

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone medac 250 mg tabletti

Abiraterone medac 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg abirateroniasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 116,1 mg laktoosia (monohydraattina) ja 5,8 mg natriumia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg abirateroniasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 232,2 mg laktoosia (monohydraattina) ja 11,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, soikeat, molemmilta puolilta kuperat päällystämättömät tabletit (pituus 15 mm × leveys 8 mm), joiden toisella puolella on merkintä ”250” ja vastakkaisella puolella ei merkintöjä.

Tabletti, kalvopäällysteinen

Violetit, soikeat, kaksoiskuperat kalvopäällysteiset tabletit (pituus 19 mm × leveys 11 mm), joiden toisella puolella on merkintä ”500” ja vastakkaisella puolella ei merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abiraterone medac on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saa määrätä asianmukainen terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

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

Prednisonin tai prednisolonin annostus

Etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon abirateronia käytetään yhdessä prednisonin tai prednisolonin 5 mg:n vuorokausiannoksen kanssa. Etäpesäkkeisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoitoon abirateronia käytetään yhdessä prednisonin tai prednisolonin 10 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

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

Seuranta koskevat suositukset

Seerumin transaminaasipitoisuudet on mitattava ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Verenpainetta, seerumin kaliumpitoisuutta ja nesteen kertymistä elimistöön on seurattava kuukausittain. Potilaita, joilla on merkittävä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski, on kuitenkin seurattava 2 viikon välein kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja kuukausittain sen jälkeen (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 hypertensiota, hypokalemiaa, turvotusta tai 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 abirateroni-, 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 viitealueen ylärajaan nähden), hoito on heti keskeytettävä (ks. kohta 4.4). Hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella 500 mg 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 viitealueen ylärajaan nähden) hoidon missä tahansa vaiheessa, hoito on lopetettava eikä sitä saa aloittaa uudelleen.

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). Ei ole olemassa tietoja toistuvien abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C). Annoksen säätämistä ei voida ennakoita. Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, abirateronihoidoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abirateronia 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 pediatristen potilaiden hoitoon.

Antotapa

Abirateroni on tarkoitettu suun kautta otettavaksi.

Tabletit pitää ottaa aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen, eikä tablettien ottamisen jälkeen pidä syödä mitään vähintään yhteen tuntiin. Tabletit pitää niellä kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohta 4.6).
- Vaikea 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

Mineralokortikoidiylijäämästä aiheutuva hypertensio, hypokalemia, nesteen kertyminen elimistöön ja sydämen vajaatoiminta

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

Abirateronin käytössä on oltava varovainen, jos potilas on aiemmin sairastanut sydän- ja verisuonitautia. Vaiheen 3 tutkimuksiin abirateronilla ei otettu mukaan potilaita, joilla oli kontrolloimaton hypertensio, kliinisesti merkittävä sydäntauti, minkä osoitti sydäninfarkti tai tromboottinen valtimotapahtuma edellisten kuuden kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai epästabili angina pectoris tai New York Heart Association (NYHA) -luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai sydämen ejektiofraktio < 50 %. Tutkimuksiin 3011 ja 302 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli sydämen eteisvärinä tai muita hoitoa vaativia sydämen rytmihäiriöitä. Hoidon turvallisuutta potilaille, joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) oli < 50 % tai jotka sairastivat NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoimintaa, ei varmistettu (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Ennen kuin hoitoa annetaan potilaalle, jolla on merkittävä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski (esim. aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa, kontrolloimaton hypertensio tai sydäntapahtumia, kuten iskeeminen sydäntauti), potilaan sydämen toiminnan tutkimista (esim. kaikukuvausta) on harkittava. Sydämen vajaatoiminta on hoidettava ja sydämen toiminta on optimoitava ennen abirateronihoidoa. Hypertensio, hypokalemia ja nesteen kertyminen elimistöön on korjattava ja saatava hoitotasapainoon. Verenpainetta, seerumin kaliumpitoisuutta, nesteen kertymistä elimistöön (painon nousu, perifeerinen 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. Jos sydämen toiminta heikkenee kliinisesti merkittäväällä tavalla, sydämen toiminta on tutkittava kliinisen tarpeen mukaan, asianmukainen hoito on aloitettava ja tämän hoidon lopettamista on harkittava (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi huomattavaa maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista, joka johti hoidon lopettamiseen tai annoksen muuttamiseen (ks. kohta 4.8). Seerumin transaminaasipitoisuudet 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 transaminaasipitoisuudet on mitattava heti. Jos ALAT- tai ASAT-arvo suurenee hoidon missä tahansa vaiheessa yli viisinkertaiseksi viitealueen ylärajaan 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 viitealueen ylärajaan nähden) milloin tahansa hoidon aikana, hoito on lopetettava eikä sitä saa aloittaa uudelleen.

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

Ei ole olemassa tietoja toistuvien abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka B tai C). Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, abirateronihoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abirateronia ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina akuuttia maksan vajaatoimintaa ja fulminanttia hepatiittia, joista osa on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Kortikosteroidihoidon lopettaminen ja hoito stressitilanteissa

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

Prednisoni- tai prednisolonihoitoa saavien potilaiden kortikosteroidiannostusta saattaa olla aiheellista suurentaa epätavallisen stressin yhteydessä ennen stressiä aiheuttavaa tilannetta, sen aikana ja sen 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 yhdistelmänä prednisonin/prednisolonin kanssa potilaille, jotka sairastavat ennestään diabetesta ja käyttävät pioglitatsonia tai repaglinidia (ks. kohta 4.5). Tästä syystä diabetespotilaiden verensokeripitoisuutta pitää seurata 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 laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 23,2 mg natriumia per neljän tabletin annos (250 mg) ja 23 mg natriumia per kahden tabletin annos (500 mg), joka vastaa 1,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Mahdolliset riskit

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

Vaikutukset luustolihasiin

Abirateronihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myopatiaa ja rابدomyolyyssia. Useimmat tapaukset ilmenivät kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja potilaat toipuivat abirateronihoidon lopettamisen jälkeen. Varovaisuutta suositellaan, jos potilas saa samanaikaista hoitoa lääkevalmisteilla, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa/rابدomyolyyssia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia on vältettävä hoidon aikana (paitsi jos käytettävissä ei ole muuta hoitovaihtoehtoa) abirateronialtistuksen pienemisen riskin vuoksi (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 luumurtumien 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 ruoan kanssa 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 voimakasta CYP3A4:n indusioijaa rifampisiinia 600 mg/vrk kuuden vuorokauden ajan ja sen jälkeen 1 000 mg abirateroniasetaattia kerta-annoksena, abirateronin AUC_∞-arvon keskiarvo pieneni 55 %.

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 voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin samanaikaisella annolla ei ollut kliinisesti merkittävää 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-substraatti dekstrometorfaanin kerta-annokseen selvittäneessä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC) dekstrometorfaanille suureni noin 2,9-kertaiseksi. Dekstrometorfaanin aktiivisen metaboliitin, dekstrofaanin, AUC₂₄-arvo suureni noin 33 %.

Varovaisuutta suositellaan samanaikaisessa käytössä CYP2D6-entsyymin välityksellä aktivoituvien tai metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, etenkin jos lääkevalmisteen terapeutinen indeksi on kapea. Jos CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen terapeutinen indeksi on kapea, kyseisen lääkkeen annoksen pienentämistä on harkittava. Esimerkkejä CYP2D6-entsyymin

välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat metoprololi, propranololi, desipramiini, venlafaksiini, haloperidoli, risperidoni, propafenoni, flekainidi, kodeiini, oksikodoni ja tramadoli (näistä kolme viimeistä tarvitsee CYP2D6-entsyymiä aktiivisten analgeettisten metaboliittensa muodostamiseen).

CYP2C8-entsyymin välityksellä vaikuttavien lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia terveillä tutkittavilla selvittäneessä tutkimuksessa pioglitatsonin AUC-arvo suureni 46 % ja pioglitatsonin aktiivisten metaboliittien, M-III:n ja M-IV:n, AUC-arvot pienenevät 10 %, kun pioglitatsonia annettiin yhdessä 1 000 mg:n abirateroniasetaattikerta-annoksen kanssa. Jos samanaikaisesti käytettävän CYP2C8:n substraatin terapeuttinen indeksi on kapea, potilasta on seurattava CYP2C8:n substraattiin liittyvän toksisuuden merkkien havaitsemiseksi. Esimerkkejä CYP2C8:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat 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, kuten ryhmän IA rytmihäiriölääkkeitä (esim. kinidiini, disopyramidi), luokan III rytmihäiriölääkkeitä (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi), metadonia, moksifloksasiinia tai psykoosilääkkeitä.

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

Tämän lääkevalmisteen käytöstä ihmisellä raskauden aikana ei ole olemassa tietoja, eikä abirateronia 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 naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä kondomia ja sen lisäksi toista tehokasta ehkäisymenetelmää. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

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

Imetys

Abirateronia 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 koneidenkäyttökykyyn

Abirateronilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Abirateronin vaiheen 3 tutkimusten yhdistetyssä haittavaikutusanalyysissä $\geq 10\%$:lla potilaista havaittuja haittavaikutuksia olivat perifeerinen turvotus, hypokalemia, hypertensio, virtsatieinfektio sekä suurentunut ALAT- ja/tai ASAT-arvo.

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

Abirateroni saattaa aiheuttaa vaikutusmekanisminsa farmakodynaamisena seurauksena hypertensiota, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön. Vaiheen 3 tutkimuksissa ennakoituja mineralokortikoidihaittavaikutuksia havaittiin yleisemmin abirateroniasetaattia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: hypokalemia 18 % vs. 8 %, hypertensio 22 % vs. 16 % ja nesteen kertyminen elimistöön (perifeerinen turvotus) 23 % vs. 17 %. Abirateroniasetaattihoitoa ja lumehoitoa saaneiden potilaiden vertailussa CTCAE-luokituksen (versio 4.0) mukaista 3. ja 4. asteen hypokalemiaa havaittiin 6 %:lla vs. 1 %:lla potilaista, CTCAE-luokituksen (versio 4.0) mukaista 3. ja 4. asteen hypertensiota 7 %:lla vs. 5 %:lla potilaista ja 3. ja 4. asteen nesteen kertymistä elimistöön (perifeeristä turvotusta) 1 %:lla vs. 1 %:lla potilaista.

Mineralokortikoidihaittavaikutukset saatiin yleensä hoidetuksi onnistuneesti lääkehoidolla. Kortikosteroidin samanaikainen käyttö vähentää näiden haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

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 markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa yleisyysluokittain. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä lääketutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus ja esiintymistiheys
Infektiot	hyvin yleinen: virtsatieinfektio yleinen: sepsis
Umpieritys	melko harvinainen: lisämunuaisten vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitus	hyvin yleinen: hypokalemia yleinen: hypertriglyseridemia
Sydän	yleinen: sydämen vajaatoiminta*, angina pectoris, eteisvärinä, takykardia melko harvinainen: muut sydämen rytmihäiriöt tuntematon: sydäninfarkti, QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	hyvin yleinen: hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	harvinainen: allerginen alveoliitti ^a
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen: ripuli yleinen: dyspepsia
Maksa ja sappi	hyvin yleinen: suurentunut ALAT- ja/tai ASAT-arvo ^b

	harvinainen: fulminantti hepatiitti, akuutti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen: ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen: myopatia, rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatie	yleinen: verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen: perifeerinen turvotus
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	yleinen: luunmurtumat**
Immuunijärjestelmä	tuntematon: anafylaktiset reaktiot

* Sydämen vajaatoiminta käsittää myös kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion toimintahäiriön ja pienentyneen ejektiofraktion

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

^a Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä spontaaniraportoinnissa

^b Suurentunut ALAT- ja/tai ASAT-arvo käsittää suurentuneen alaniiniaminotransferaasipitoisuuden, suurentuneen aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden ja maksan toiminnan poikkeavuudet.

