

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Glenmark 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg abirateroniasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 241 mg laktoosia ja 12 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Soikea violetti kalvopäällysteinen tabletti, noin 19 mm pitkä ja 11 mm leveä, toisella puolella merkintä "A7TN" ja toisella puolella "500".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Abiraterone Glenmark on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa:

- äskettäin diagnosoidun korkean riskin etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän (mHSPC) hoitoon aikuisille miehille yhdistelmänä androgeenideprivaatiohoidon (ADT) kanssa (ks. kohta 5.1)
- etäpesäkkeisen kastroatioresistentin eturauhassyövän (mCRPC) hoitoon aikuisille miehille, joiden tauti on oireeton tai oireet ovat lieviä androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoito ei ole vielä kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1)
- etäpesäkkeisen kastroatioresistentin eturauhassyövän (mCRPC) 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 1000 mg (kaksi 500 mg:n tablettia) vuorokaudessa kerta-annoksena, jota ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. jäljempänä "Antotapa"). Tablettien ottaminen ruoan kanssa lisää systeemistä altistusta abirateronille (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

##### *Prednisonin tai prednisolonin annostus*

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

Abiraterone Glenmark -tabletteja käytetään etäpesäkkeisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoitoon 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 kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain (ks. kohta 4.4).

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

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

Jos päivittäinen Abiraterone Glenmark -annos, prednisoni tai prednisoloni jää ottamatta, hoitoa jatketaan seuraavana päivänä ottamalla tavanomainen vuorokausiannos.

#### *Maksatoksisuus*

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

Jos potilaalle kehittyä vaikea-asteista maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden) hoidon missä tahansa vaiheessa, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen tällä valmistella.

#### *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 1000 mg:n kerta-annos suun kautta (ks. kohta 5.2). Toistuvien abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C). Annoksen säätämistä ei voida ennakoita. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, Abiraterone Glenmark -hoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abiraterone Glenmark -hoitoa 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 Abiraterone Glenmark -valmistetta pediatristen potilaiden hoitoon.

## Antotapa

Abiraterone Glenmark otetaan suun kautta.

Tabletit on otettava kerta-annoksena kerran päivässä tyhjän mahaan. Abiraterone Glenmark on otettava vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Ruokaa ei saa syödä vähintään tuntiin Abiraterone Glenmarkin -tablettien ottamisen jälkeen. Abiraterone Glenmark -tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Mineralokortikoidiylijäämästä aiheutuva korkea verenpaine, hypokalemia, nesteen kertyminen elimistöön ja sydämen vajaatoiminta

Abiraterone Glenmark voi aiheuttaa korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön (ks. kohta 4.8.) CYP17-entsyymin toiminnan estymisestä aiheutuvan mineralokortikoidipitoisuuden suurenemisen seurauksena (ks. kohta 5.1). Kortikosteroidin samanaikainen anto estää 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, äskettäinen sydäninfarkti, kammiooperäisiä rytmihäiriöitä tai vaikea munuaisten vajaatoiminta) saattavat pahentaa potilaan perussairautta.

Abiraterone Glenmark -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilas on aiemmin sairastanut sydän- ja verisuonitautia. Vaiheen 3 abirateroniasetaatilla tehtyihin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa, joilla oli kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä osoitti sydäninfarkti tai tromboottinen valtimotapahtuma edellisten kuuden kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai epästabili angina pectoris tai New York Heart Association (NYHA) -luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai sydämen ektiofraktio < 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 ektiofraktio (LVEF) on < 50 % tai jotka sairastavat NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoimintaa, ei varmistettu (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

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

vaatimusten mukaisesti, asianmukainen hoito on aloitettava ja tämän hoidon lopettamista on harkittava, jos sydämen toiminta heikkenee kliinisesti merkityksellisesti (ks. kohta 4.2).

#### Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

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

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

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

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

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

#### Kortikosteroidihoidon lopettaminen ja hoito stressitilanteissa

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

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

#### Luuntiheys

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

#### Aiempi ketokonatsolin käyttö

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

#### Hyperglykemia

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

#### Hypoglykemia

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

#### Käyttö solunsalpaajien kanssa

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

#### Mahdolliset riskit

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

#### Vaikutukset luustolihasiin

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

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

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

#### Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 24 mg natriumia kahden 500 mg kalvopäällysteisen tabletin annoksessa, joka vastaa 1 % WHO:n suosittelemasta 2 g päivittäisestä natriumin enimmäissaannista aikuiselle.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Ruoan vaikutus abirateroniin

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

#### Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

##### *Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset abirateronialtistukseen*

Kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveet koehenkilöt saivat ensin vahvaa CYP3A4:n indusioijaa rifampisiinia 600 mg/vrk 6 vuorokauden ajan ja sen jälkeen 1000 mg abirateroniasetaattia kerta-annoksena, plasman abirateronin AUC<sub>∞</sub>-arvon keskiarvo pieneni 55 prosenttia.

