara gravida (se avsnitt 4.6).
- Gravt nedsatt leverfunktion [Child-Pugh klass C (se avsnitten 4.2, 4.4 och 5.2)].
- Abirateron med prednison eller prednisolon är kontraindicerat i kombination med Ra-223.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni, hypokalemi, vätskeretention och hjärtsvikt på grund av överskott på mineralkortikoider
Abirateron kan orsaka hypertoni, hypokalemi och vätskeretention (se avsnitt 4.8) som en följd av ökade mineralkortikoidnivåer resulterande från CYP17-hämning (se avsnitt 5.1). Samtidig administrering av en kortikosteroid hämmar adrenokortikotropt hormons (ACTH) verkan, vilket resulterar i en minskad incidens och allvarlighetsgrad av dessa biverkningar. Försiktighet krävs vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan förvärras vid ökat blodtryck, hypokalemi (t.ex. de som behandlas med hjärtglykosider) eller vätskeretention (t.ex. de med hjärtsvikt, svår eller instabil angina pectoris, nylig hjärtinfarkt eller ventrikulär arytmi och de med kraftigt nedsatt njurfunktion).

Abirateron bör användas med försiktighet hos patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen. Fas 3-studierna som genomfördes med abirateron exkluderade patienter med okontrollerad hypertoni, kliniskt signifikant hjärtsjukdom i form av hjärtinfarkt, fall av arteriell trombos under de senaste 6 månaderna, allvarlig eller instabil angina, New York Heart Association (NYHA)-klass III eller IV hjärtsvikt (studie 301) eller klass II till IV hjärtsvikt (studierna 3011 och 302) eller en ejektionsfraktion på < 50 %. I studierna 3011 och 302 exkluderades patienter med förmaksflimmer eller andra hjärtarytmier som krävde medicinsk behandling. Säkerheten hos patienter med en ejektionsfraktion för vänster kammare (LVEF) < 50 % eller hjärtsvikt enligt NYHA-klass III eller IV (studie 301) eller hjärtsvikt av NYHA-klass II till IV (studierna 3011 och 302) har inte fastställts (se avsnitten 4.8 och 5.1).

Innan patienter med signifikant risk för kongestiv hjärtsvikt (t.ex. tidigare hjärtsvikt, okontrollerad hypertension, eller hjärtrelaterade händelser såsom ischemisk hjärtsjukdom) behandlas med abirateron bör undersökning av hjärtfunktionen (t.ex. ekokardiogram) övervägas. Före behandling med abirateron bör hjärtsvikt behandlas och hjärtfunktionen optimeras. Hypertoni, hypokalemi och vätskeretention bör korrigeras och kontrolleras. Under behandling bör blodtryck, serumkalium, vätskeretention (vikttökning, perifert ödem) samt andra tecken och symtom på kongestiv hjärtsvikt övervakas varannan vecka i 3 månader och därefter månadsvis och avvikelser korrigeras. QT-förlängning har observerats hos patienter som fått hypokalemi i samband med behandling med abirateron. Utvärdera hjärtfunktionen såsom kliniskt indicerat, vidta lämplig behandling, överväg behandlingsavslut om hjärtfunktionen försämrats med klinisk signifikans (se avsnitt 4.2).

Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Markanta öknningar av leverenzymerna ledande till avbruten behandling eller dosändring förekom i kontrollerade kliniska studier (se avsnitt 4.8). Serumtransaminasnivåer ska mätas innan behandling påbörjas, varannan vecka de första tre behandlingsmånaderna och varje månad därefter. Om kliniska symtom eller tecken som tyder på levertoxicitet utvecklas ska serumtransaminaser mätas omedelbart. Om ALAT eller ASAT vid någon tidpunkt ökar > 5 x ULN ska behandlingen omedelbart avbrytas och leverfunktionen noga övervakas. Förnyad behandling får endast genomföras efter att leverfunktions-testerna återgått till patientens utgångsläge och med en reducerad dosnivå (se avsnitt 4.2).

Om patienten utvecklar svår levertoxicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN) vid någon tidpunkt under terapin ska behandlingen avbrytas och patienten ska inte behandlas igen.

Patienter med aktiv eller symtomatisk viral hepatit exkluderades från kliniska studier. Det föreligger därför inga data som stödjer användning av abirateron hos denna population.

Data för klinisk säkerhet och effektivitet av multipla doser abirateronacetat administrerat till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C) saknas. Användning av abirateron hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nytta klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitten 4.2 och 5.2). Abirateron bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3 och 5.2).

Det har förekommit sällsynta fall av akut leversvikt och fulminant hepatit efter marknadsintroduktion varav några med dödlig utgång (se avsnitt 4.8).

Utsättning av kortikosteroider och hantering vid stressituationer

Försiktighet tillråds och binjurebarksinsufficiens ska övervakas om prednison eller prednisolon sätts ut hos en patient. Om behandling med abirateron fortsätts efter att kortikosteroider satts ut ska patienten övervakas med avseende på symtom på överskott av mineralkortikoider (se ovanstående information).

Om patienter som tar prednison eller prednisolon utsätts för ovanlig stress kan en ökad dos av kortikosteroider vara indicerat före, under och efter stressituationen.

Bendensitet

Minskad bendensitet kan förekomma hos män med metastaserad avancerad prostatacancer. Användningen av abirateron i kombination med en glukokortikoid kan öka denna effekt.

Tidigare användning av ketokonazol

Lägre responsfrekvens kan förväntas hos patienter som tidigare behandlats med ketokonazol vid prostatacancer.

Hyperglykemi

Användning av glukokortikosteroider kan öka hyperglykemi och därför ska blodsocker regelbundet mätas hos patienter med diabetes.

Hypoglykemi

Fall av hypoglykemi har rapporterats när abirateron administrerades till patienter med underliggande diabetes som fick pioglitazon eller repaglinid (se avsnitt 4.5). Blodsockret bör därför mätas regelbundet hos patienter med diabetes.

Användning med kemoterapi

Säkerhet och effekt av samtidig användning av abirateron med cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Intolerans mot hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller 21,24 mg natrium (mindre än 1 mmol natrium) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Potentiella risker

Anemi och sexuell dysfunktion kan förekomma hos män med metastaserad prostatacancer, inklusive de som genomgår behandling med abirateron.

Skelettmuskeleffekter

Fall av myopati och rabdomyolys har rapporterats hos patienter som behandlats med abirateron. De flesta fall utvecklades inom de första 6 månaderna av behandlingen och återhämtade sig efter utsättande av abirateron. Försiktighet rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är kända för att vara förknippade med myopati/rabdomyolys.

Interaktioner med andra läkemedel

Kraftiga inducerare av CYP3A4 kan minska exponeringen av abirateron då de intas samtidigt, därför bör samtidigt intag undvikas, med undantag för om andra terapeutiska alternativ saknas (se avsnitt 4.5).

Kombination av abirateron och prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron och prednison/prednisolon i kombination med Ra-223 är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) på grund av att en ökad risk för frakturer samt en trend till ökad mortalitet bland asymtomatiska eller lätt symtomatiska prostatacancerpatienter observerats i kliniska prövningar.

Det rekommenderas att efterföljande behandling med Ra-223 inte initieras förrän det har gått minst 5 dagar efter den sista administreringen av abirateron i kombination med prednison/prednisolon.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av mat på abirateronacetat

Administrering tillsammans med mat ökar absorptionen av abirateronacetat betydligt. Effekt och säkerhet när det ges tillsammans med mat har inte fastställts, därför ska inte detta läkemedel tas tillsammans med mat (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Interaktioner med andra läkemedel

Potential hos andra läkemedel att påverka exponeringen av abirateron

I en klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie på friska försökspersoner som förbehandlades med en kraftig CYP3A4-inducerare, rifampicin, 600 mg dagligen i 6 dagar följt av en engångsdos av abirateronacetat 1 000 mg, minskade abiraterons genomsnittliga AUC_{∞} i plasma med 55 %.

Under behandling ska kraftiga inducerare av CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesört [*Hypericum perforatum*]) undvikas med undantag för om andra terapeutiska alternativ saknas.

I en separat klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie på friska försökspersoner visade samtidig administrering av ketokonazol, en kraftig hämmare av CYP3A4, ingen kliniskt relevant effekt på abiraterons farmakokinetik.

Potential att påverka exponeringen av andra läkemedel

Abirateron är en hämmare av de läkemedelsmetaboliserande enzymerna CYP2D6 och CYP2C8 i levern. I en studie för att fastställa effekterna av abirateronacetat (plus prednison) på en singeldos av CYP2D6-substratet dextrometorfan ökade den systemiska exponeringen (AUC) av dextrometorfan cirka 2,9 gånger. AUC_{24} för dextrometorfan, den aktiva metaboliten av dextrometorfan, ökade cirka 33 %.