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla esiintyi seuraavia CTCAE-luokituksen (versio 4.0) mukaisia 3. asteen haittavaikutuksia: hypokalemia 5 %; virtsatieinfektio 2 %, suurentunut ALAT- ja/tai ASAT-arvo 4 %, hypertensio 6 %, luunmurtumat 2 %; perifeerinen turvotus, sydämen vajaatoiminta 1 % ja eteisvärinä 1 %. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) mukaista 3. asteen hypertriglyseridemiaa ja angina pectorista esiintyi < 1 %:lla potilaista. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) mukaisia 4. asteen virtsatieinfektioita, suurentuneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja, hypokalemiaa, sydämen vajaatoimintaa, eteisvärinää ja luunmurtumia esiintyi < 1 %lla potilaista.

Hypertension ja hypokalemian ilmaantuvuuden havaittiin olevan suurempi hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasryhmässä (tutkimus 3011). Hypertensiota havaittiin 36,7 %:lla hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavista potilaista tutkimuksessa 3011 verrattuna 11,8 %:iin tutkimuksessa 301 ja 20,2 %:iin tutkimuksessa 302. Hypokalemiaa havaittiin 20,4 %:lla hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavista potilaista tutkimuksessa 3011 verrattuna 19,2 %:iin tutkimuksessa 301 ja 14,9 %:iin tutkimuksessa 302.

Haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat suuremmat niiden potilaiden alaryhmässä, joiden lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokitus oli 2, samoin kuin iäkkäillä potilailla (≥ 75-vuotiailla).

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kolmeen vaiheen 3 tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli kontrolloimaton hypertensio, kliinisesti merkittävä 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 sydämen ejektiofraktio < 50 %. Kaikki tutkimuksiin mukaan otetut (sekä vaikuttavaa hoitoa että lumehoitoa saaneet potilaat) saivat samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoitoa, pääasiassa LHRH-analogeilla, mihin on liittynyt diabetesta, sydäninfarkteja, aivoverenkiertohäiriöitä ja sydänperäisiä äkkikuolemia. Abirateroniasetaattihoitoa saaneille vs. 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 ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiiniarvon suurenemista. 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 viitealueen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden suurenemista yli 1,5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden) tyypillisesti kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tutkimuksessa 3011 havaittiin 3. tai 4. asteen maksatoksisuutta 8,4 %:lla abirateronihoidon saaneista potilaista. Kymmenen abirateronihoidon saaneen potilaan hoito lopetettiin maksatoksisuuden vuoksi; kahdella heistä oli 2. asteen maksatoksisuutta, kuudella 3. asteen maksatoksisuutta ja kahdella 4. asteen maksatoksisuutta. Tutkimuksessa 3011 yksikään potilas ei

kuollut maksatoksisuuden seurauksena. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa maksan toimintakokeiden tulokset suurensivat todennäköisemmin potilailla, joiden ALAT- tai ASAT-arvo oli koholla jo ennen hoitoa, kuin potilailla, joiden arvot olivat hoidon alussa normaalit. Kun joko ALAT- tai ASAT-arvon havaittiin kohonneen yli viisinkertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden havaittiin kohonneen yli kolminkertaiseksi viitealueen 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 suurensivat 15–40-kertaisiksi viitealueen ylärajaan nähden ja bilirubiinipitoisuudet 2–6-kertaisiksi viitealueen ylärajaan nähden. Kun hoito lopetettiin, kummankin potilaan maksan toimintakokeiden tulokset normalisoituivat, ja toinen potilas sai uudelleen hoitoa eivätkä hänen maksa-arvonsa enää suurentuneet. Tutkimuksessa 302 havaittiin ALAT- tai ASAT-arvon 3. tai 4. asteen suurenemista 35:llä (6,5 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla. Kohonneet aminotransferaasipitoisuudet korjautuivat kolmea potilasta lukuun ottamatta (näistä kolmesta potilaasta kahdelle ilmaantui useita uusia maksametastaaseja ja yhden potilaan ASAT-arvo oli suurentunut 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, joiden lähtötilan ALAT- ja ASAT-arvo oli > 2,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden, bilirubiinipitoisuus > 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden tai joilla oli aktiivinen tai oireinen virushepatiitti, krooninen maksasairaus tai maksan toimintahäiriöstä johtuva askites tai verenvuotosairaus. Tutkimukseen 301 ei otettu mukaan potilaita, joiden lähtötilan ALAT- ja ASAT-arvo oli \geq 2,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden, kun potilaan maksassa ei ollut etäpesäkkeitä, tai > 5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden, kun potilaalla oli maksassa etäpesäkkeitä. Tutkimukseen 302 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli maksassa etäpesäkkeitä tai joiden lähtötilan ALAT- ja ASAT-arvo oli \geq 2,5-kertainen viitealueen 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 hoitoa edeltävälle tasolle (ks. kohta 4.2). Potilaan hoitoa ei enää jatkettu, jos ALAT- tai ASAT-arvo oli suurentunut > 20-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden. Hoidon jatkamisen turvallisuutta tällaisilla potilailla ei tiedetä. Maksatoksisuuden mekanismia ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 niukasti tietoa.

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Yliannostustapauksessa valmisteiden antaminen on lopetettava ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa, johon sisältyy potilaan sydämen toiminnan seuraaminen rytmihäiriöiden ja hypokalemian sekä nesteiden elimistöön kertymiseen liittyvien oireiden ja löydösten varalta. Maksan toimintaa on myös seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Androgeeneille herkkä eturauhassyöpä reagoi androgeenipitoisuutta pienentävään hoitoon. Androgeenideprivaatiohoito, kuten LHRH-analogihoito tai kivesten poisto, vähentävät androgeenien tuotantoa kiveksissä, mutta eivät vaikuta androgeenien tuotantoon 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 pelkkä LHRH-analogihoito tai kivesten poistoleikkaus. Tämä johtuu androgeenibiosynteesiin tarvittavan CYP17-entsyymin selektiivisestä estymisestä. PSA on eturauhassyöpää sairastavien potilaiden biomarkkeri. Vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joiden taksaania sisältävä solunsalpaajahoito oli epäonnistunut, PSA-pitoisuus pieneni vähintään 50 % lähtötilanteesta 38 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saavista potilaista verrattuna 10 %:iin lumelääkettä saavista 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. Tutkimukseen 3011 otetut potilaat olivat saaneet etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän diagnoosin äskettäin (enintään 3 kuukautta ennen satunnaistamista) ja heillä oli korkean riskin ennustetekijöitä. Korkean riskin ennustetekijöiksi määriteltiin, että potilaalla oli vähintään kaksi seuraavista kolmesta riskitekijästä: 1) Gleason-pisteet ≥ 8 ; 2) luuston kuvauksessa todettu vähintään kolme leesiota; 3) mitattavissa oleva viskeraalinen (imusolmukkeita lukuun ottamatta) etäpesäke. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateronia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kerran päivässä annettavaan pieneen, 5 mg:n prednisoniannokseen tavanomaisen androgeenideprivaatiohoidon (LHRH-agonisti tai kivesten poistoleikkaus) lisäksi. Vertailuryhmän potilaat saivat androgeenideprivaatiohoitoa ja lumelääkettä sekä abirateronin että prednisonin sijaan. Tutkimukseen 302 mukaan otetut potilaat eivät olleet saaneet aiemmin dosetakselia, kun taas tutkimukseen 301 mukaan otetut 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 vuorokausiannoksina yhdistettynä pieneen, 5 mg:n prednisoni- tai prednisoloniannokseen kaksi kertaa päivässä. Verrokkipotilaat saivat lumelääkettä ja pienen, 5 mg:n prednisoni- tai prednisoloniannoksen kaksi kertaa päivässä.

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

Spirolaktonin käyttö ei ollut sallittua missään näistä tutkimuksista, koska spironolaktone 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 saavien potilaiden lukumäärät rodun 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) -toimintakykyluokitus oli 97 %:lla potilaista 0 tai 1. Potilaita, joilla tiedettiin olevan etäpesäkkeitä aivoissa, kontrolloimaton hypertensio, 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 yhden hoitajakson palliatiivista sädehoitoa tai joille oli tehty leikkaus etäpesäkkeisen sairauden aiheuttamien oireiden hoitamiseksi. Ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen etenemisvapaa elossaoloaika (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-pitoisuuden etenemiseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, potilas vetäytyi tutkimuksesta, ilmaantui liiallista toksisuutta tai potilas kuoli.

Radiologinen etenemisvapaa 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 pehmytkudosleesioiden eteneminen TT- tai magneetikuvauksen perusteella (RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti).

Hoitoryhmien välillä havaittiin merkitsevä ero radiologisessa etenemisvapaassa elossaoloajassa (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

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

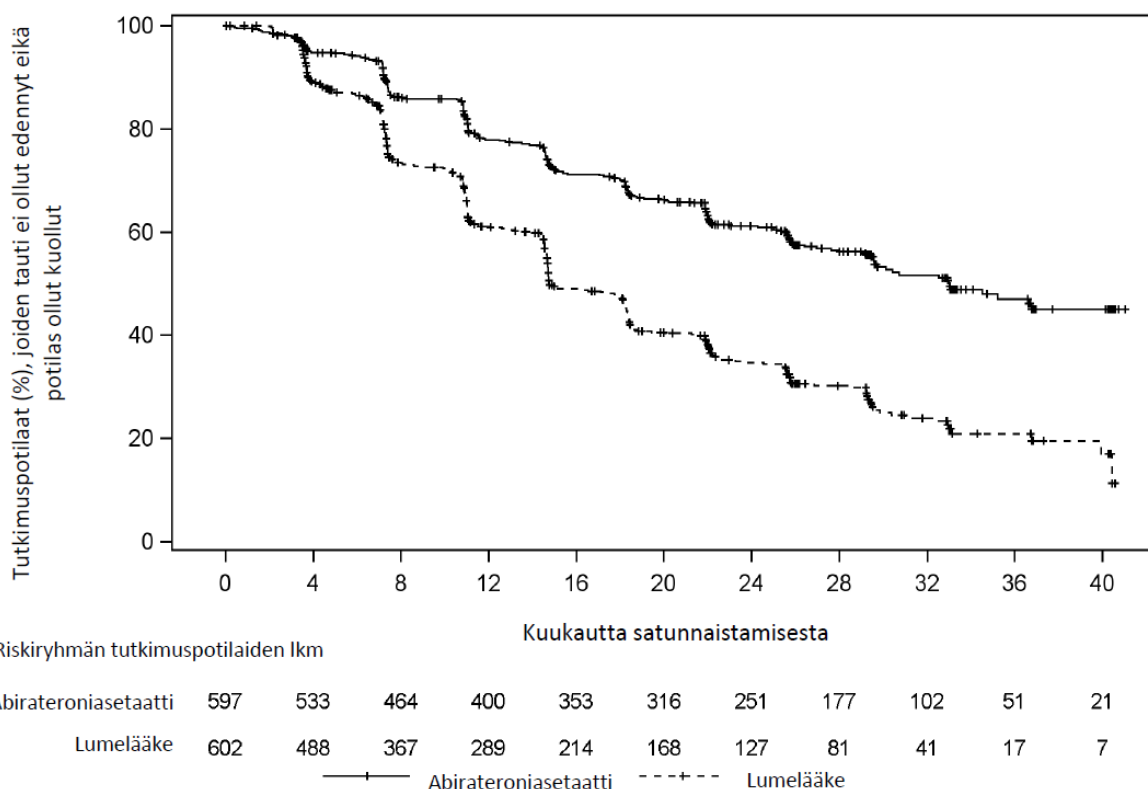
	AA-P	Lumelääke
Satunnaistettuja tutkimuspotilaita	597	602
Tapahtumia	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Sensuroituja	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Aika tapahtumaan (kuukautta)		
Mediaani (95 %:n luottamusväli)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Vaihteluväli	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde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

Huom: + = sensuroitu havainto, NE = ei arvioitavissa. rPFS-tapahtumissa huomioitiin radiologisesti todettu eteneminen ja kuolema. AA-P = tutkittavat, jotka saivat abirateroniasetaattia ja prednisonia.