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

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

#### *Mahdolliset vaikutukset altistukseen muille lääkevalmisteille*

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

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

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

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

#### *QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö*

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

#### *Spironolaktonin samanaikainen käyttö*

Spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuksia. Spironolaktonin ja Abiraterone Glenmark -valmisteen 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 tietoja eikä Abiraterone Glenmark -valmiste ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

### Ehkäisy miehille ja naisille

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

### Raskaus

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

### Imetys

Abiraterone Glenmark ei ole tarkoitettu naisille.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuustietojen yhteenveto

Vaiheen 3 abirateroniasetaatilla tehtyjen tutkimusten yhdistetyssä haittavaikutusanalysissä todettiin, että  $\geq 10$  %:lla potilaista havaittuja haittavaikutuksia olivat raajojen turvotus, hypokalemia, korkea verenpaine, virtsatieinfektio sekä suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus.

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

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

### Haittavaikutustaulukko

Tutkimuksissa pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastaville potilaille, jotka käyttivät LHRH-analogia tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, annettiin abirateroniasetaattia 1000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistelmänä pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (joko 5 mg tai 10 mg vuorokaudessa käyttöaiheesta riippuen) kanssa.

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



Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: Kliinisissä lääke tutkimuksissa ja valmiste en markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset**

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

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

\*\* Luunmurtumat sisältävät osteoporoosin ja kaikki murtumat paitsi patologiset murtumat

<sup>a</sup>Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä spontaaniraportoinnissa

<sup>b</sup> Suurentunut ALAT-arvo ja/tai suurentunut ASAT-arvo sisältää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon ja maksan toiminnan poikkeavuudet.

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

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



potilasjoukossa 20,4 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 19,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 14,9 %:iin potilaista tutkimuksessa 302.

Haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat suuremmat potilaiden alaryhmässä, jossa ECOG-suorituskykypisteet olivat lähtötilanteessa 2, samoin kuin iäkkäillä potilailla ( $\geq 75$ -vuotiailla).

### Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

#### *Kardiovaskulaariset vaikutukset*

Kolmeen vaiheen 3 tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä oli osoittanut sydäninfarkti, tai valtimon tromboottinen tapahtuma kuuden edellisen kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris tai NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai jos sydämen ejektiofraktioksi oli mitattu  $< 50$  %. Kaikki tutkimuksiin mukaan otetut (sekä vaikuttavaa hoitoa että lumehoitoa saaneet potilaat) saivat samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoitoa, pääasiassa LHRH-analogeilla, mihin on liittynyt diabetesta, sydäninfarkti, aivoverenkiertohäiriöitä ja sydänperäisiä äkkikuolemia.

Abirateroniasetaattihoitoa tai lumelääkettä saaneille potilaille ilmaantui vaiheen 3 tutkimuksissa sydämeen ja verisuonistoon liittyviä haittavaikutuksia seuraavasti: eteisvärinä 2,6 % vs 2,0 %, takykardia 1,9 % vs 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs 0,8 %, sydämen vajaatoiminta 0,7 % vs 0,2 % ja sydämen rytmihäiriöt 0,7 % vs 0,5 %.

#### *Maksatoksisuus*

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

Maksatoksisuuden riskiä pienennettiin kliinisissä tutkimuksissa siten, että potilasta ei otettu mukaan tutkimukseen, jos hän tutkimuksen alkaessa sairasti hepatiittia tai hänellä oli merkittäviä poikkeavuuksia maksan toimintakokeiden tuloksissa. Tutkimukseen 3011 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli lähtötilanteessa ALAT- ja ASAT-arvo  $> 2,5$ -kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden,

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Abirateroniasetaatin yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