Försiktighet tillråds vid administrering tillsammans med läkemedel som aktiveras av eller metaboliseras av CYP2D6, i synnerhet tillsammans med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index. Dosreduktion av läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av CYP2D6 ska övervägas. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 inkluderar metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon och tramadol (de sista tre läkemedlen kräver CYP2D6 för att bilda sina aktiva smärtstillande metaboliter).

I en läkemedelsinteraktionsstudie med CYP2C8 på friska försökspersoner gavs pioglitazon tillsammans med en singeldos om 1 000 mg abirateronacetat. Man såg att AUC hos pioglitazon ökade med 46 % och AUC för M-III och M-IV (pioglitazons aktiva metaboliter) minskade vardera med 10 %. Vid samtidig administrering bör patienter övervakas för tecken på toxicitet relaterad till CYP2C8-substrat med ett smalt terapeutiskt index. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2C8 inkluderar pioglitazon och repaglinid (se avsnitt 4.4).

In vitro visade sig huvudmetaboliterna abirateronsulfat och N-oxidabirateronsulfat hämma leverupptagstransportören OATP1B1, vilket kan medföra ökad koncentration av läkemedel som elimineras via OATP1B1. Det finns inga kliniska data tillgängliga som bekräftar transportörbaserad interaktion.

Användning med läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet bör försiktighet iakttas vid administrering av abirateron med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet eller

läkemedel som kan framkalla torsades de pointes, t.ex. klass IA-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika, etc.

Användning med spironolakton

Spironolakton binder till androgenreceptorn och kan öka nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA). Samtidig användning av spironolakton och abirateron rekommenderas ej (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det finns inga humandata på användning av detta läkemedel under graviditet, och abirateron är inte avsett att användas till fertila kvinnor.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Det är inte känt huruvida abirateron eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Användning av kondom krävs om patienten är sexuellt aktiv med en gravid kvinna. Om patienten är sexuellt aktiv med en fertil kvinna krävs kondom tillsammans med ytterligare ett effektivt preventivmedel. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Abirateron är inte avsett att användas till kvinnor och är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan vara gravida (se avsnitten 4.3 och 5.3).

Amning

Abirateron är inte avsett att användas till kvinnor.

Fertilitet

Abirateron påverkade fertiliteten hos han- och honråttor, men dessa effekter var helt reversibla (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Abirateron har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en sammansatt analys av biverkningar i fas 3-studier med abirateron var de biverkningar som observerades hos $\geq 10\%$ av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas.

Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit.

Abirateron kan orsaka hypertoni, hypokalemi och vätskeretention som en farmakodynamisk följd av dess verkningsmekanism. I fas 3-studier sågs förväntade mineralkortikoida biverkningar oftare hos patienter som behandlades med abirateronacetat än hos patienter som behandlades med placebo: hypokalemi 18 % jämfört med 8 %, hypertoni 22 % jämfört med 16 % och vätskeretention (perifert ödem) 23 % jämfört med 17 %. Hos patienter som behandlades med abirateronacetat jämfört med patienter som behandlades med placebo: hypokalemi av CTCAE (version 4.0) graderna 3 och 4 iaktogs hos 6 % respektive 1 %. Hypertoni av CTCAE (version 4.0) graderna 3 och 4 iaktogs hos 7 % respektive 5 %, och vätskeretention (perifert ödem) av graderna 3 och 4 iaktogs hos 1 % respektive 1 % av patienterna. Mineralkortikoida biverkningar kunde i allmänhet hanteras framgångsrikt medicinskt. Samtidig användning av en kortikosteroid minskar förekomsten och svårighetsgraden av dessa läkemedelsbiverkningar (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I studier av patienter med metastaserad avancerad prostatacancer som använde en LHRH-analog, eller som tidigare behandlats med orkidektomi, administrerades abirateron i en dos av 1 000 mg dagligen i kombination med lågdos-prednison eller -prednisolon (antingen 5 eller 10 mg dagligen beroende på indikation).

Läkemedelsbiverkningar som iaktogs under kliniska studier och efter marknadsintroduktionen anges nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som identifierats i kliniska studier och efter marknadsintroduktion

Organklass	Biverkning och frekvens
Infektioner och infestationer	<i>mycket vanliga</i> : urinvägsinfektion
	<i>vanliga</i> : sepsis
Immunsystemet	<i>ingen känd frekvens</i> : anafylaktiska reaktioner
Endokrina systemet	<i>mindre vanliga</i> : binjureinsufficiens
Metabolism och nutrition	<i>mycket vanliga</i> : hypokalemi
	<i>vanliga</i> : hypertriglyceridemi
Hjärtat	<i>vanliga</i> : hjärtsvikt*, angina pectoris, förmaksflimmer, takykardi
	<i>mindre vanliga</i> : andra arytmier
	<i>ingen känd frekvens</i> : hjärtinfarkt, QT-förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.5)
Blodkärl	<i>mycket vanliga</i> : hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>sällsynta</i> : allergisk alveolit ^a
Magtarmkanalen	<i>mycket vanliga</i> : diarré
	<i>vanliga</i> : dyspepsi
Lever och gallvägar	<i>mycket vanliga</i> : förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas ^b
	<i>sällsynta</i> : fulminant hepatit, akut leversvikt
Hud och subkutan vävnad	<i>vanliga</i> : utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>mindre vanliga</i> : myopati, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	<i>vanliga</i> : hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>mycket vanliga</i> : perifert ödem
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>vanliga</i> : frakturer**

* Hjärtsvikt omfattar även kongestiv hjärtinsufficiens, vänsterkammardysfunktion och minskad ejektionsfraktion

** Frakturer omfattar osteoporos och alla frakturer med undantag av patologiska frakturer

^a Spontanrapporter efter marknadsintroduktion

^b Förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas omfattar förhöjt ALAT, förhöjt ASAT samt onormal leverfunktion.

Följande läkemedelsbiverkningar av CTCAE (version 4.0) grad 3 förekom hos patienter som behandlades med abirateronacetat: hypokalemi 5 %, urinvägsinfektion 2 %, förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas 4 %, hypertoni 6 %, frakturer 2 %, perifert ödem, hjärtsvikt och förmaksflimmer 1 % vardera. CTCAE (version 4.0) grad 3 av hypertriglyceridemi och angina pectoris förekom hos < 1 % av patienterna. CTCAE (version 4.0) grad 4 av urinvägsinfektion, förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas, hypokalemi, hjärtsvikt, förmaksflimmer och frakturer förekom hos < 1 % av patienterna.

En högre incidens av hypertoni och hypokalemi observerades i den hormon känsliga populationen (studie 3011). Hypertoni rapporterades hos 36,7 % av patienterna i den hormon känsliga populationen (studie 3011) jämfört med 11,8 % och 20,2 % i studie 301 respektive 302. Hypokalemi observerades hos 20,4 % av patienterna i den hormon känsliga populationen (studie 3011) jämfört med 19,2 % och 14,9 % i studie 301 respektive 302.

Incidensen och allvarlighetsgraden för biverkningarna var högre i patientsubgrupperna med ECOG-funktionsstatus 2 vid utgångsläget samt hos äldre patienter (≥ 75 år).

Beskrivning av selekterade biverkningar

Kardiovaskulära reaktioner

De tre fas 3-studierna exkluderade patienter med okontrollerad hypertoni, kliniskt signifikant hjärtsjukdom som manifesterats genom myokardinfarkt eller artärtrombotiska händelser under de senaste 6 månaderna, svår eller instabil angina eller hjärtsvikt NYHA klass III eller IV (studie 301) eller klass II till IV hjärtsvikt (studierna 3011 och 302) eller hjärtejektionsfraktionsmätning på < 50 %. Alla inkluderade patienter (både aktiva och placebobehandlade patienter) behandlades samtidigt med androgen deprivationsterapi, huvudsakligen med användning av LHRH-analoger, vilket har förknippats med diabetes, hjärtinfarkt, cerebrovaskulära händelser och plötslig hjärtdöd. Incidensen av kardiovaskulära biverkningar i fas 3-studierna hos patienter som tog abirateronacetat jämfört med patienter som tog placebo var följande: förmaksflimmer 2,6 % mot 2,0 %, takykardi 1,9 % mot 1,0 %, angina pectoris 1,7 % mot 0,8 %, hjärtsvikt 0,7 % mot 0,2 % och arytm 0,7 % mot 0,5 %.