^a p-arvo perustuu ECOG-toimintakykyluokituksen (0/1 tai 2) ja viskeraalisen leesioon (ei tai kyllä) mukaan ositettuun log-rank-testiin.

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

Kuva 1: Kaplan-Meier-käyrät radiologisesta etenemisvapaasta elossaoloajasta; hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)



Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi abirateroniasetaatin ja prednisonin sekä androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmällä; kuoleman riski pieneni 34 % lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmään verrattuna (riskisuhde = 0,66; 95 %:n luottamusväli: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (ks. taulukko 3 ja kuva 2).

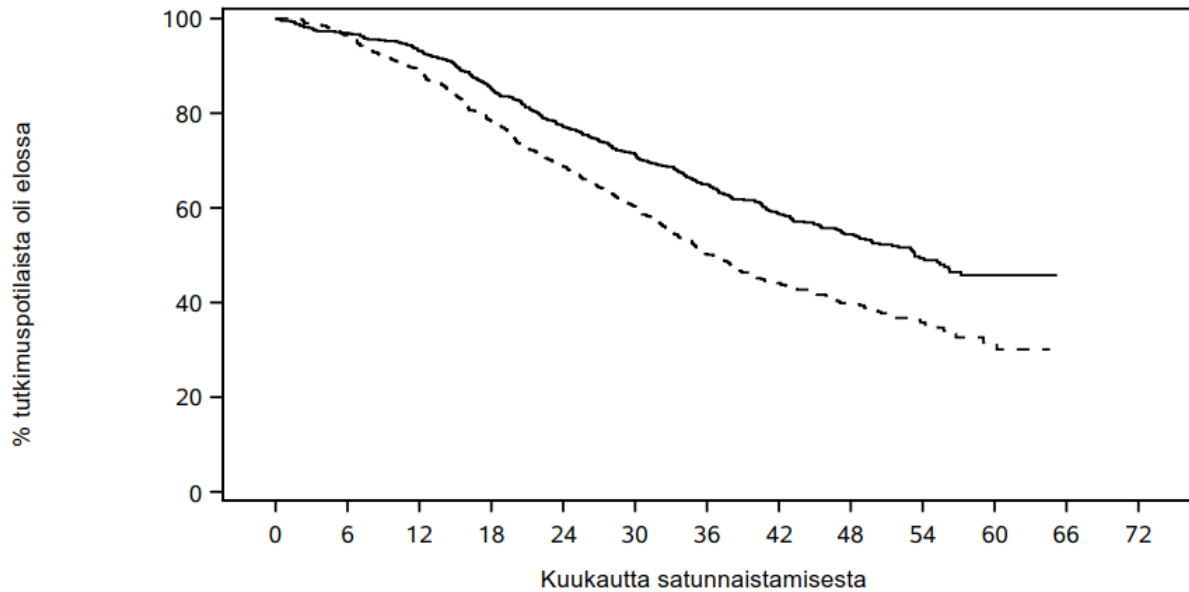
Taulukko 3: Kokonaiselossaoloaika joko abirateroni- tai lumelääkehoitoa saaneilla potilailla; hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

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

NE = ei arvioitavissa. AA-P = tutkittavat, jotka saivat abirateroniasetaattia ja prednisonia.

¹ Riskisuhde perustuu ositetuun suhteellisen riskin malliin. Riskisuhde < 1 suosii AA-P-ryhmää.

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



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 abirateronia. Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmän hoitovaikutus radiologiseen etenemisvapaaseen elossaoloaikaan ja kokonaiselossaoloaikaan oli yhdenmukaisesti suotuisa kaikissa koko tutkimusryhmän ennalta määritetyissä alaryhmissä, lukuun ottamatta niiden potilaiden alaryhmää, joiden ECOG-toimintakykyluokitus oli 2 (näillä potilailla hyötyä ei havaittu); pieni otoskoko (n = 40) kuitenkin rajoittaa merkityksellisten päätelmien tekemistä.

Kokonaiselossaoloajassa ja radiologisessa etenemisvapaassa ajassa havaittujen parannusten lisäksi abirateronihoidosta osoitettiin olevan hyötyä lumehoitoon verrattuna kaikissa seuraavassa kuvatuissa prospektiivisesti määritetyissä toissijaisissa päätetapahtumissa.

Tutkimus 302 (solunsalpaajilla aiemmin hoitamattomat potilaat)

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

Tutkimukseen 302 (n = 1 088) mukaan otettujen abirateronia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta ja lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani 70 vuotta. Abirateronihoido saaneiden potilaiden määrät rodun mukaan jaettuna olivat 520 valkoihoista (95,4 %), 15 tummaihoista (2,8 %), 4 aasialaista (0,7 %) ja 6 muita (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokitus oli 76 %:lla potilaista 0 ja 24 %:lla potilaista 1 kummassakin hoitoryhmässä. 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. Tehon ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen etenemisvapaa elossaoloaika (rPFS). Hoidon hyötyä potilaalle arvioitiin muiden ensisijaisien päätetapahtumien lisäksi mittaamalla aikaa opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon, aikaa sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa

ECOG-toimintakykyluokituksen huononemiseen ≥ 1 pisteellä sekä aikaa PSA-pitoisuuden etenemiseen Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) -kriteerien perusteella. Tutkimushoito lopetettiin, kun todettiin taudin kiistaton kliininen eteneminen. Hoito voitiin lopettaa myös silloin, kun taudin radiologinen eteneminen tutkijan arvion perusteella varmistui.

Radiologista etenemisvapaata elossaoloaikaa (rPFS) arvioitiin PCWG2-kriteerien (luustomuutokset) ja modifioitujen RECIST-kriteerien (pehmytkudosmuutokset) mukaisella sekvenssikuvauksella. Radiologisen etenemisvapaan elossaoloajan analysoinnissa käytettiin radiologisten tulosten keskitettyä arviointia.

Radiologisen etenemisvapaan elossaoloajan suunniteltuna analysointiajankohtana rPFS-tapahtumia oli yhteensä 401: abirateronihoitoa saaneista potilaista 150:llä (28 %) ja lumehoitoa saaneista potilaista 251:llä (46 %) oli todettu radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut.

Radiologisessa etenemisvapaassa elossaoloajassa todettiin merkitsevä ero hoitoryhmien välillä (ks. taulukko 4 ja kuva 3).

Taulukko 4: Tutkimus 302: Radiologinen etenemisvapaa elossaoloaika abirateronia tai lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, jotka saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

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

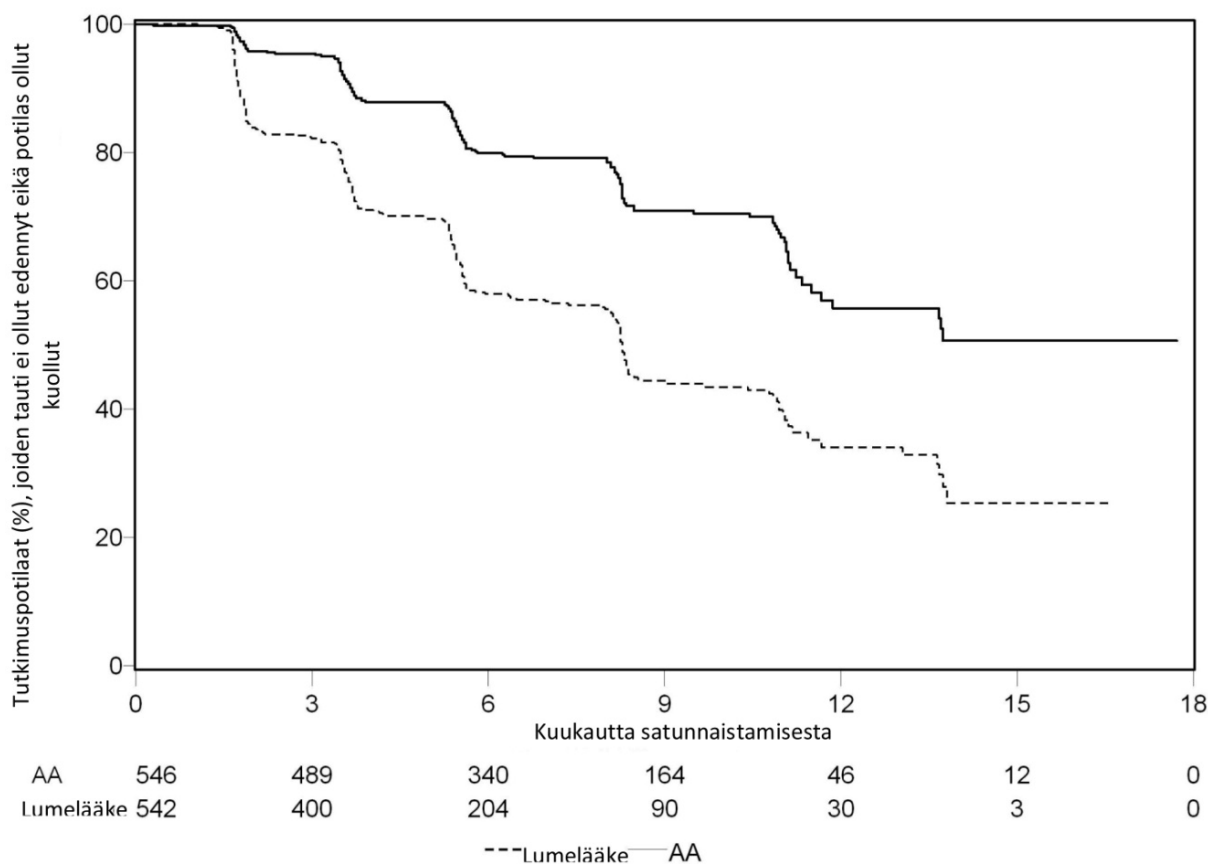
NE = Ei arvioitu

* p-arvo perustuu lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokituksen (0 tai 1) mukaan ositettuun log-rank-testiin

** Riskisuhde < 1 osoittaa abirateronin paremmuuden

Kuva 3: Kaplan-Meier-käyrät radiologisesta etenemisvapaasta elossaoloajasta abirateronia tai lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa

saaneilla potilailla, jotka saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA = abirateroni

Tutkimuspotilastietojen keräämistä jatkettiin kuitenkin kokonaisedossaoloajan toiseen välianalyysiin saakka. Tutkijan seurantana toteuttaman radiologista etenemisvapaata elossaoloaika koskevan herkkyysanalyysin tulokset on esitetty taulukossa 5 ja kuvassa 4.