Androgeeneille herkkä eturauhassyöpä reagoi androgeenipitoisuutta pienentävään hoitoon. Androgeenideprivaatiohoito, kuten LHRH-analogihoito tai kivesten poisto, vähentävät androgeenien

muodostumista kiveksissä, mutta eivät vaikuta androgeenien muodostumiseen lisämunuaisissa tai kasvaimessa. Abiraterone Glenmark -hoito yhdessä LHRH-analogihoidon (tai kivesten poistoleikkauksen) kanssa pienentää seerumin testosteronipitoisuuden havaitsemisrajan alapuolelle (kaupallisilla määritysmenetelmillä).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Teho varmistettiin kolmessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 3011, 302 ja 301) potilailla, jotka sairastivat etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää tai etäpesäkkeistä kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää. Tutkimuksessa 3011 mukana olleet potilaat olivat saaneet etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän diagnoosin äskettäin (enintään 3 kuukautta ennen satunnaistamista) ja heillä oli korkean riskin ennustetekijöitä. Korkean riskin ennusteeksi määriteltiin, että potilaalla oli vähintään kaksi seuraavista kolmesta riskitekijästä: 1) Gleason-pisteet  $\geq 8$ ; 2) luuston kuvauksessa todettu kolme tai sitä useampia leesioita; 3) mitattavissa oleva viskeraalinen (imusolmukkeita lukuun ottamatta) etäpesäke. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateroniasetaattia 1000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kerran päivässä annettavaan pieneen prednisoniannokseen (5 mg), joiden lisäksi annettiin tavanomainen androgeenideprivaatiohoito (LHRH:n agonisti tai kivesten poistoleikkaus). Vertailuryhmän potilaat saivat androgeenideprivaatiohoitoa ja lumehoitoa sekä abirateroniasetaatti- että prednisonihoidon sijaan. Tutkimuksessa 302 mukana olleet potilaat eivät olleet saaneet aiemmin dosetakselia, kun taas tutkimuksessa 301 mukana olleet potilaat olivat aiemmin saaneet dosetakselia. Potilaat saivat LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateroniasetaattia 1000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kaksi kertaa päivässä annettavaan pieneen 5 mg:n prednisoni- tai prednisoloniannokseen. Verrokipotilaat saivat lumelääkettä ja pienen 5 mg:n prednisoni- tai prednisoloniannoksen kaksi kertaa päivässä.

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

Spironolaktonia ei saanut käyttää missään näistä tutkimuksista, koska spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja voi 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. Abirateroniasetaattihoitoa saaneiden potilaiden lukumäärä etnisen taustan mukaan ryhmiteltynä oli valkoihoisia 832 (69,4 %), aasialaisia 246 (20,5 %), tummaihoisia tai afroamerikkalaisia 25 (2,1 %), muita 80 (6,7 %), ei tiedossa / ei raportoitu 13 (1,1 %) ja Amerikan intiaaneja tai Alaskan alkuperäiskansojen väestöä 3 (0,3 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykypisteet olivat 97 %:lla potilaista 0 tai 1. Potilaita, joilla tiedettiin olevan etäpesäkkeitä aivoissa, huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, merkittävä sydänsairaus tai NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaita, joiden etäpesäkkeistä eturauhassyöpää oli aiemmin hoidettu läikehoidolla, sädehoidolla tai leikkauksella, ei otettu mukaan tutkimukseen, lukuun ottamatta potilaita, jotka olivat saaneet enintään 3 kuukauden ajan androgeenideprivaatiohoitoa tai 1 hoitojakson palliativista sädehoitoa tai joille oli tehty leikkaus

etäpesäkkeisen sairauden aiheuttamien oireiden hoitamiseksi. Ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Kipua kuvaavien Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) -pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 2,0 sekä aktiivista hoitoa että lumehoitoa saaneessa ryhmässä. Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hyötyä arvioitiin myös mittaamalla aikaa luustoon liittyviin tapahtumiin, aikaa seuraavaan eturauhassyöpähoitoon, aikaa solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa kivun pahenemiseen ja aikaa PSA-arvon etenemiseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, potilas vetäytyi tutkimuksesta, ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai potilas kuoli.