Levertoxicitet

Levertoxicitet med förhöjt ALAT, ASAT och totalt bilirubin har rapporterats hos patienter som behandlats med abirateronacetat. I kliniska fas 3-studier rapporterades levertoxicitet av grad 3 och 4 (t.ex. ALAT- eller ASAT-ökningar på > 5 x ULN eller bilirubinökningar $> 1,5$ x ULN) hos cirka 6 % av patienterna som erhöll abirateronacetat, vanligtvis under de första 3 månaderna efter att behandlingen startats. I studie 3011 iaktogs levertoxicitet av grad 3 eller 4 hos 8,4 % av patienterna som behandlades med abirateron. För tio patienter som fick abirateron sattes behandlingen ut på grund av levertoxicitet. Två hade levertoxicitet av grad 2, sex hade levertoxicitet av grad 3 och två hade levertoxicitet av grad 4. Ingen patient dog av levertoxicitet i studie 3011. I fas 3-studier hade patienter vars ALAT eller ASAT var förhöjt vid utgångsläget större benägenhet att drabbas av förhöjda leverfunktionstester än de som hade normala värden från början. När förhöjningar av antingen ALAT eller ASAT > 5 x ULN eller förhöjningar av bilirubin > 3 x ULN iaktogs gjordes uppehåll i eller sattes behandlingen med abirateronacetat ut. I två fall förekom markanta öknings av leverfunktionstester (se avsnitt 4.4). Dessa två patienter med normal leverfunktion vid utgångsläget drabbades av ALAT- eller ASAT-förhöjningar på 15 till 40 x ULN och bilirubinförhöjningar på 2 till 6 x ULN. Då abirateronacetat sattes ut normaliserades båda patienternas leverfunktionstester och en patient behandlades på nytt utan att förhöjningarna återkom. I studie 302 observerades ASAT- eller ALAT-ökningar av grad 3 eller 4 hos 35 (6,5 %) av patienterna som behandlades med abirateronacetat. Aminotransferasökningar upphörde hos alla utom 3 patienter (2 med nya multipla levermetastaser och 1 med ASAT-ökningar ca 3 veckor efter den sista dosen av abirateronacetat). I kliniska fas 3-studier rapporterades avbrytande av behandling på grund av ALAT- och ASAT-ökningar eller onormal leverfunktion hos 1,1 % av patienterna som behandlades med abirateronacetat och 0,6 % av patienterna som behandlades med placebo. Inga dödsfall rapporterades till följd av levertoxicitet.

I kliniska prövningar minskades risken för levertoxicitet genom exklusion av patienter med hepatit vid utgångsläget eller betydande avvikelser i leverfunktionstester. I studie 3011 exkluderades patienter med ALAT och ASAT $> 2,5$ x ULN, bilirubin $> 1,5$ x ULN vid utgångsläget eller de med aktiv eller symtomatisk virushepatit eller kronisk leversjukdom; ascites eller koagulationsrubbningar till följd av leverdysfunktion. I studie 301 exkluderades patienter med ALAT och ASAT $\geq 2,5$ x ULN vid utgångsläget vid frånvaro av levermetastaser och > 5 x ULN vid närvaro av levermetastaser. I studie 302 var patienter med levermetastaser inte berättigade att delta, och patienter med ALAT och ASAT $\geq 2,5$ x ULN vid utgångsläget exkluderades. Onormala leverfunktionstester som utvecklades hos patienter som deltog i kliniska prövningar hanterades kraftfullt genom att behandlingsavbrott krävdes och förnyad behandling endast tilläts efter att leverfunktionstesterna hade återgått till patientens utgångsläge (se avsnitt 4.2). Patienter med förhöjningar av ALAT eller ASAT > 20 x ULN

behandlades inte på nytt. Säkerheten för förnyad behandling av sådana patienter är inte känd. Mekanismen för hepatotoxicitet är inte känd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med abirateron hos människa.

Det finns ingen specifik antidot. I händelse av en överdos ska administreringen upphöra och allmänna stödjande åtgärder vidtas, bland annat monitorering av arytmier, hypokalemi och tecken och symtom på vätskeretention. Leverfunktionen bör också bedömas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, övriga antihormoner och relaterade medel,
ATC-kod: L02BX03

Verkningsmekanism

Abirateronacetat omvandlas *in vivo* till abirateron, en hämmare av androgen biosyntes. Specifikt hämmar abirateron selektivt enzymet 17α -hydroxylas/C17,20-lyas (CYP17). Detta enzym uttrycks i och krävs för androgen biosyntes i testikel-, binjure- och prostatatumörvävnad. CYP17 katalyserar omvandlingen av pregnenolon och progesteron till testosteronprekursorer, DHEA respektive androstendion, genom 17α -hydroxylering och klyvning av C17,20-bindningen. CYP17-hämning resulterar även i ökad produktion av mineralokortikoider i binjurarna (se avsnitt 4.4).

Androgenkänsliga prostatacancer svarar på behandling som minskar androgennivåerna. Androgenprivationsterapi, t.ex. behandling med LHRH-analoger eller orkidektomi, minskar androgenproduktionen i testiklarna men påverkar inte androgenproduktionen i binjurarna eller i tumören. Behandling med abirateron minskar serumtestosteron till odetekterbara nivåer (med kommersiella analyser) när läkemedlet ges tillsammans med LHRH-analoger (eller orkidektomi).

Farmakodynamisk effekt

Abirateron minskar serumtestosteron och andra androgener till nivåer som är lägre än de som erhålls med användning av enbart LHRH-analoger eller med orkidektomi. Detta är ett resultat av den selektiva hämningen av det CYP17-enzym som krävs för androgen biosyntes. PSA fungerar som en biomarkör hos patienter med prostatacancer. I en klinisk fas 3-studie på patienter som tidigare sviktat på kemoterapi med taxaner hade 38 % av patienterna som behandlades med abirateronacetat, jämfört med 10 % av patienterna som behandlades med placebo, minst en 50 % minskning av PSA-nivåerna från utgångsläget.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt fastställdes i tre randomiserade, placebokontrollerade, kliniska fas 3-multicenterstudier (studierna 3011, 302 och 301) på patienter med mHSPC och mCRPC. Studie 3011 inkluderade patienter som nyligen diagnostiserats (inom 3 månader före randomiseringen) med mHSPC och

uppvisade prognostiska högriskfaktorer. Högriskprognos definierades som att uppvisa minst 2 av följande 3 riskfaktorer: (1) Gleasonsumma på ≥ 8 ; (2) förekomst av 3 eller fler lesioner på benskaning; (3) förekomst av mätbar visceral (lymfkörtelsjukdom undantaget) metastas. I gruppen som fick aktiv behandling administrerades abirateron med en dos på 1 000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison 5 mg en gång dagligen i tillägg till ADT (LHRH-agonist eller orkidektomi), vilket utgjorde standardbehandlingen. Patienterna i kontrollgruppen fick ADT samt placebo för både abirateron och prednison. Studie 302 inkluderade patienter som inte tidigare hade fått docetaxel, medan studie 301 inkluderade patienter som tidigare hade fått docetaxel. Patienterna använde en LHRH-analog eller hade tidigare behandlats med orkidektomi. I den aktiva behandlingsarmen administrerades abirateron med en dos på 1 000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen. Kontrollpatienter erhöll placebo och lågdos prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

Förändringar av PSA-serumkoncentration i sig förutsäger inte alltid den kliniska nyttan. Därför rekommenderades i alla studierna att patienterna fortsatte med sina behandlingar tills kriterier för avbrytande uppnåddes som specificerat nedan för varje studie.

I alla studierna var användning av spironolakton inte tillåten eftersom spironolakton binder till androgenreceptorn och kan öka PSA-nivåerna.

Studie 3011 (patienter med nydiagnostiserad högrisk mHSPC)

I studie 3011 (n = 1199) var medianåldern för de inkluderade patienterna 67 år. Antalet patienter per ursprungsgrupp som behandlades med abirateron var 832 (69,4 %) kaukasier, 246 (20,5 %) asiater, 25 (2,1 %) svarta eller afroamerikaner, 80 (6,7 %) övriga, 13 (1,1 %) okända/ej rapporterade och 3 (0,3 %) amerikaindianer eller infödda från Alaska. ECOG-funktionsstatusen var 0 eller 1 för 97 % av patienterna. Patienter med kända hjärnmetastaser, okontrollerad hypertoni, signifikant hjärtsjukdom eller hjärtsvikt av NYHA-klass II–IV exkluderades. Patienter som tidigare behandlats med farmakoterapi, strålbehandling eller kirurgi mot metastaserad prostatacancer exkluderades, med undantag för upp till 3 månaders ADT-behandling eller 1 behandlingstillfälle med palliativ strålning eller kirurgi för behandling av symtom till följd av metastaserad sjukdom. Sammansatta primära endpoints var total överlevnad (OS) och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Medianvärdet för smärtnivån vid utgångsläget, uppmätt enligt skalan Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), var 2,0 i både behandlings- och placebogruppen. Utöver de sammansatta primära studieeffektmåtten utvärderades även nyttan i form av tid till skelettrelaterad händelse (SRE), tid till efterföljande behandling för prostatacancer, tid till initiering av kemoterapi, tid till tilltagande smärta och tid till PSA-progression. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression, tillbakadraget samtycke, förekomst av oacceptabel toxicitet eller dödsfall.

Radiografisk progressionsfri överlevnad definierades som tiden från randomisering till förekomst av radiografisk progression eller dödsfall oavsett orsak. Radiografisk progression inkluderade progression vid benskaning (enligt modifierade PCWG2-kriterier) eller progression av mjukdelslesioner vid CT eller MRT (enligt RECIST 1.1).