Kuudellasadallaseitsemällä (607) potilaalla havaittiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas kuoli. Näistä 271 (50 %) oli abirateroniasetaattiryhmässä ja 336 (62 %) lumelääkeryhmässä. Abirateroniasetaattihoito pienensi radiologisen etenemisen tai kuoleman riskiä 47 % lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde = 0,530; 95 %:n luottamusväli [0,451, 0,623]; $p < 0,0001$). Radiologisen etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli abirateroniasetaattiryhmässä 16,5 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

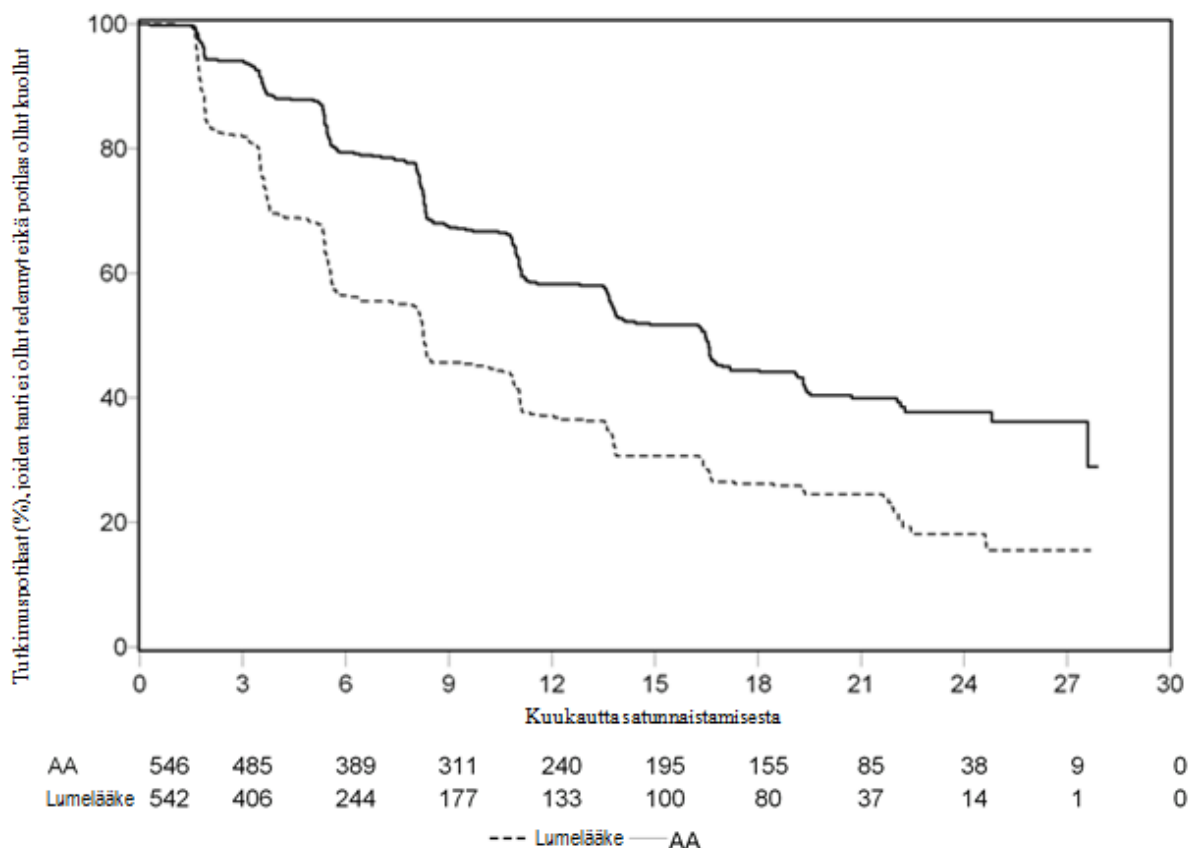
Taulukko 5: Tutkimus 302: Radiologinen etenemisvapaa elossaoloaika abirateronia tai lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisonin kanssa saaneilla potilailla, jotka saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (kokonaiselossaoloajan toisen välianalyysin ajankohtana, tutkijan arvio)

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

* p-arvo perustuu lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokituksen (0 tai 1) mukaan ositettuun log-rank-testiin

** Riskisuhde < 1 osoittaa abirateronin paremmuuden

Kuva 4: Kaplan-Meier-käyrät radiologisesta etenemisvapaasta elossaoloajasta abirateronia tai lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisonin kanssa saaneilla potilailla, jotka saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (kokonaiselossaoloajan toisen välianalyysin ajankohtana, tutkijan arvio)



AA = abirateroni

Suunniteltu välianalyysi kokonaiselossaoloajasta tehtiin, kun oli todettu 333 kuolemaa. Tutkimuksen sokkoutus purettiin havaitun kliinisen hyödyn laajuuden perusteella, ja lumehoitoryhmän potilaille annettiin mahdollisuus saada abirateronihoitoa. Kokonaiselossaoloaika oli pidempi ja kuolemanriski 25 % pienempi abirateronilla verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde = 0,752; 95 %:n

luottamusväli: 0,606, 0,934; $p = 0,0097$), mutta kokonaiselossaoloajan tulokset eivät olleet valmiit eikä väliallyysissa saavutettu tilastollisen merkitsevyyden suhteen etukäteen määritettyä keskeyttämisrajaa (ks. taulukko 4). Elossaoloajan seuranta jatkettiin tämän väliallyysin jälkeen.

Suunniteltu kokonaiselossaoloajan loppuanalyysi tehtiin, kun oli todettu 741 kuolemaa (seuranta-ajan mediaani 49 kuukautta). Abirateronihoitoa saaneista potilaista oli kuollut 65 % (354/546) ja lumehoitoa saaneista potilaista 71 % (387/542). Abirateronihoitoa saaneessa ryhmässä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaiselossaoloajan suhteen. Kuolemanriski oli ryhmässä pienentynyt 19,4 % (riskisuhde = 0,806; 95 %:n luottamusväli: 0,697, 0,931; $p = 0,0033$) ja kokonaiselossaoloajan mediaani oli pidentynyt 4,4 kuukautta (abirateronihoidossa 34,7 kuukautta, lumehoidossa 30,3 kuukautta) (ks. taulukko 6 ja kuva 5). Tämä parannus osoitettiin siitä huolimatta, että 44 % lumehoitoryhmän potilaista oli myöhemmin saanut abirateronihoitoa.

Taulukko 6: Tutkimus 302: Kokonaiselossaoloaika abirateronia tai lumelääkettä yhdistelmänä prednisolin tai prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, jotka saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

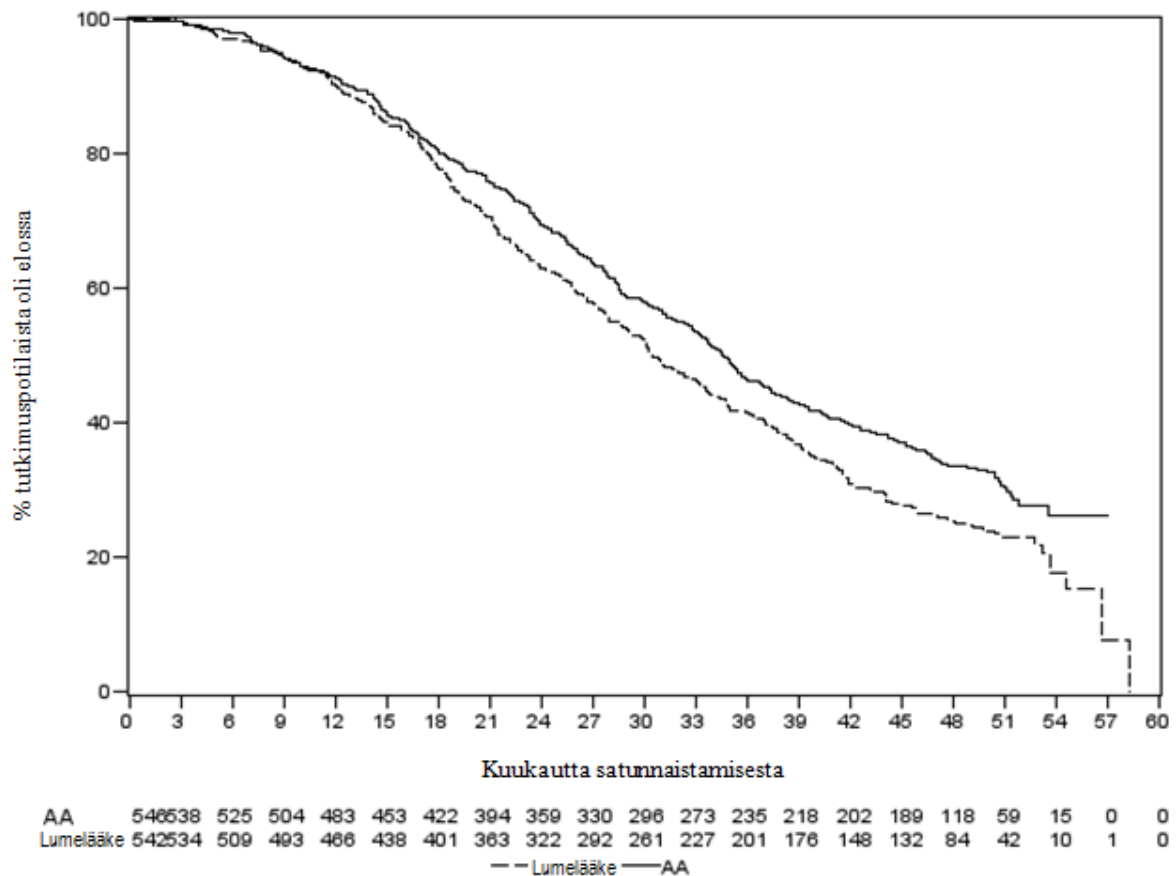
	Abirateroni (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Elossaoloajan väliallyysi		
Kuolemantapauksia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta)	Ei saavutettu (NE, NE)	27,2 (25,95, NE)
(95 %:n luottamusväli)		
p-arvo*		0,0097
Riskisuhde**		0,752
(95 %:n luottamusväli)		(0,606, 0,934)
Elossaoloajan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

NE = Ei arvioitu

* p-arvo perustuu lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokituksen (0 tai 1) mukaan osoitetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde < 1 osoittaa abirateronin paremmuuden

Kuva 5: Kaplan-Meier-käyrät elossaoloajasta abirateronia tai lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, jotka saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, loppuanalyysi



AA = abirateroni

Kokonaiselossaoloajassa ja radiologisessa etenemisvapaassa elossaoloajassa havaittujen parannusten lisäksi abirateronihoidosta osoitettiin olevan hyötyä lumehoitoon verrattuna kaikissa seuraavassa kuvatuissa toissijaisissa päätetapahtumissa:

Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG2-kriteerien perusteella: Mediaaniaika PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateronihoidosta saaneilla potilailla 11,1 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 5,6 kuukautta (riskisuhde = 0,488; 95 %:n luottamusväli: 0,420; 0,568; $p < 0,0001$). Abirateronihoidon pidensi aikaa PSA-pitoisuuden etenemiseen noin kaksinkertaiseksi (riskisuhde = 0,488). Vahvistetun PSA-vasteen saaneiden osuus oli abirateroniryhmässä suurempi kuin lumelääkeryhmässä (62 % vs. 24 %; $p < 0,0001$). Abirateronihoidon havaittiin lisäävän täydellisten tai osittaisten kasvainvasteiden määrää huomattavasti potilailla, joilla oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus.