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

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

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

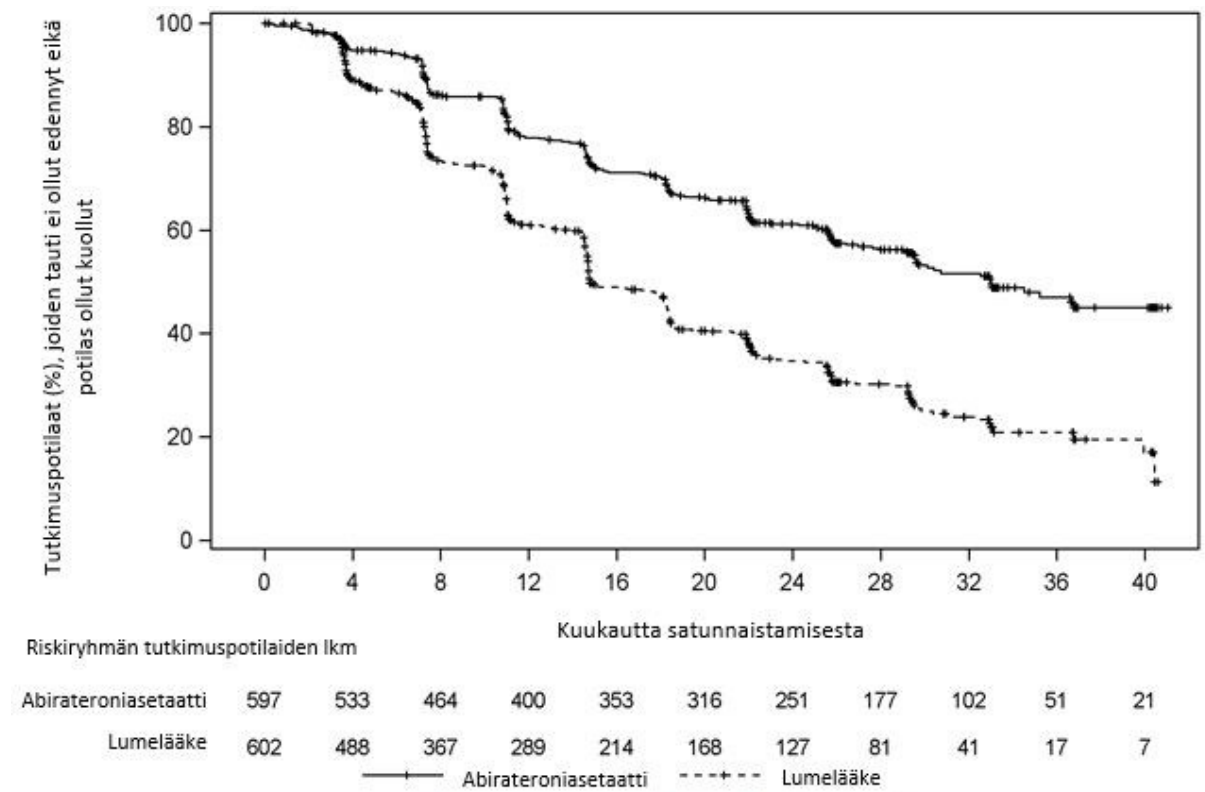
	AA-P	Lumelääke
Satunnaistettuja tutkimuspotilaita	597	602
Tapahtumia	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Sensuroituja	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Aika tapahtumaan (kuukautta)		
Mediaani (95 %:n CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Vaihteluväli	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-arvo <sup>a</sup>	< 0,0001	
Riskisuhde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

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

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

<sup>b</sup> Riskisuhde perustuu ositettuun suhteellisen riskin malliin. Riskisuhde < 1 suosii AA-P-ryhmää.