En signifikant skillnad i rPFS mellan behandlingsgrupperna observerades (se tabell 2 och figur 1).

Tabell 2: Radiografisk progressionsfri överlevnad – stratifierad analys; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)

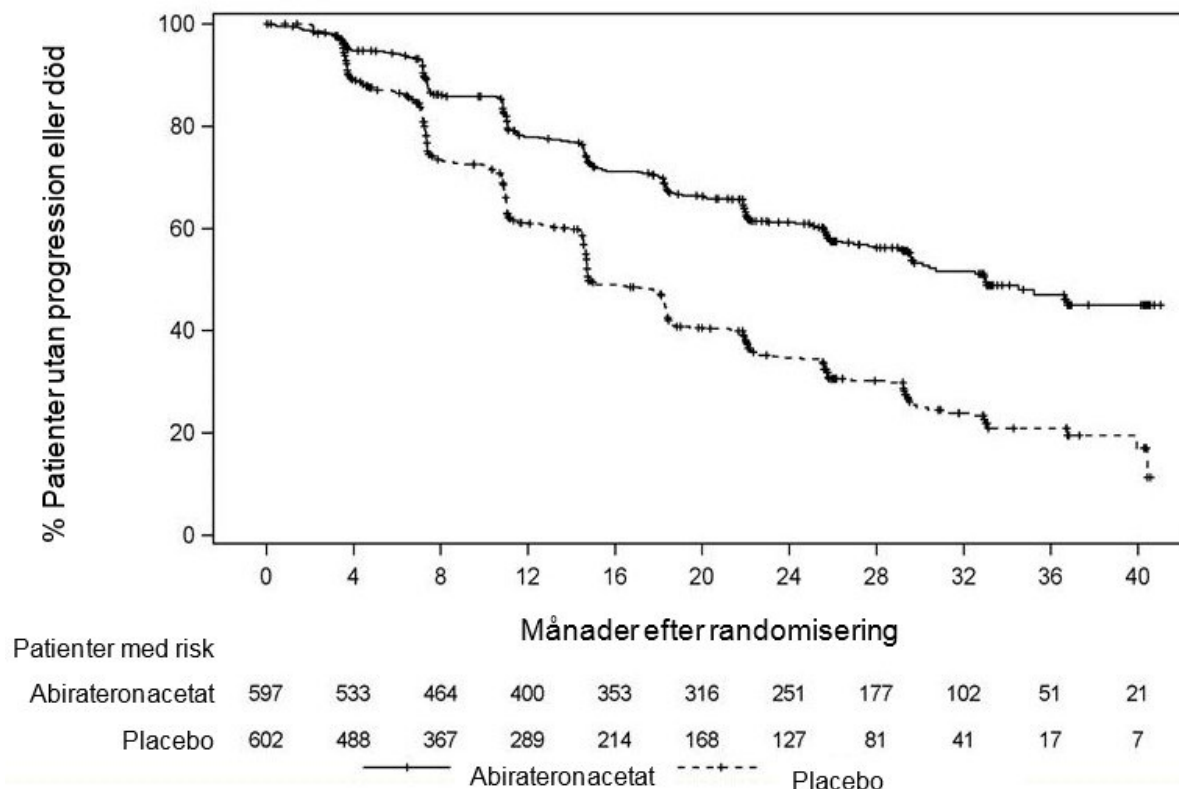
	AA-P	Placebo
Randomiserade patienter	597	602
Händelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurerad	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid till händelse (månader)		
Median (95 % CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervall	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-värde ^a	< 0,0001	
Riskkvot (95 % CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Anm: + = censurerad observation, NE = kan ej bedömas. Radiografisk progression och dödsfall beaktas vid definitionen av rPFS-händelsen. AA-P = patienter som fick abirateronacetat och prednison.

^a p-värde erhöles från ett log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0/1 eller 2) och visceral lesion (frånvarande eller närvarande).

^b Riskkvoten baseras på stratifierade proportionerliga riskmodeller. Riskkvot < 1 är till fördel för AA-P.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva med radiografisk progressionsfri överlevnad; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)



En statistiskt signifikant förbättring av OS till fördel för AA-P plus ADT observerades med en 34 % minskning av risken för dödsfall jämfört med placebo plus ADT (riskkvot = 0,66; 95 % CI: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$), (se tabell 3 och figur 2).

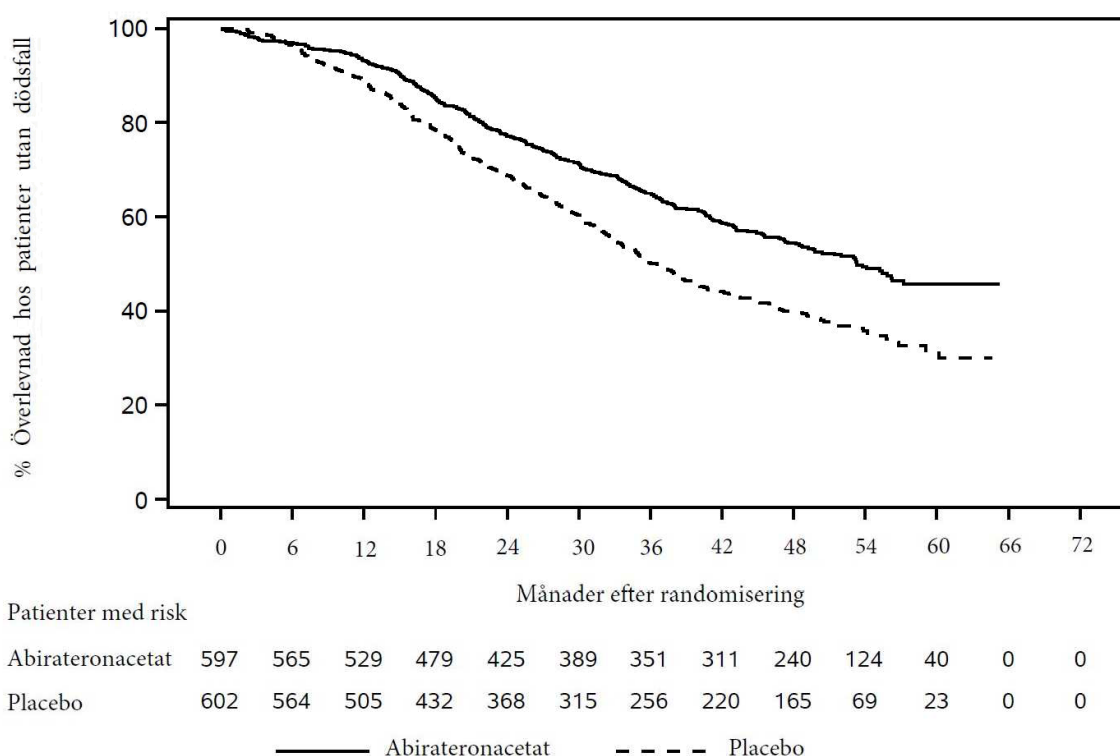
Tabell 3 Total överlevnad hos patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i studie PCR3011 (Intent-to-Treat-analys)

Total överlevnad	Abirateron med prednison (N = 597)	Placebo (N = 602)
Dödsfall (%)	275 (46%)	343 (57%)
Genomsnittlig överlevnad (månader)	53,3	36,5
(95 % CI)	(48,2, NE)	(33,5, 40,0)
Risikkvot (95 % CI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = kan ej bedömas

¹ Risikkvoten baseras på stratifierade proportionerliga riskmodeller. Risikkvot < 1 är till fördel för abirateron med prednison.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva med total överlevnad; Intent-To-Treat-population vid analys av studie PCR3011



Subgruppsanalyser visade en konsekvent fördel för behandling med abirateron. Behandlingseffekten av AA-P på rPFS och OS i de prespecificerade subgrupperna visade en fördel och var konsekvent i hela studiepopulationen, med undantag för subgruppen med ECOG-funktionsstatus 2, där ingen tendens till nytta observerades. Det lilla provurvalet (n = 40) begränsar dock möjligheten att dra någon meningsfull slutsats.

Utöver de observerade förbättringarna i total överlevnad och rPFS påvisades nyttan med abirateron framför placebo i alla prospektivt definierade sekundära studieeffektmått.

Studie 302 (patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi)

Denna studie inkluderade patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi och som var asymtomatiska eller hade lindriga symptom och hos vilka kemoterapi ännu inte har varit kliniskt indicerat. Den värsta smärtintensiteten under de föregående 24 timmarna som skattades till 0–1 poäng på skalan Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) tolkades som asymtomatisk, och 2–3 poäng

tolkades som lindrigt symptomatisk.