Aika opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon: Mediaaniaika opiaattien käyttöön eturauhassyövästä aiheutuvan kivun hoitoon oli abirateronihoidosta saaneilla potilailla loppuanalyysin ajankohtana 33,4 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 23,4 kuukautta (riskisuhde = 0,721; 95 %:n luottamusväli: 0,614, 0,846; $p < 0,0001$).

Aika sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen: Mediaaniaika sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen oli abirateronihoidosta saaneilla potilailla 25,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 16,8 kuukautta (riskisuhde = 0,580; 95 %:n luottamusväli: 0,487, 0,691; $p < 0,0001$).

Aika ECOG-toimintakykyluokituksen huononemiseen ≥ 1 pisteellä: Mediaaniaika ECOG-toimintakykyluokituksen huononemiseen ≥ 1 pisteellä oli abirateronihoidosta saaneilla potilailla 12,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,9 kuukautta (riskisuhde = 0,821; 95 %:n luottamusväli: 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 perusteella täydellisen tai osittaisen vasteen (imusolmukkeen piti olla hoidon alkaessa kooltaan ≥ 2 cm, jotta se katsottiin kohdemuutokseksi). 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: Abirateronihoido vähensi kivun keskimääräisen voimakkuuden etenemisriskiä merkitsevästi 18 %:lla lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0490$). Mediaaniaika etenemiseen oli abirateroniryhmässä 26,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 18,4 kuukautta.

Aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen: Abirateronihoido 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 solunsalpaajahoitoa)

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

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

Suunnitellussa analyysissä, joka tehtiin 552 todetun kuoleman jälkeen, 42 % (333/797) abirateronihoido saaneista potilaista ja 55 % (219/398) lumelääkehoitoa saaneista potilaista oli kuollut. Abirateronihoido saaneilla potilailla havaittiin kokonaisedossaoloajan mediaanissa tilastollisesti merkitsevä parannus (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Kokonaiselossaoloaika abirateronia tai lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisonin kanssa saaneilla potilailla, jotka saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

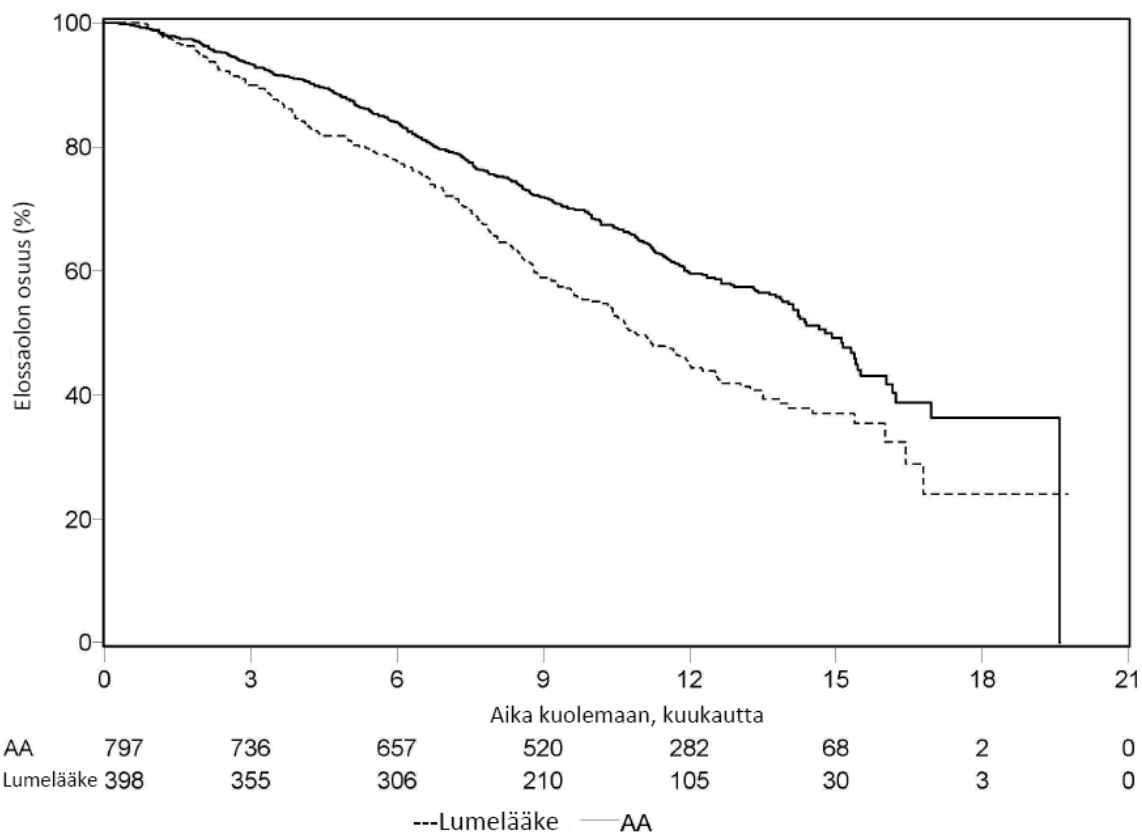
	Abirateroni	Lumelääke
Ensisijainen elossaoloajan analyysi	(N = 797)	(N = 398)
Kuolemantapauksia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Päivitetty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

^a p-arvo perustuu ECOG-toimintakykyluokituksen (0–1 tai 2), kipustatuksen (ei kipua tai kipua esiintyy), aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän (1 tai 2) ja sairauden etenemistyyppin (vain PSA tai radiologinen) mukaan ositetusta log-rank-testistä.

^b Riskisuhde perustuu ositettuun suhteelliseen riskimalliin. Riskisuhde < 1 osoittaa abirateronin paremmuuden.

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

Kuva 6: Kaplan-Meier-käyrät elossaoloajasta abirateronia tai lumelääkettä yhdistelmänä prednisolin tai prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, jotka saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA = abirateroni

Alaryhmien elossaoloanalyysi osoitti elossaolon olevan johdonmukaisesti suurempi abirateronilla (ks. kuva 7).

Kuva 7: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin: riskisuhde ja 95 %:n luottamusväli

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

0,5 0,75 1 1,5

AA:n eduksi ← → Lumelääkkeen eduksi

AA = abirateroni; BPI = suppea kipuarvio (Brief Pain Inventory); C.I. = luottamusväli; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakykyluokitus; HR = riskisuhde; NE = ei arvioitavissa

Kokonaiselossaoloajassa havaitun parannuksen lisäksi tutkimuksen kaikkien toissijaisten päätetapahtumien tulokset olivat abirateronilla paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestauskorjauksen jälkeen seuraavassa kuvatussti:

PSA-vasteen (määriteltiin ≥ 50 %:n pienenemisenä lähtötilanteen pitoisuudesta) saavuttaneiden potilaiden kokonaisosuus oli merkitsevästi suurempi abirateronia saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla, 38 % vs. 10 %, $p < 0,0001$.

Mediaaniaika PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateronihoitoa saaneilla potilailla 10,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 6,6 kuukautta (riskisuhde = 0,580; 95 %:n luottamusväli: 0,462, 0,728; $p < 0,0001$).

Radiologisen etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli abirateronihoitoa saaneilla potilailla 5,6 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,6 kuukautta (riskisuhde = 0,673; 95 %:n luottamusväli: 0,585, 0,776; $p < 0,0001$).

Kipu

Niiden potilaiden osuus, joiden kipu lievittyi, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi abirateroniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (44 % vs. 27 %, $p = 0,0002$). Kivun lievitykseen vasteen saanut määriteltiin potilaaksi, joka koki kivun lieventyneen vähintään 30 % lähtötilanteesta kivun pahinta voimakkuutta edellisten 24 tunnin aikana arvioivan BPI-SF-asteikon pisteiden perusteella ilman kipulääkkeiden käyttöä mittaavien pisteiden suurenemista kahtena peräkkäisenä, neljän viikon välein tehtävänä arviointikertana. Potilaan kivun lievittyminen analysoitiin vain, jos potilaan kipua arvioivat pisteet olivat lähtötilanteessa ≥ 4 ja lähtötilanteen jälkeen oli tehty vähintään yksi kipua arvioiva pisteytys (N = 512).

Kipu oli pahentunut pienemmällä osalla abirateronihoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna, kun hoitoa oli kestänyt 6 kuukautta (22 % vs. 28 %), 12 kuukautta (30 % vs. 38 %) ja 18 kuukautta (35 % vs. 46 %). Kivun paheneminen määriteltiin pisteiden suurenemisena ≥ 30 % lähtötilanteesta kivun pahinta voimakkuutta edellisten 24 tunnin aikana arvioivalla BPI-SF-asteikolla ilman kipulääkkeiden käyttöä mittaavien pisteiden pienenemistä kahtena peräkkäisenä arviointikertana, tai kipulääkkeiden käyttöä mittaavien pisteiden ≥ 30 %:n suurenemisena kahtena peräkkäisenä arviointikertana. Aika kivun pahenemiseen 25. persentiiliin kohdalla oli abirateroniryhmässä 7,4 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 4,7 kuukautta.

Luustoon liittyvät tapahtumat

Luustoon liittyviä tapahtumia esiintyi pienemmällä osalla abirateronihoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna, kun hoitoa oli kestänyt 6 kuukautta (18 % vs. 28 %), 12 kuukautta (30 % vs. 40 %) ja 18 kuukautta (35 % vs. 40 %). Aika ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan 25. persentiiliin kohdalla oli abirateroniryhmässä kaksinkertainen verrokkiryhmään verrattuna (9,9 kuukautta vs. 4,9 kuukautta). Luustoon liittyviksi tapahtumiksi määriteltiin patologiset murtumat, selkäydinkanavan kompressiot, luun palliativinen sädehoito tai luukirurgia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset abirateronin käytöstä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Abirateronin ja abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa on tutkittu abirateroniasetaatin antamisen jälkeen terveillä koehenkilöillä, pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla ei ollut syöpää, mutta joilla oli maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* nopeasti abirateroniksi, joka on androgeenibiosynteesin 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-arvon osalta ja enintään 17-kertaiseksi C_{max} -arvon osalta paastotilaan verrattuna, aterian rasvaisuuden mukaan. Kun huomioidaan aterian sisällön ja koostumuksen normaali vaihtelu, abirateronin ottaminen aterian yhteydessä saattaa johtaa altistuksen huomattavaan vaihteluun. Siksi abirateronia ei saa ottaa ruoan kanssa, vaan se on otettava vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen, eikä tablettien ottamisen jälkeen pidä syödä mitään vähintään yhteen tuntiin. Tabletit on nieltävä kokonaisena 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. Havaituista 15:stä metaboliitista kaksi päämetaboliittia, abirateronisulfaatti ja N-oksidiabirateronisulfaatti, vastaavat kumpikin noin 43 prosentista 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 poistuu ulosteen kautta ja noin 5 % virtsan kautta. 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, sekä terveillä verrokeilla. Systeeminen altistus abirateronille suun kautta annetun 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen suureni noin 11 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja noin 260 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa 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 ($n = 8$), sekä 8 terveellä verrokillä, joiden maksan toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, abirateronin AUC-arvo suureni noin 600 % ja vapaan lääkeaineen osuus 80 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilas sairastaa ennestään lievää maksan vajaatoimintaa.