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



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

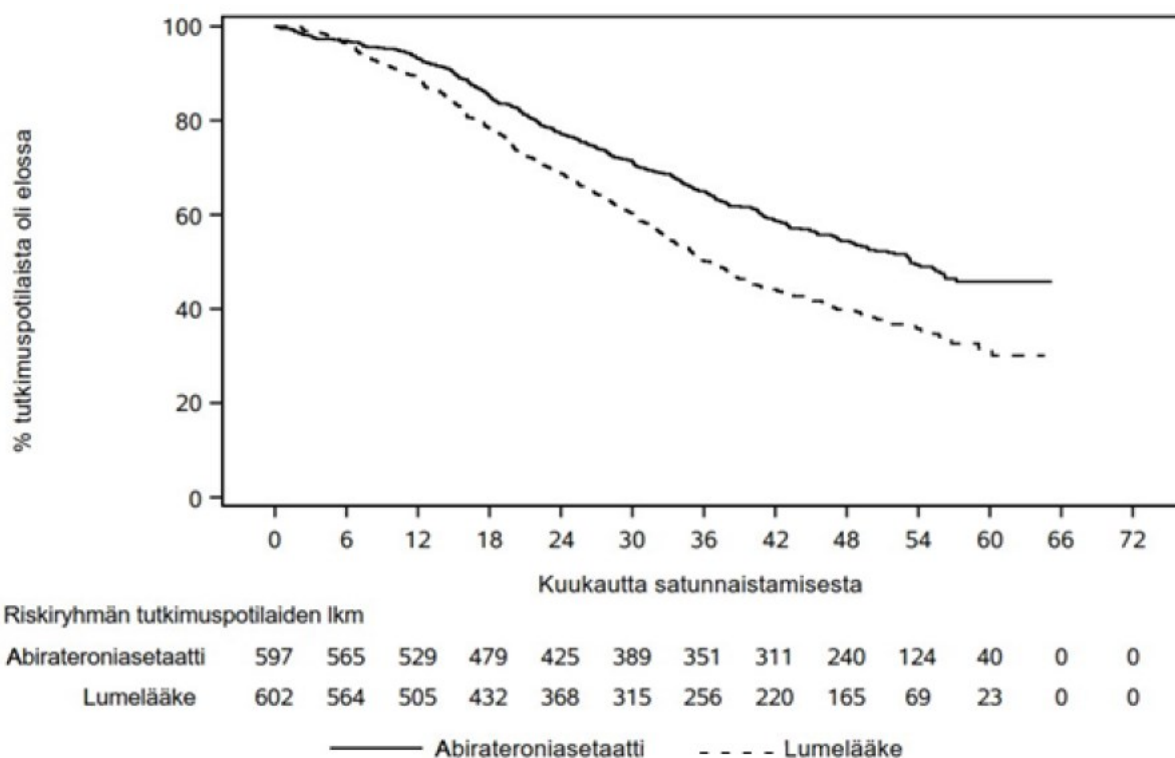
**Taulukko 3: Joko abirateroniasetaattia tai lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika; hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)**

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

NE = ei arvioitavissa

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

**Kuva 2: Kaplan-Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta; tutkimuksen PCR3011 analyysin hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko**



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

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

#### *Tutkimus 302 (solunsalpaajilla aiemmin hoitamattomat potilaat)*

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

Tutkimukseen 302 (n = 1088) mukaan otettujen abirateroniasetaattia yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta ja lumelääkettä yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 70 vuotta. Abirateroniasetaattia saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 520 valkoihoista (95,4 %), 15 mustaihoista (2,8 %), 4 aasialaista (0,7 %) ja 6 muita (1,1 %). 76 % kummankin hoitoryhmän potilaista oli saanut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykypisteet 0, ja 24 % potilaista oli saanut ECOG-suorituskykypisteet 1. Viidelläkymmenellä prosentilla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan luustossa. Lisäksi 31 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä luustossa ja

pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa ja 19 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä. Muita tehon ensisijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Hoidon hyötyä potilaalle arvioitiin muiden ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi mittaamalla aikaa opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon, aikaa sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa ECOG-suorituskykyasteiden huononemiseen  $\geq 1$  pistettä ja aikaa taudin etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella, mikä perustui Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) -kriteereihin. Tutkimushoito lopetettiin, kun todettiin taudin kiistaton kliininen eteneminen. Hoito voitiin lopettaa myös silloin, kun taudin radiologinen eteneminen tutkijan arvion perusteella varmistui.

Radiologista tautivapaata elossaoloaika (rPFS) arvioitiin PCWG2-kriteerien (luustumuutokset) ja modifioitujen RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pehmytkudosmuutokset) mukaisella sekvenssikuvauksella. Radiologista tautivapaata elossaoloaika analysoitiin arvioimalla taudin radiologista etenemistä keskitetysti. Radiologisen tautivapaan elossaoloajan suunniteltuna analysointiajankohtana todettiin 401 tapahtumaa, jolloin 150 (28 %) abirateroniasetaattia saaneella potilaalla ja 251 (46 %) lumehoitoa saaneella potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut. Radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa todettiin merkittävä ero hoitoryhmien välillä (ks. taulukko 4 ja kuva 3).