I studie 302 (n = 1088) var medianåldern 71 år för inkluderade patienter som behandlades med abirateron och prednison eller prednisolon och 70 år för patienter som behandlades med placebo och prednison eller prednisolon. Antalet patienter per ursprungsgrupp som behandlades med abirateron var 520 kaukasier (95,4 %), 15 svarta (2,8 %), 4 asiater (0,7 %) och 6 andra (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus var 0 hos 76 % av patienterna och 1 hos 24 % av patienterna i båda armarna. 50 % av patienterna hade endast skelettm metastaser och ytterligare 31 % av patienterna hade ben- och mjukvävnads- eller lymfnodmetastaser och 19 % av patienterna hade endast mjukvävnads- eller lymfnodmetastaser. Patienter med visceral metastaser exkluderades. Sammansatta primära endpoints var total överlevnad och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Som tillägg till de sammansatta primära studieeffektmåtten utvärderades även nyttan i form av tid till opiatanvändning vid cancersmärta, tid till initiering av cytotoxisk kemoterapi, tid till försämring av ECOG-funktionsstatus med ≥ 1 poäng och tid till PSA-progression baserat på PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)-kriterier. Studiebehandlingarna avbröts vid entydig klinisk progression. Behandlingarna kunde också avbrytas vid bekräftad radiografisk progression enligt beslut av prövaren.

Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS) bedömdes med hjälp av sekventiella bildanalyser enligt definition i PCWG2-kriterier (för skelettskador) och modifierade RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-kriterier (för mjukdelsskador). Analys av rPFS utnyttjade centralt granskad radiologisk progressionsbedömning.

Vid den planerade rPFS-analysen fanns det 401 händelser, 150 (28 %) av patienterna som behandlades med abirateron och 251 (46 %) av patienterna som behandlades med placebo hade radiografiska tecken på progression eller hade avlidit. En signifikant skillnad i rPFS mellan behandlingsgrupperna observerades (se tabell 4 och figur 3).

Tabell 4 Studie 302: Radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi

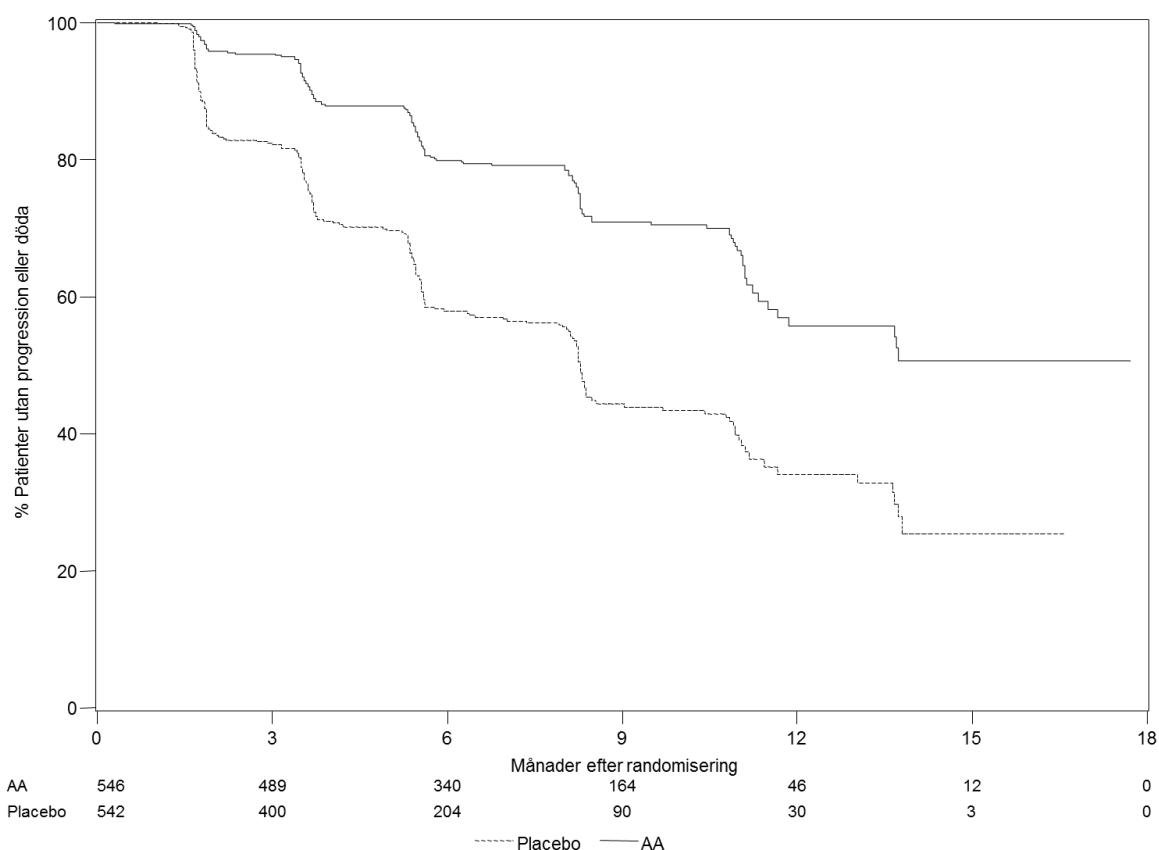
	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)		
Progression eller död	150 (28 %)	251 (46 %)
Median-rPFS i månader	Inte uppnådd	8,3
(95 % CI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-värde*	< 0,0001	
Risikkvot** (95 % CI) ^b	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = kan ej bedömas

* p-värde erhöles från ett log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget

** Risikkvot < 1 är till fördel för abirateron

Figur 3: Kaplan Meier-kurvor med radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi



AA = abirateron

Patientdata fortsatte emellertid att samlas in fram till tidpunkten för den andra interimanalysen av total överlevnad (Overall Survival, OS). Prövarens radiografiska bedömning av rPFS som utfördes som en uppföljande känslighetsanalys presenteras i tabell 5 och figur 4.

Sexhundra-sju (607) patienter hade radiografisk progression eller avled: 271 (50 %) i abirateronacetatgruppen och 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat minskade risken för radiografisk progression eller död med 47 % jämfört med placebo (riskkvot = 0,530, 95 % CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medianen för rPFS var 16,5 månader i abirateronacetatgruppen och 8,3 månader i placebogruppen.

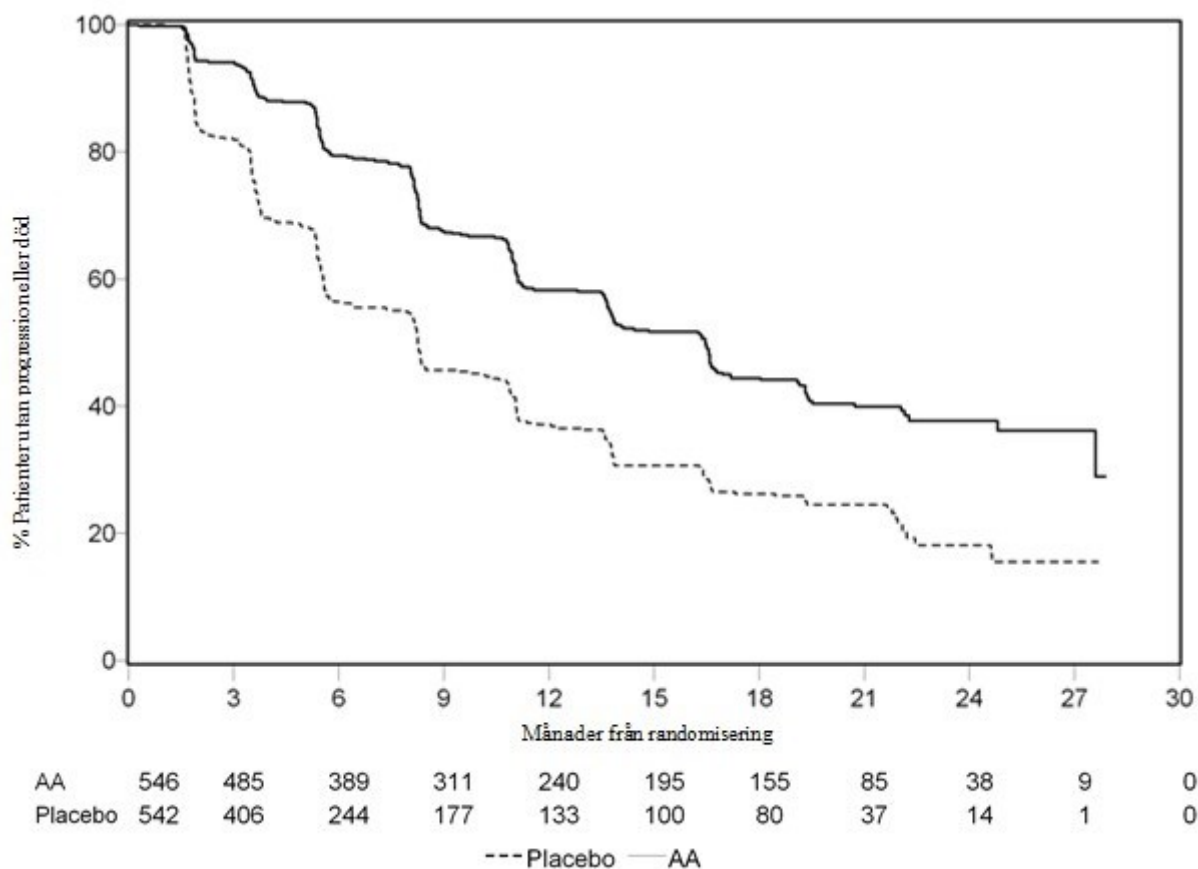
Tabell 5 Studie 302: Radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade antingen med abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi (vid en andra interimanalys av total överlevnad enligt prövarens bedömning)