Abirateroniasetaattihoitoa on harkittava tarkoin, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, ja hoidon hyödyt on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Abirateroniasetaattia ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Jos potilaalle kehittyä hoidon aikana maksatoksisuutta, hoidon keskeyttäminen ja annoksen säätäminen saattavat olla tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokineetiikkaa verrattiin stabiilia hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla ja kaltaistetuilla verrokkeilla, 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 veressä kiertävät testosteronipitoisuudet pienentyivät huomattavasti. Tämän seurauksena havaittiin lisääntymiselinten, lisämunuaisten, aivolisäkkeen ja rintarauhasen painon alenemista sekä elinten morfologisia ja/tai histopatologisia muutoksia. Kaikki muutokset olivat täysin tai osittain korjaantuvia. Lisääntymiselimissä ja androgeeneille herkissä elimissä todetut muutokset olivat yhdenmukaisia abirateronin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Kaikki hoitoon liittyneet hormonaaliset muutokset olivat korjautuneet tai niiden osoitettiin parhaillaan korjautuvan 4 viikon palautumisjakson jälkeen.

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

Rotilla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa abirateroniasetaatti vaikutti tiineyteen mm. alentamalla sikiöiden painoa ja heikentämällä niiden eloonjäämistä. Ulkoisissa sukuelimissä havaittiin muutoksia, mutta abirateroniasetaatti ei kuitenkaan ollut teratogeeninen.

Kaikki haittavaikutukset näissä rotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksissa liittyivät abirateronin farmakologiseen vaikutukseen.

Toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa todettuja lisääntymiselinten muutoksia lukuun ottamatta 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 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Rotilla tehdyssä 24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa abirateroniasetaatti lisäsi interstitiaalisolukasvainten ilmaantuvuutta kiveksissä. Löydöksen katsotaan liittyvän abirateronin farmakologiseen vaikutukseen ja olevan rotille spesifinen. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen naarasrotille.

Vaikuttava aine abirateroni on ympäristöriski vesistöille, etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Hypromelloosi (tyyppi 2910)
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti

Abiraterone medac 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Kalvopäällyste
Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)
Makrogolipoly(vinyylialkoholi)oksaskopolymeeri
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Abiraterone medac 250 mg tabletti
30 kuukautta

Abiraterone medac 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
3 vuotta.

6.4 Säilytys

Abiraterone medac 250 mg tabletti
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Abiraterone medac 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Abiraterone medac 250 mg tabletti
HDPE-purkki, 100 ml, jossa on polypropeeninen, kuivatusainetta sisältävä turvakorkki. Yksi purkki sisältää 120 tablettia. Yksi pakkaus sisältää yhden purkin.

Abiraterone medac 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
PVC/PVdC-alumiinilämpipainopakkaus rasiassa, joka sisältää 56 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Abiraterone medac 250 mg tabletti
Tämä lääkevalmiste saattaa vaikutusmekanisminsa perusteella vahingoittaa sikiötä. Siksi raskaana olevien tai mahdollisesti raskaana olevien naisten ei pidä käsitellä sitä ilman suojaimia, kuten suojakäsineitä.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

Tel.: +49 (0)4103 8006-0
Fax: +49 (0)4103 8006-100

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

250 mg: 42218
500 mg: 42219

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.06.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abiraterone medac 250 mg tabletter

Abiraterone medac 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 116,1 mg laktos (som monohydrat) och 5,8 mg natrium.

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg abirateronacetat.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 232,2 mg laktos (som monohydrat) och 11,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita till benvita, ovala, bikonvexa, odragerade tabletter (15 mm långa x 8 mm breda), som är märkta med "250" på en sida och är omärkta på andra sidan.

Filmdragerad tablett

Violetta, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter (19 mm långa x 11 mm breda) som är märkta med "500" på en sida och är omärkta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Abiraterone medac är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för:

- behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig 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 1000 mg dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat (se "Administreringsätt" nedan). Att ta tabletterna med mat ökar den systemiska exponeringen av abirateron (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Dosering av prednison eller prednisolon

Vid mHSPC används abirateron med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen. Vid mCRPC används abirateron 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 kronisk 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-mineralkortikoid toxicitet bör behandlingen avbrytas och lämpliga medicinska åtgärder vidtas. Behandling med abirateron bör inte återupptas förrän symtomen på toxicitet har gått tillbaks till grad 1 eller utgångsvärdet.

Om en daglig dos av antingen abirateron, 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 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 $20 \times$ 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 abirateronacetat på 1000 mg (se avsnitt 5.2). Det finns inga kliniska säkerhets- och effektdata gällande upprepade doser av abirateronacetat 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 avsnitt 4.2 och 5.2). Abirateron bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 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).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Abirateron är avsett för oralt bruk.

Tabletterna ska tas minst två timmar efter måltid och ingen mat får intas under minst en timme efter att tabletten tagits. Tabletterna ska sväljas hela 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 Class C (se avsnitt 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 (studie 3011 och 302) eller en ejektionsfraktion på < 50 %. I studie 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 NYHA klass II till IV hjärtsvikt (studie 3011 och 302) har inte fastställts (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Innan patienter med signifikant risk för kronisk 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 (viktökning, perifert ödem) samt andra tecken och symtom på 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 noggrant övervakas. Förnyad behandling får endast genomföras efter att leverfunktionstesterna 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 nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2). Abirateron bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 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 plus prednison/prednisolon administrerades till patienter med underliggande diabetes som fick pioglitazon eller repaglinid (se avsnitt 4.5). Blodsockret bör därför mätas frekvent 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 23,2 mg natrium per dos bestående av fyra tabletter om 250 mg och 23 mg natrium per dos bestående av två tabletter om 500 mg, motsvarande 1,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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 avsnitt 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 1000 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 av 1000 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 iakttagas 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.

Preventivmedel 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 avsnitt 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 % samt 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 biverkningar (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 orkiektomi, administrerades abirateron i en dos av 1000 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: Läkemedelsbiverkningar som identifierats vid kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

* Hjärtsvikt omfattar även kronisk 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 hormonkänsliga populationen (studie 3011). Hypertoni rapporterades hos 36,7 % av patienterna i den hormonkänsliga populationen (studie 3011) jämfört med 11,8 % och 20,2 % i studie 301 respektive 302. Hypokalemi observerades hos 20,4 % av patienterna i den hormonkänsliga 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 (studie 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 arytmier 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 för 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 i 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: Endokrin terapi, 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 17 α -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 androstenedion, genom 17 α -hydroxylering och klyvning av C17,20-bindningen. CYP17-hämning resulterar även i ökad produktion av mineralokortikoider i binjurarna (se avsnitt 4.4).

Androgenkänsliga prostatakarcinom svarar på behandling som minskar androgennivåerna. Androgendeprivationsterapier, t.ex. behandling med LHRH-analoger eller orkiektomi, 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 orkiektomi).

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 orkiektomi. 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 (studie 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 benskanning, (3) förekomst av mätbar visceral (lymfkörtelsjukdom undantaget) metastas. I gruppen som fick aktiv behandling administrerades abirateron med en dos på 1000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison 5 mg en gång dagligen i tillägg till ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), 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 orkiektomi. I den aktiva behandlingsarmen administrerades abirateron med en dos på 1000 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-funktionsstatus 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 placebogrupperna. 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 benskanning (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)

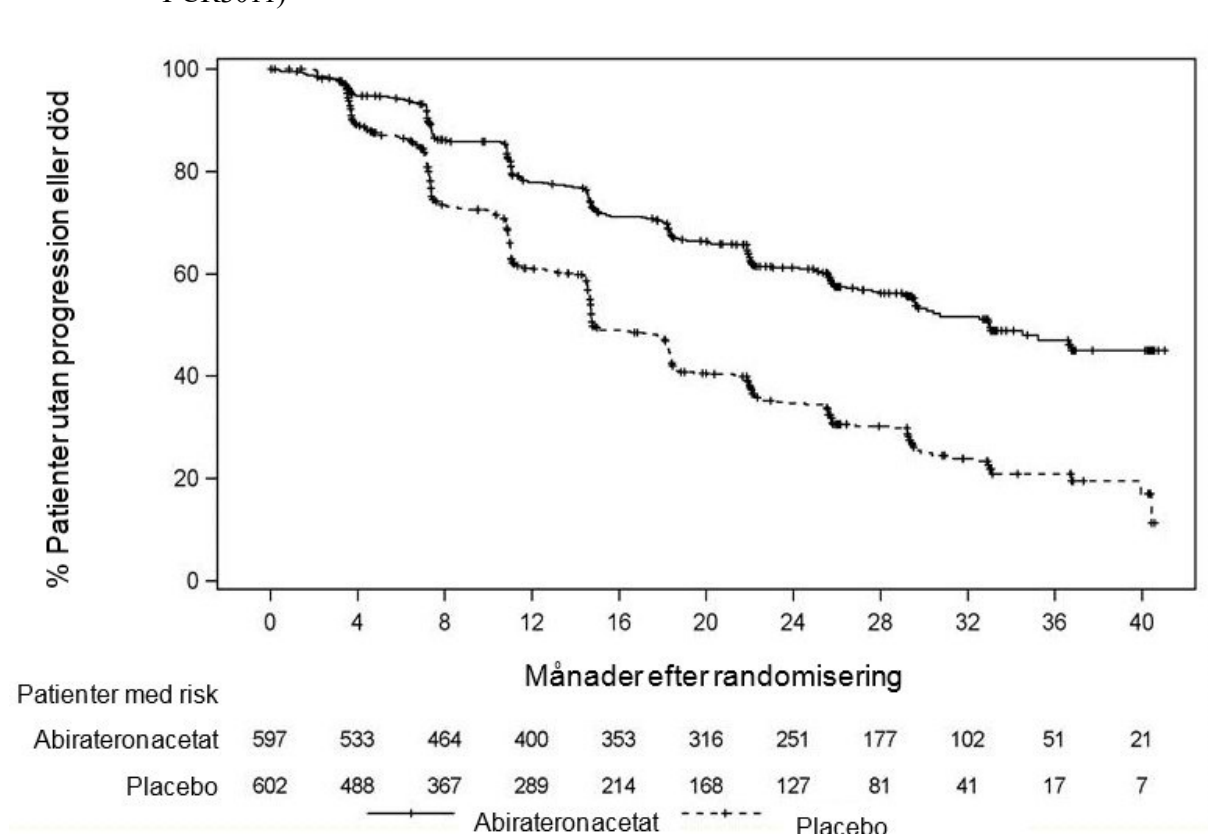
	AA-P	Placebo
Randomiserade patienter	597	602
Händelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurerad	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid till händelse (månader)		
Median	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
(95 % konfidensintervall)		
Intervall	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-värde ^a	< 0,0001	
Riskkvot	0,466 (0,394,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

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 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 % konfidensintervall [CI]: 0,56, 0,78; p < 0,0001), (se tabell 3 och figur 2).