**Taulukko 4: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroniasetaattia tai lumelääkehoitoa prednisolin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogeja tai heille oli aiemmin tehty orkiektomia**

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

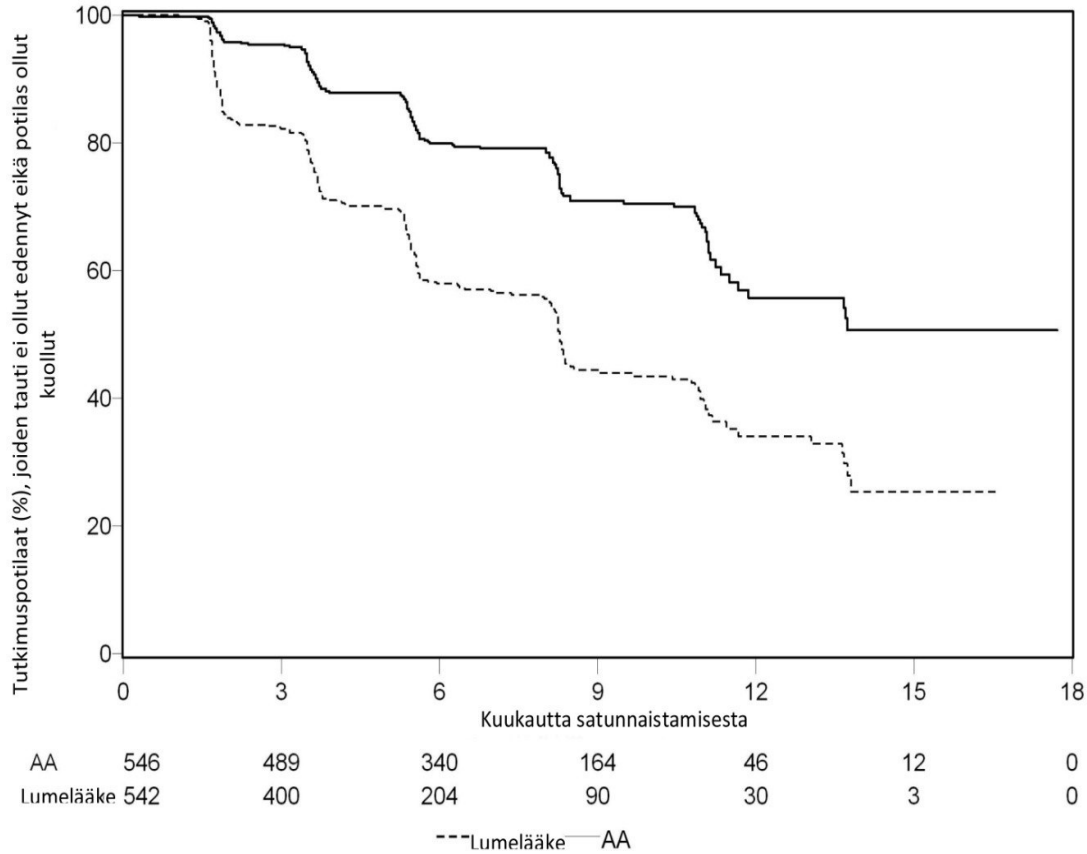
NE = Ei arvioitu

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

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



**Kuva 3: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta joko abirateroniasetaattia tai lumelääkettä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogeja tai heille oli aiemmin tehty orkiektomia**