	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)		
Progression eller död	271 (50 %)	336 (62 %)
Median-rPFS i månader	16,5	8,3
(95 % CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-värde*	< 0,0001	
Riskkvot** (95 % CI) ^b	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-värde erhöles från ett log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget

** Riskkvot < 1 är till fördel för abirateron

Figur 4: Kaplan-Meier-kurvor med radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi (vid en andra interimanalys av total överlevnad enligt prövarens bedömning)



AA = Abirateron

En planerad interimanalys för OS utfördes efter att 333 dödsfall hade observerats. Med anledning av storleken på den observerade kliniska nyttan avblindades studien och patienter i placebogruppen erbjöds behandling med abirateron. Total överlevnad var längre för abirateron än placebo med en 25 % reduktion i risken att dö (riskkvot = 0,752, 95 % CI: [0,606; 0,934], $p = 0,0097$), men data för OS var inte mogna och interimresultaten motsvarade inte den prespecificerade gränsen för statistisk signifikans (se tabell 6). Överlevnad fortsatte att följas efter denna interimanalys.

Den planerade slutliga analysen för OS utfördes efter att 741 dödsfall observerats (median-uppföljningstid 49 månader). Sextiofem procent (354 av 546) av patienterna behandlade med abirateron, jämfört med 71 % (387 av 542) av patienterna behandlade med placebo, hade avlidit. En statistiskt signifikant OS-fördel som talade för den abirateronbehandlade gruppen påvisades med 19,4 % minskning av risken för dödsfall (riskkvot = 0,806; 95 % CI: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) och en förbättring av median-OS på 4,4 månader (abirateron 34,7 månader, placebo 30,3 månader) (se tabell 6 och figur 5). Den här förbättringen påvisades trots att 44 % av patienterna i placebogruppen fick abirateron som efterföljande behandling.

Tabell 6 Studie 302: Total överlevnad av patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon samt LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi

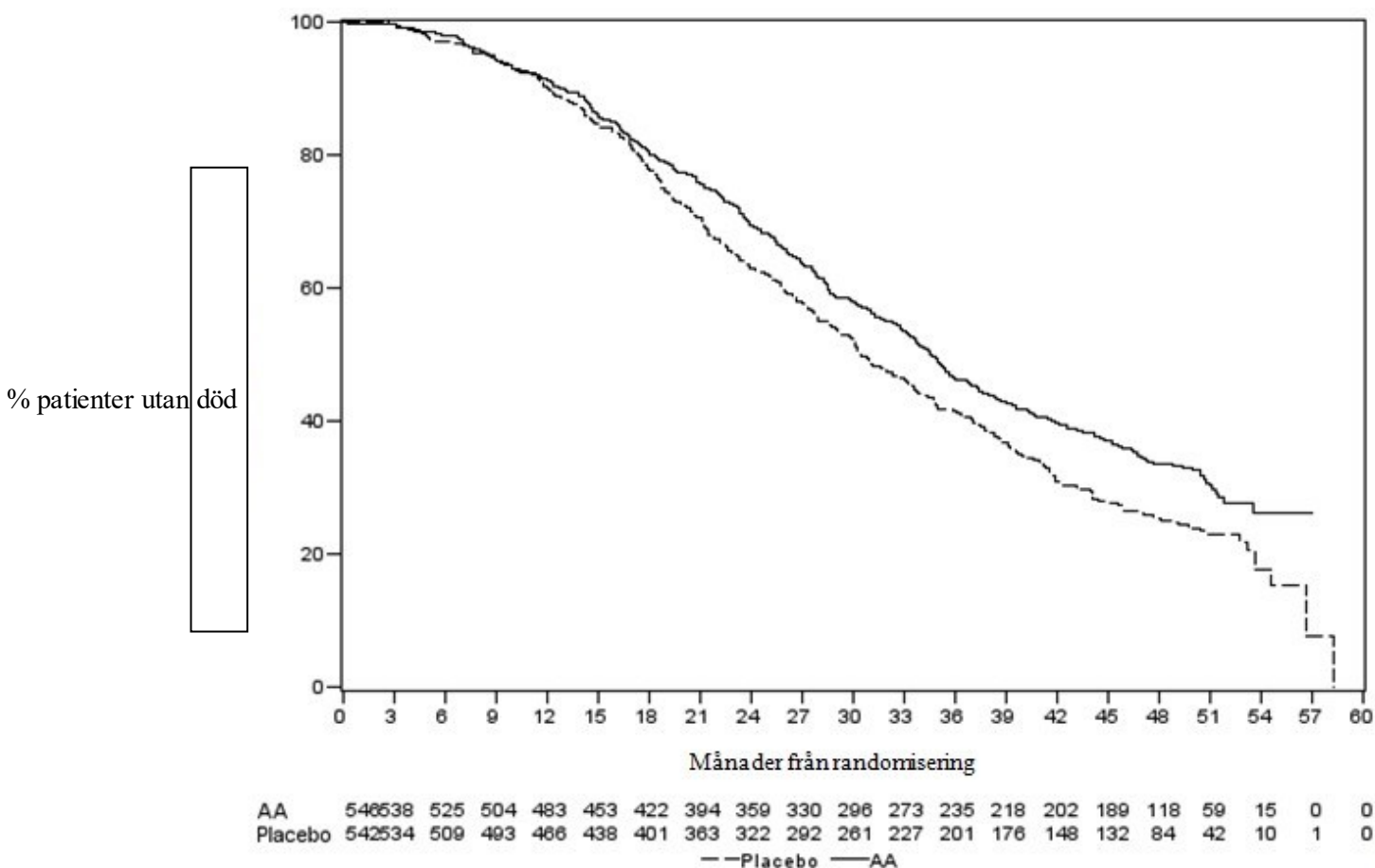
	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Interim överlevnadsanalys		
Döda (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medianöverlevnad (månader) (95 % CI)	Inte uppnådd (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-värde*	0,0097	
Risikkvot** (95 % CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Slutlig överlevnadsanalys		
Döda	354 (65 %)	387 (71 %)
Total medianöverlevnad (månader) (95 % CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-värde*	0,0033	
Risikkvot** (95 % CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = kan ej bedömas

* p-värdet erhöles från ett log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget

** Risikkvot < 1 är till fördel för abirateron

Figur 5: Kaplan-Meier-överlevnadskurvor för patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi, slutlig analys



AA = Abirateron

Förutom observerade förbättringar i total överlevnad och rPFS har nytta visats för abirateron jämfört med placebobehandling i alla mått av sekundära endpoints enligt följande:

Tid till PSA-progression baserat på PCWG2-kriterier: Mediantiden till PSA-progression var 11,1 månader för patienter som fick abirateron och 5,6 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,488, 95 % CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Tiden till PSA-progression var ungefär fördubblad med abirateronbehandling (riskkvot = 0,488). Andelen patienter med ett bekräftat PSA-svar var större i abiraterongruppen än i placebogruppen (62 % mot 24 %, $p < 0,0001$). Hos patienter med mätbar mjukvävnadssjukdom sågs ett signifikant ökat antal fullständiga och partiella tumörsvar med abirateronbehandling.

Tid till opiatanvändning vid cancersmärta: Mediantiden till opiatanvändning vid cancersmärta vid tiden för den slutliga analysen var 33,4 månader för patienter som fick abirateron och 23,4 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,721; 95 % CI: [0,614; 0,846], $p = < 0,0001$).

Tid till initiering av cytotoxisk kemoterapi: Mediantiden till initiering av cytotoxisk kemoterapi var 25,2 månader för patienter som fick abirateron och 16,8 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,580; 95 % CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tid till försämring i ECOG-funktionsstatus med ≥ 1 poäng: Mediantiden till försämring i ECOG-funktionsstatus med ≥ 1 poäng var 12,3 månader för patienter som fick abirateron och 10,9 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,821; 95 % CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Följande studieendpoints visade en statistisk signifikant fördel för abirateronbehandling:

Objektiv respons: Objektiv respons definierades som andelen patienter med mätbar sjukdom som uppnådde total eller partiell respons enligt RECIST-kriterier (lymfkörtelstorlek vid utgångsläget var tvunget att vara ≥ 2 cm för att betraktas som utvärderbara). Andelen patienter med mätbar sjukdom vid utgångsläget som hade en objektiv respons var 36 % i abiraterongruppen och 16 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Smärta: Behandling med abirateron minskade signifikant risken för progression av genomsnittlig smärtintensitet med 18 % jämfört med placebo ($p = 0,0490$). Mediantiden till progression var 26,7 månader i abiraterongruppen och 18,4 månader i placebogruppen.