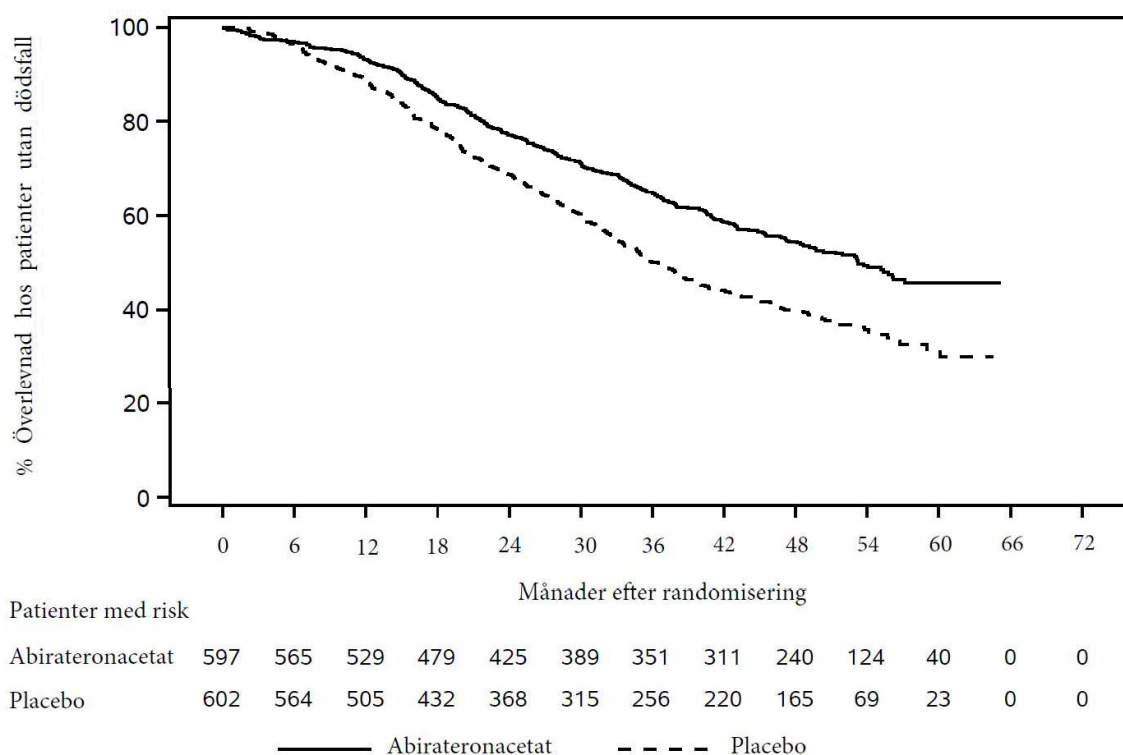
Tabell 3: Total överlevnad hos patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i studie PCR3011 (Intent-to-Treat-analys)

Total överlevnad	AA-P (N = 597)	Placebo (N = 602)
Dödsfall (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Genomsnittlig överlevnad (månader)	53,3	36,5
(95 % konfidensintervall)	(48,2, NE)	(33,5, 40,0)
Riskkvot (95 % konfidensintervall) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = kan ej bedömas. AA-P = patienter som fick abirateronacetat och prednison

¹ Riskkvoten baseras på en stratifierad proportionerlig riskmodell. Riskkvot < 1 är till fördel för AA-P.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva med total överlevnad; Intent-To-Treat-population (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 studieeffektåtgång enligt följande.

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 skelettmetastaser 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

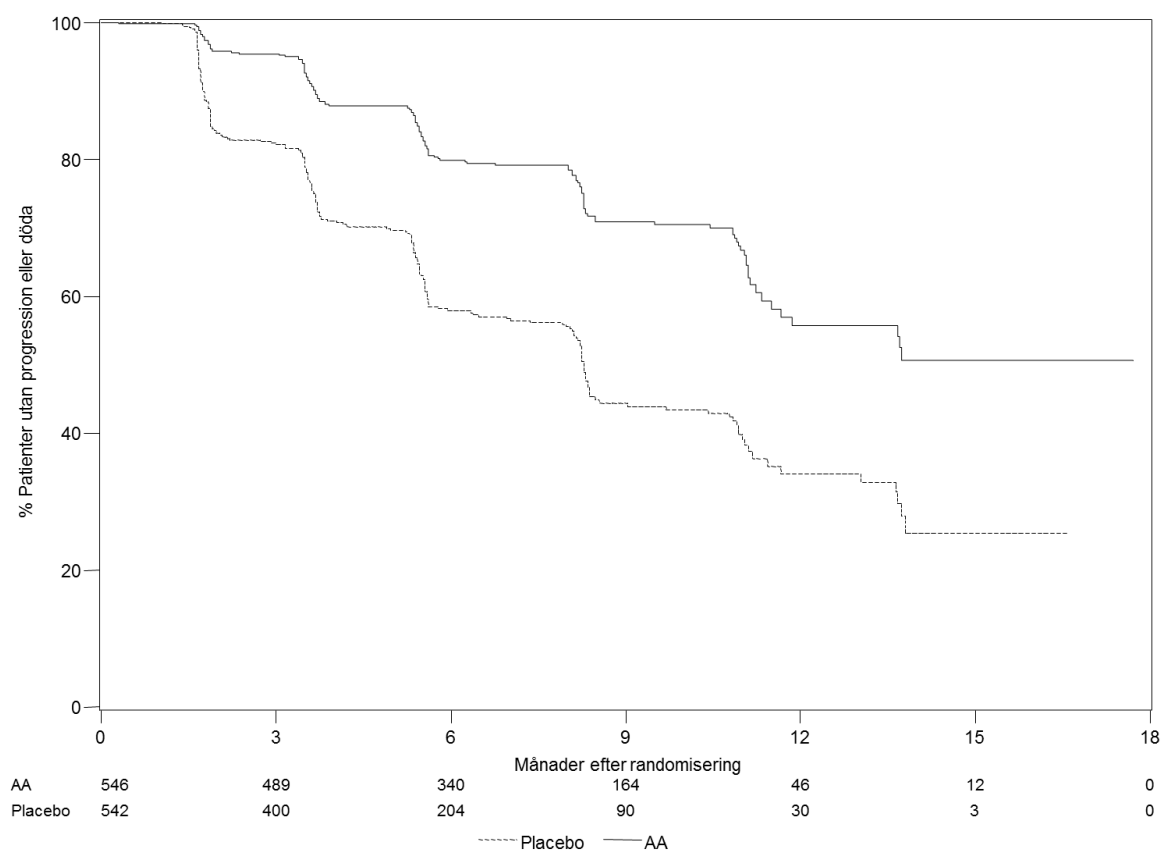
	Abirateron (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)		
Progression eller död	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i månader (95 % konfidensintervall)	Inte uppnådd (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-värde*	< 0,0001	
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= kan ej bedömas

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

** Riskkvot < 1 är till fördel för abirateron

Figur 3: Kaplan Meier kurvor med 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 interimsanalysen av total överlevnad (Overall Survival, OS). Prövarens radiografiska bedömning av rPFS som utfördes som en uppföljande känslighetsanalys presenteras i tabell 5 och figur 4.

Sexhundrasju (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.

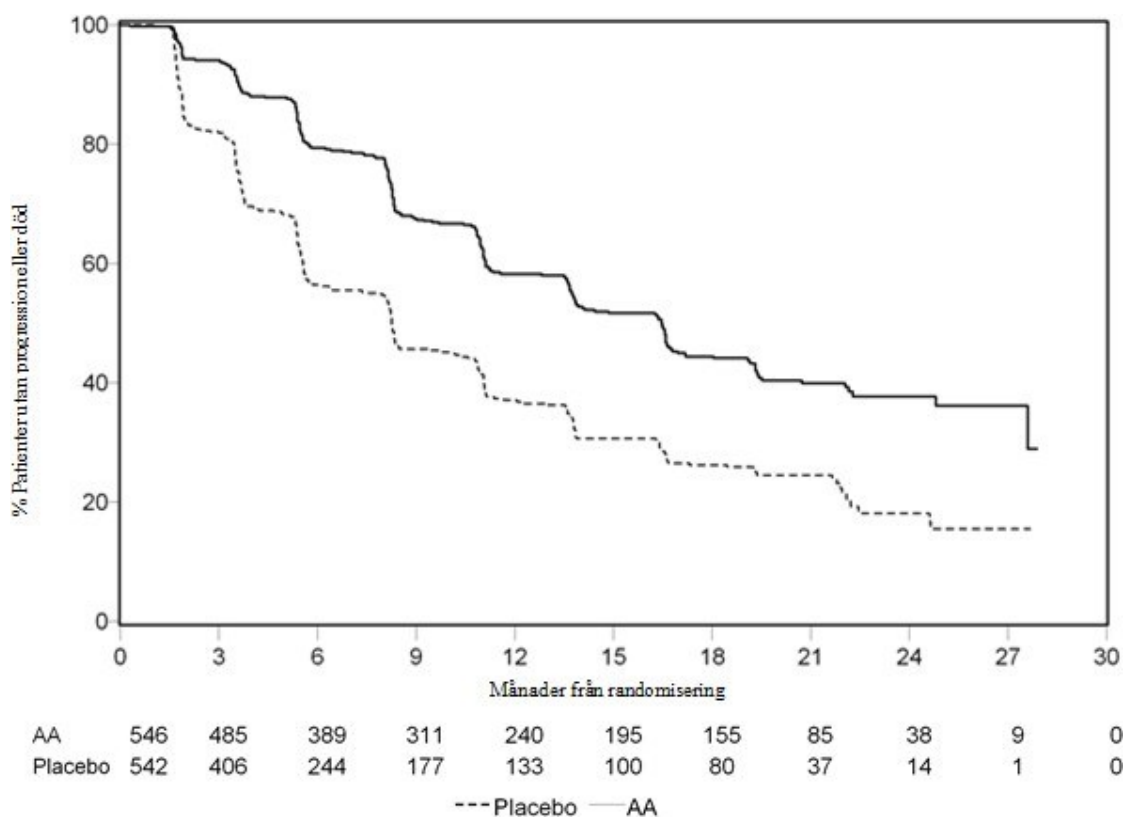
Tabell 5: Studie 302: Radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade antingen med abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi (vid en andra interimanalys av total överlevnad enligt prövarens bedömning)

	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 % konfidensintervall)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
<i>p</i> -värde*	< 0,0001	
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)	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 %-ig reducering 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 4). 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 abirateron-behandlade 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