AA= abirateroniasetaatti

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

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

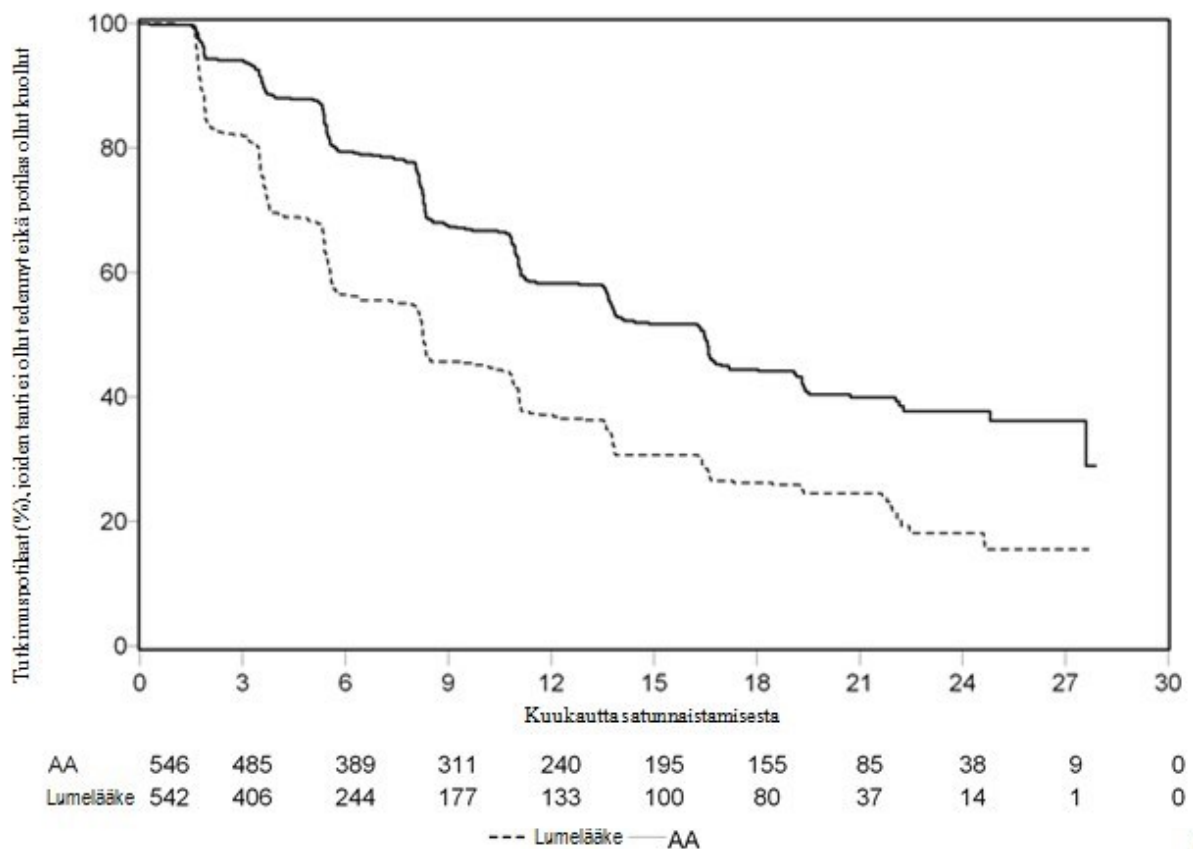
**Taulukko 5: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroniasetaattia tai lumelääkettä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogeja tai heille oli aiemmin tehty orkiektomia (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)**

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

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

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

**Kuva 4: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta abirateroniasetaattia tai lumelääkettä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogeja tai heille oli aiemmin tehty orkiektomia (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)**



AA= abirateroniasetaatti

Suunniteltu välianalyysi kokonaiselossaolosta tehtiin, kun oli todettu 333 kuolemaa. Tutkimuksen sokkoutus purettiin havaitun kliinisen hyödyn laajuuden perusteella, ja lumehoitoryhmän potilaille

annettiin mahdollisuus saada abirateroniasetaattia. Kokonaiselossaolo oli pidempi abirateroniasetaattihoidolla kuin lumelääkkeellä, ja kuolemanriski oli 25 % pienempi (HR = 0,752; 95 %:n CI: [0,606, 0,934], p = 0,0097), mutta kokonaiselossaolon tulokset eivät olleet valmiit eikä väliallyysissa saavutettu tilastollisen merkitsevyyden suhteen etukäteen määriteltyä keskeyttämisrajaa (ks. taulukko 6). Elossaolon seuranta jatketaan tämän väliallyysin jälkeen.

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

**Taulukko 6: Tutkimus 302: Abirateroniasetaattia tai lumelääkettä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogeja tai heille oli aiemmin tehty orkiektomia**