Tid till degradering av FACT-P (totalpoäng): Behandling med abirateron minskade risken för degradering av FACT-P (totalpoäng) med 22 % jämfört med placebo ($p = 0,0028$). Mediantiden till degradering av FACT-P (totalpoäng) var 12,7 månader i abiraterongruppen och 8,3 månader i placebogruppen.

Studie 301 (patienter som tidigare behandlats med kemoterapi)

Studie 301 inkluderade patienter som tidigare behandlats med docetaxel. Patienterna behövde inte visa sjukdomsprogression med docetaxel eftersom toxicitet från denna kemoterapi kunde ha lett till utsättning. Patienterna fick fortsätta med studiebehandling tills PSA-progression (bekräftad 25 % ökning över patientens utgångsläge/minimum) tillsammans med protokolldefinierad radiologisk progression och symtomatisk eller klinisk progression. Patienter som tidigare behandlats med ketokonazol för prostatacancer exkluderades från denna studie. Det primära effektmåttet var total överlevnad.

Medianåldern hos de inkluderade patienterna var 69 år (i intervallet 39–95). Antalet patienter behandlade med abirateron per ursprungsgrupp var 737 vita (93,2 %), 28 svarta (3,5 %), 11 asiater (1,4 %) och 14 övriga (1,8%). Elva procent av de inkluderade patienterna hade en ECOG-funktionsstatus på 2, 70 % hade radiologiskt bevis på sjukdomsprogression med eller utan PSA-progression, 70 % hade erhållit en tidigare cytotoxisk kemoterapi och 30 % hade erhållit två. Levermetastaser förekom hos 11 % av patienterna som behandlades med abirateron.

I en planerad analys som genomfördes efter att 552 dödsfall iakttagits hade 42 % (333 av 797) av patienterna som behandlades med abirateron avlidit, jämfört med 55 % (219 av 398) av patienterna

som behandlades med placebo. En statistiskt signifikant förbättring av medianen av totalöverlevnaden sågs hos patienterna som behandlades med abirateron (se tabell 7).

Tabell 7 Total överlevnad av patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller föregående orkidektomi

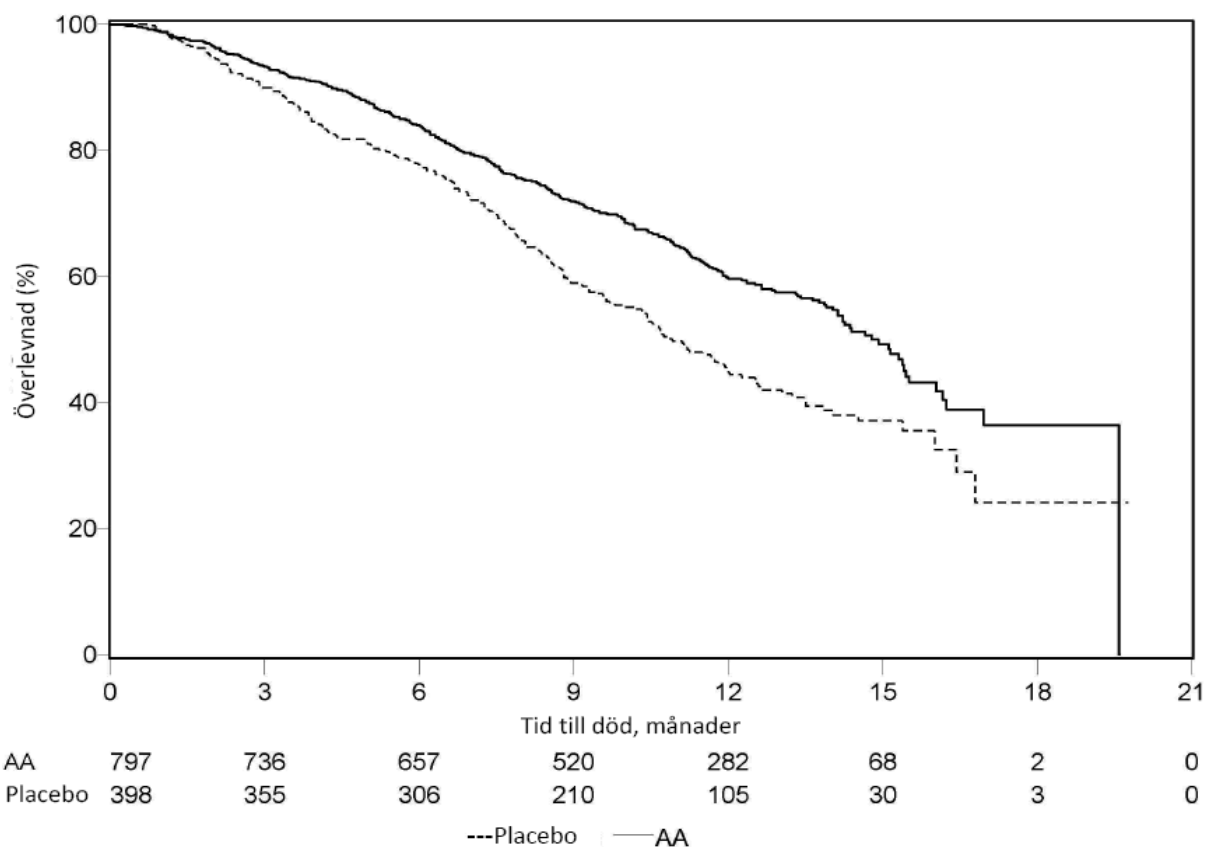
	ABIRATERON (N = 797)	Placebo (N = 398)
Primär överlevnadsanalys		
Dödsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianöverlevnad (månader) (95 % CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-värde ^a	< 0,0001	
Risikkvot (95 % CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uppdaterad överlevnadsanalys		
Dödsfall (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medianöverlevnad (månader) (95 % CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Risikkvot (95 % CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-värde erhöles från ett log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0–1 jämfört med 2), smärtnivån (frånvarande jämfört med närvarande), antalet tidigare kemoterapiregimer (1 jämfört med 2), och typ av sjukdomsprogression (PSA endast jämfört med radiologisk).

^b Risikkvot erhöles från en stratifierad proportionell riskmodell. Risikkvot < 1 är till fördel för abirateron

Vid alla utvärderingstidpunkter efter de inledande behandlingsmånaderna levde en högre andel av patienterna som behandlades med abirateron jämfört med andelen patienter som behandlades med placebo (se figur 6).

Figur 6: Kaplan-Meier-överlevnadskurvor för patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller föregående orkidektomi



AA = Abiraterone

Subgruppsanalyser visade en konsekvent överlevnadsfördel för behandling med abirateron (se figur 7).

Figur 7: Total överlevnad per undergrupp: riskkvot och 95 % konfidsintervall

Variabel	Undergrupp	Median (månader)		HR	95 % KI	N
		AA	Placebo			
Alla patienter	ALLA	14,8	10,9	0,66	(0,56, 0,79)	1195
ECOG vid utgångsläget	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53, 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53, 1,24)	127
BPI vid utgångsläget	<4	16,2	13	0,64	(0,50, 0,82)	659
	>=4	12,6	8,9	0,68	(0,53, 0,85)	536
Antal tidigare kemoregimer	1	15,4	11,5	0,63	(0,51, 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55, 0,99)	362
Typ av progression	PSA enbart	NE	12,3	0,59	(0,42, 0,82)	363
	Radiologisk	14,2	10,4	0,69	(0,56, 0,84)	832
Visceral sjukdom vid studiestart	Ja	12,6	8,4	0,70	(0,52, 0,94)	353
	Nej	15,4	11,2	0,62	(0,50, 0,76)	842

0,5 0,75 1 1,5

Till fördel för AA ← → Till fördel för Placebo

AA = abirateron; BPI = Brief Pain Inventory; C.I. = konfidsintervall; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance score; HR = riskkvot; NE = kan ej bedömas

Förutom den iakttagna förbättringen av total överlevnad var alla sekundära studieeffektmått till fördel för abirateron och statistiskt signifikanta efter justering för multipla analyser enligt nedan:

Patienter som erhöll abirateron visade en signifikant högre svarskvot för totalt PSA (definierad som en ≥ 50 % minskning från utgångsläget) jämfört med patienter som erhöll placebo, 38 % jämfört med 10 %, $p < 0,0001$.