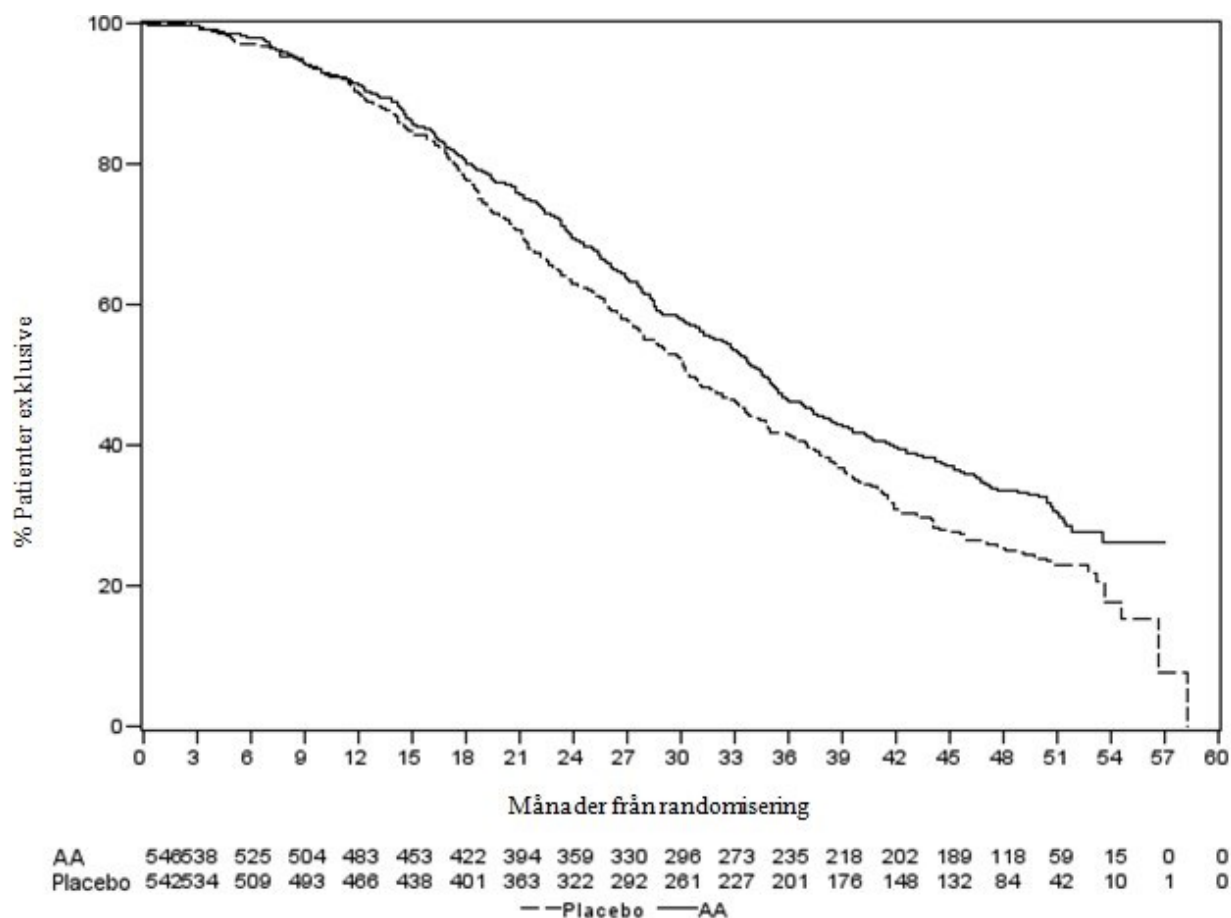
	Abirateron (N=546)	Placebo (N=542)
Interim överlevnadsanalys		
Döda (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Median överlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	Inte uppnådd (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p -värde*		0,0097
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)		0,752 (0,606; 0,934)
Slutlig överlevnadsanalys		
Döda	354 (65 %)	387 (71 %)
Median överlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p -värde*		0,0033
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)		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.

** Riskkvot < 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 placebo behandling 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 abirateron-behandling (Riskkvot = 0,488). Andelen patienter med ett bekräftat PSA-svar var större i abirateron-gruppen än i placebogruppen (62 % mot 24 %, $p < 0,0001$). Hos patienter med mätbar mjukvävnadssjukdom sågs ett signifikant ökat antal fullständiga och partiella tumörsvar med abirateron-behandling.

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 var 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 abirateron-behandling:

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 abirateron-gruppen och 16 % i placebogruppern ($p < 0,0001$).

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 abirateron-gruppen och 18,4 månader i placebogruppern.

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 abirateron-gruppen och 8,3 månader i placebogruppern.

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 %-ig 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 total överlevnaden 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

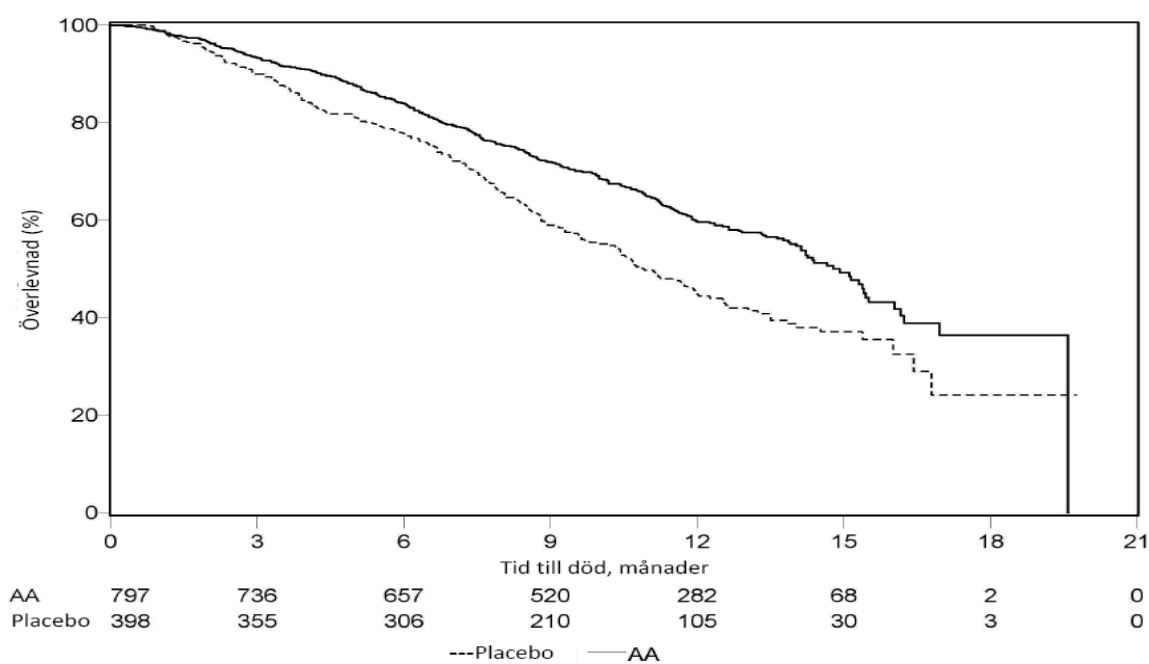
	Abirateron	Placebo
Primär överlevnadsanalys	(N=797)	(N=398)
Dödsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianöverlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	14,8 (14,1; 15,4)	11,9 (10,2; 12,0)
<i>p</i> -värde ^a	< 0,0001	
Riskkvot (95 % konfidensintervall) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uppdaterad överlevnadsanalys		
Dödsfall (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medianöverlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Riskkvot (95 % konfidensintervall) ^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 Riskkvot erhöles från en stratifierad proportionell riskmodell. Riskkvot < 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).

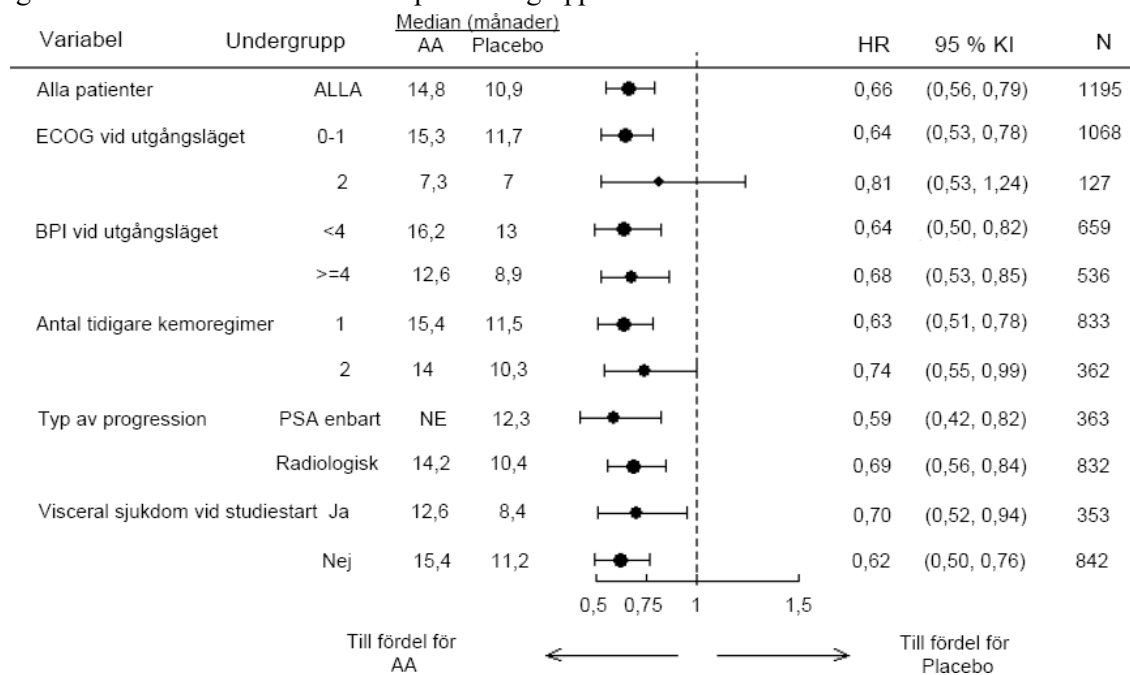
Figur 6: Kaplan-Meier-överlevnadskurvor för patienter behandlade med antingen abirateron eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller föregående orkidektomi



AA=abirateron

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

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



AA=abirateron, BPI=Brief Pain Inventory, C.I.=konfidensintervall, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, HR=riskkvot, NE=kan ej bedömas

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

Patienter som erhöill abirateron visade en signifikant högre svarskvot för totalt PSA (definierad som en $\geq 50\%$ minskning från utgångsläget), jämfört med patienter som erhöill 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 erhöill placebo (HR= $0,673$; 95% CI: [$0,585$; $0,776$], $p < 0,0001$).

Smärta

Andelen patienter med smärtlindring var statistiskt signifikant högre i abirateron gruppen 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 $\geq 30\%$ 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 $\geq 30\%$ 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 abirateron-gruppen, jämfört med $4,7$ månader i placebogruppen.

Skelettrelaterade händelser

En lägre andel av patienterna i abirateron-gruppen 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 abirateron-gruppen var dubbelt så lång som för kontrollgruppen med 9,9 månader jämfört med 4,9 månader. En skelettrelaterad händelse definierades som en patologisk fraktur, ryggmärgskompression, palliativ skelettstrålning eller skelettkirurgi.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för abirateron för alla grupper av den pediatrika populationen inom avancerad prostatacancer. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

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 abirateronkoncentration 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 två timmar efter måltid. Ingen mat får intas i minst en timme efter intag av abirateron. Tabletterna ska sväljas hela 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, vilket 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, abirateronsulfat 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 1000 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 1000 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 nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 4.4). Abirateronacetat bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 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 avsnitt 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 1000 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 återhämtningsperiod.

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 fertilitet- 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-månaders studie 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 råttospecifikt. 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

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Hypromellos (typ 2910)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat

Abiraterone medac 500 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Makrogol poly(vinylalkohol) ympsampolymer
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Abiraterone medac 250 mg tabletter
30 månader

Abiraterone medac 500 mg filmdragerade tabletter
3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Abiraterone medac 250 mg tabletter
Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Abiraterone medac 500 mg filmdragerade tabletter
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och inne håll

Abiraterone medac 250 mg tabletter
100 ml HDPE-burk med barnskyddande lock av polypropen (PP) med integrerat torkmedel. Varje burk innehåller 120 tabletter. Varje förpackning innehåller en burk.

Abiraterone medac 500 mg filmdragerade tabletter
PVC/PVdC-aluminiumblister som är förpackade i kartonger som innehåller 56 eller 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Abiraterone medac 250 mg tabletter
Baserat på verkningsmekanismen kan detta läkemedel skada ett foster i utveckling, därför ska kvinnor som är gravida eller som kan vara gravida inte hantera det utan skydd, t.ex. handskar.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland
Tel.: +49 (0) 4103 8006-0
Fax: +49 (0) 4103 8006-100

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 42218
500 mg: 42219

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.06.2023