Mediantiden till PSA-progression var 10,2 månader för patienter som behandlades med abirateron och 6,6 månader för patienter som behandlades med placebo (HR=0,580; 95 % CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediantiden till radiologisk progressionsfri överlevnad var 5,6 månader för patienter som behandlades med abirateron och 3,6 månader för patienter som erhöll placebo (HR=0,673; 95 % CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Smärta

Andelen patienter med smärtlindring var statistiskt signifikant högre i abiraterongruppen än i placebogruppen (44 % jämfört med 27 %, $p = 0,0002$). En responder för smärtlindring definierades som en patient som upplevt minst en 30-procentig minskning från utgångsläget av BPI-SF-poängen för värsta smärtintensitet under de senaste 24 timmarna utan någon ökning av poängen för användning av smärtstillande medel, vilket noterats vid två på varandra följande utvärderingar med fyra veckors mellanrum. Endast patienter med en smärtpoäng på ≥ 4 vid utgångsläget och minst en mätning av smärtpoäng efter utgångsläget analyserades (N = 512) för smärtlindring.

En lägre andel av patienterna som behandlades med abirateron hade tilltagande smärta jämfört med patienter som tog placebo vid 6 månader (22 % jämfört med 28 %), 12 månader (30 % jämfört med 38 %) och 18 månader (35 % jämfört med 46 %). Tilltagande smärta definierades som en ökning från utgångsläget med ≥ 30 % av BPI-SF-poängen för värsta smärtintensitet under de föregående 24 timmarna utan någon minskning av poängen för användning av smärtstillande medel, vilket noterats vid två på varandra följande besök, eller en ökning med ≥ 30 % av poängen för användning av smärtstillande medel som noterats vid två på varandra följande besök. Tiden till tilltagande smärta i den 25:e percentilen var 7,4 månader i abiraterongruppen, jämfört med 4,7 månader i placebogruppen.

Skelettrelaterade händelser

En lägre andel av patienterna i abiraterongruppen upplevde skelettrelaterade händelser jämfört med placebogruppen vid 6 månader (18 % jämfört med 28 %), 12 månader (30 % jämfört med 40 %) och 18 månader (35 % jämfört med 40 %). Tiden till den första skelettrelaterade händelsen i den 25:e percentilen i abiraterongruppen var dubbelt så lång som för kontrollgruppen med 9,9 månader jämfört med 4,9 månader. En skelettrelaterad händelse definierades som en patologisk fraktur, ryggmärgs-kompression, palliativ skelettstrålning eller skelettkirurgi.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller abirateron för alla grupper av den pediatriiska populationen för avancerad prostatacancer. Information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter administrering av abirateronacetat har farmakokinetiken för abirateron och abirateronacetat studerats hos friska försökspersoner, patienter med metastaserad avancerad prostatacancer och försökspersoner utan cancer med nedsatt lever- eller njurfunktion. Abirateronacetat omvandlas snabbt *in vivo* till abirateron, en hämmare av androgen biosyntes (se avsnitt 5.1).

Absorption

Efter peroral administrering av abirateronacetat på fastande mage är tiden till maximal abirateron-koncentration i plasma cirka 2 timmar.

Administrering av abirateronacetat tillsammans med mat, jämfört med administrering på fastande mage, resulterar i upp till en 10-faldig (AUC) och upp till 17-faldig (C_{max}) ökning av den genomsnittliga systemiska exponeringen för abirateron, beroende på fettinnehållet i måltiden. Mot bakgrund av den vanliga variationen beträffande måltiders innehåll och sammansättning har intag av abirateron tillsammans med måltider en potential att leda till kraftigt varierad exponering. Därför får abirateron inte tas tillsammans med mat. Det ska tas minst en timme före eller minst två timmar efter måltid. Tabletterna ska sväljas med vatten (se avsnitt 4.2).

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ^{14}C -abirateron i human plasma är 99,8 %. Den synbara distributionsvolymen är cirka 5 630 l, vilket tyder på att abirateron i stor utsträckning distribueras till perifera vävnader.

Metabolism

Efter peroral administrering av ^{14}C -abirateronacetat som kapslar hydrolyseras abirateronacetat till abirateron, som sedan genomgår metabolism inklusive sulfatering, hydroxylering och oxidering, främst i levern. Huvuddelen av cirkulerande radioaktivitet (cirka 92 %) påträffas i form av metaboliter av abirateron. Av 15 detekterbara metaboliter representerar 2 huvudsakliga metaboliter, abirateron-sulfat och N-oxidabirateronsulfat, var och en cirka 43 % av den totala radioaktiviteten.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för abirateron i plasma är cirka 15 timmar baserat på data från friska försökspersoner. Efter peroral administrering av ^{14}C -abirateronacetat 1 000 mg återfinns cirka 88 % av den radioaktiva dosen i feces och cirka 5 % i urinen. De huvudsakliga komponenterna som finns i feces är oförändrat abirateronacetat och abirateron (cirka 55 % respektive 22 % av den administrerade dosen).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för abirateronacetat undersöktes hos försökspersoner som redan hade lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A respektive B) och hos friska kontrollförsökspersoner. Systemisk exponering för abirateron efter en peroral singeldos på 1 000 mg ökade med cirka 11 % och 260 % hos försökspersoner som redan hade lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion. Den genomsnittliga halveringstiden för abirateron förlängs till cirka 18 timmar hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion och till cirka 19 timmar hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion.

I en annan studie undersöktes farmakokinetiken för abirateron hos försökspersoner med samtidigt existerande gravt ($n = 8$) nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och hos 8 friska kontrollförsökspersoner med normal leverfunktion. AUC för abirateron ökade med cirka 600 % och andelen fritt läkemedel med 80 % hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion.

Ingen dosjustering behövs hos patienter som redan har lätt nedsatt leverfunktion. Användning av abirateronacetat hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nytta klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitten 4.2 och 4.4). Abirateronacetat bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3 och 4.4).

För patienter som utvecklar levertoxicitet under behandling kan uppehåll behöva göras i behandlingen och dosjustering kan krävas (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för abirateronacetat jämfördes hos patienter med njursjukdom i slutstadiet som behandlades enligt ett regelbundet hemodialysschema med matchade kontrollförsökspersoner med normal njurfunktion. Systemisk exponering för abirateron efter en peroral singeldos på 1 000 mg ökade inte hos försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet som genomgick dialys. Administrering till patienter med nedsatt njurfunktion, även kraftigt nedsatt njurfunktion, kräver ingen dosminskning

(se avsnitt 4.2). Det finns dock ingen tidigare erfarenhet från patienter med prostatacancer och samtidigt gravt nedsatt njurfunktion. Försiktighet skall iaktas vid behandling av dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I alla djurtoxicitetsstudier var cirkulerande testosteronnivåer signifikant reducerade. Som ett resultat iaktogs minskade organvikter och morfologiska och/eller histopatologiska förändringar av reproduktionsorganen samt binjure-, hypofys- och bröstkörtlarna. Alla förändringar visade fullständig eller partiell reversibilitet. Förändringarna i reproduktionsorganen och de androgenkänsliga organen följer farmakologin för abirateron. Alla behandlingsrelaterade hormonella förändringar återgick eller visade sig vara på tillbakagång efter en 4-veckors återhämningsperiod.

I fertilitetsstudier med både han- och honråttor minskade abirateronacetat fertiliteten, vilket var totalt reversibelt efter 4 till 16 veckor efter avbrytande av abirateronacetat.

I en utvecklingstoxicitetsstudie på råttor påverkade abirateronacetat graviditet inklusive minskad fostervikt och överlevnad. Effekter på yttre könsorgan observerades, men abirateronacetat var inte teratogent.

I dessa fertilitets- och utvecklingstoxicitetsstudier på råttor var alla effekterna relaterade till den farmakologiska effekten av abirateron.

Bortsett från förändringar av reproduktionsorganen som sågs i alla djurtoxikologiska studier, visar icke-kliniska data inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogen potential. Abirateronacetat var inte karcinogent i en 6-månadersstudie på transgena (Tg.rasH2)-möss. I en 24-månaders karcinogenicitetsstudie på råttor ökade abirateronacetat antalet interstitiella cellneoplasmer i testiklarna. Detta fynd anses vara relaterat till den farmakologiska effekten av abirateron och råttspecifikt. Abirateronacetat var inte karcinogent i honråttor.

Den aktiva substansen, abirateron, utgör en miljörisk för vattenmiljön, i synnerhet för fisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Kroskarmellosnatrium (E468)

Natriumlaurilsulfat

Povidon (E1201)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Laktosmonohydrat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 2 år

Burkar: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade på följande sätt:

- blister av aluminium-OPA/Alu/PVC innehållande 28, 30, 56, multipackning 60 (2x30), 84 (3x28) eller 90 (3x30) filmdragerade tabletter.
- perforerade endosblister av aluminium-OPA/Alu/PVC, innehållande 28x1, 30x1, 56x1, multipackning 60 (2x30x1), 84 (3x28x1) eller 90 (3x30x1) filmdragerade tabletter.
- HDPE-burk med barnsäkert PP-lock.
- HDPE-burk med barnsäkert PP-lock och syrabsoberande behållare.

Burk innehåller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37959

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16-06-2021