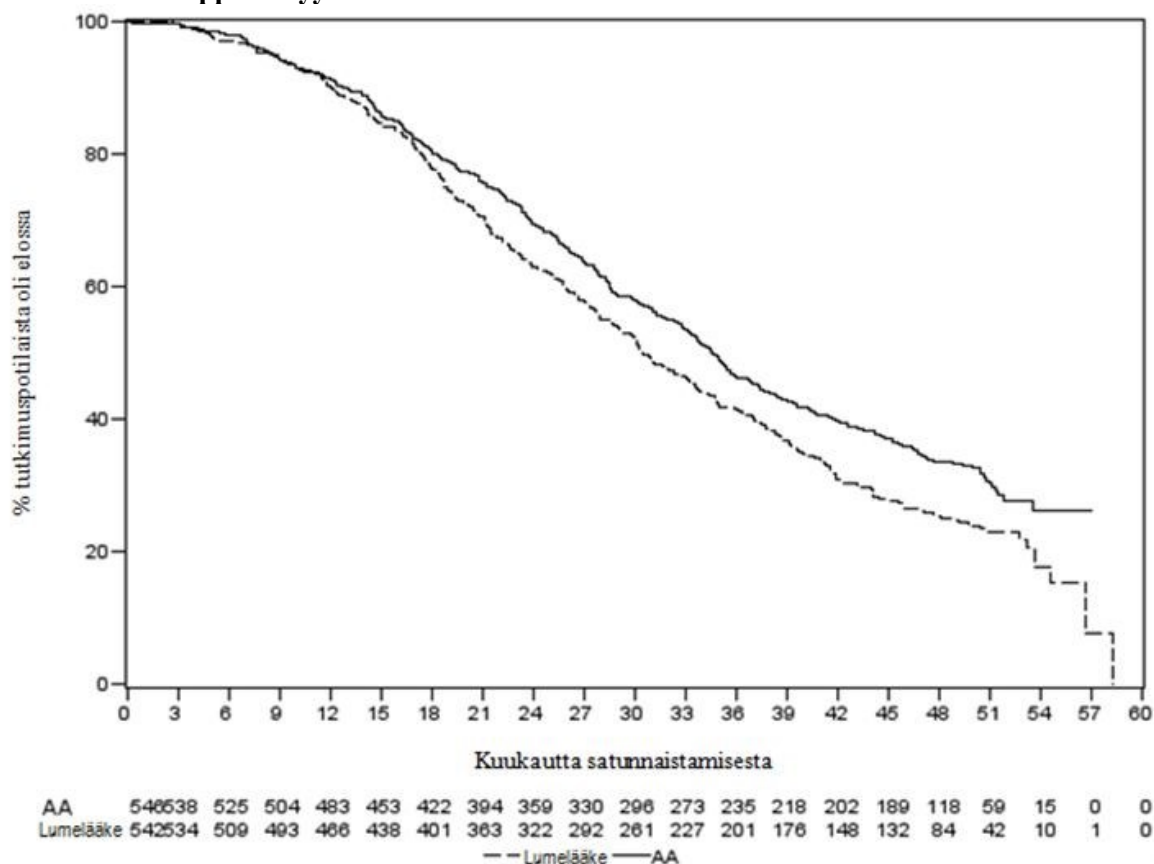
	<b>Abirateroniasetaatti (N = 546)</b>	<b>Lumelääke (N = 542)</b>
<b>Elossaolon väliallyysi</b>		
Kuolemantapauksia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta)	Ei saavutettu	27,2
(95 %:n CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-arvo*	0,0097	
Riskisuhde (HR)** (95 %:n CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Elossaolon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

NE = Ei arvioitu

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

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

**Kuva 5: Kaplan–Meier-elossaolokäyrät abirateroniasetaatti- tai lumelääke hoitoa prednisolin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty orkiektomia, loppuanalyysi**



AA= abirateroniasetaatti

Kokonaiselossaoloajassa ja rPFS:ssä havaitun paranemisen lisäksi kaikki toissijaiset päätemuuttujat olivat abirateroniasetaattia saaneilla lumelääkehoitoa paremmat seuraavasti:

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

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

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

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

Tutkimuksen seuraavat päätetapahtumat osoittivat abirateroniasetaatin tilastollisesti merkitsevän paremmuuden:

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

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

Aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen: Abirateroniasetaattihoito pienensi FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemisen riskiä 22 % lumelääkkeeseen verrattuna (p = 0,0028). Mediaani aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen oli abirateroniasetaattiryhmässä 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 dosetakselihoitoon aikana ei edellytetty, koska tästä solunsalpaajasta aiheutuva toksisuus olisi saattanut johtaa hoidon lopettamiseen. Potilaat jatkoivat tutkimushoitoa, kunnes PSA-pitoisuuden perusteella havaittiin taudin etenevän (varmistettiin 25 %:n suureneminen potilaan lähtötilanteen pitoisuuteen/pienimpään pitoisuuteen nähden) ja samalla todetaan tutkimussuunnitelmassa määritelty taudin radiologinen eteneminen, oireiden eteneminen tai kliininen eteneminen. Ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon aiemmin saaneita potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiseelossaoloaika.

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

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

**Taulukko 7: Abirateroniasetaattia tai lumelääkettä prednisolin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden kokonaiselossaolo, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogeja tai heille oli aiemmin tehty orkiektomia**

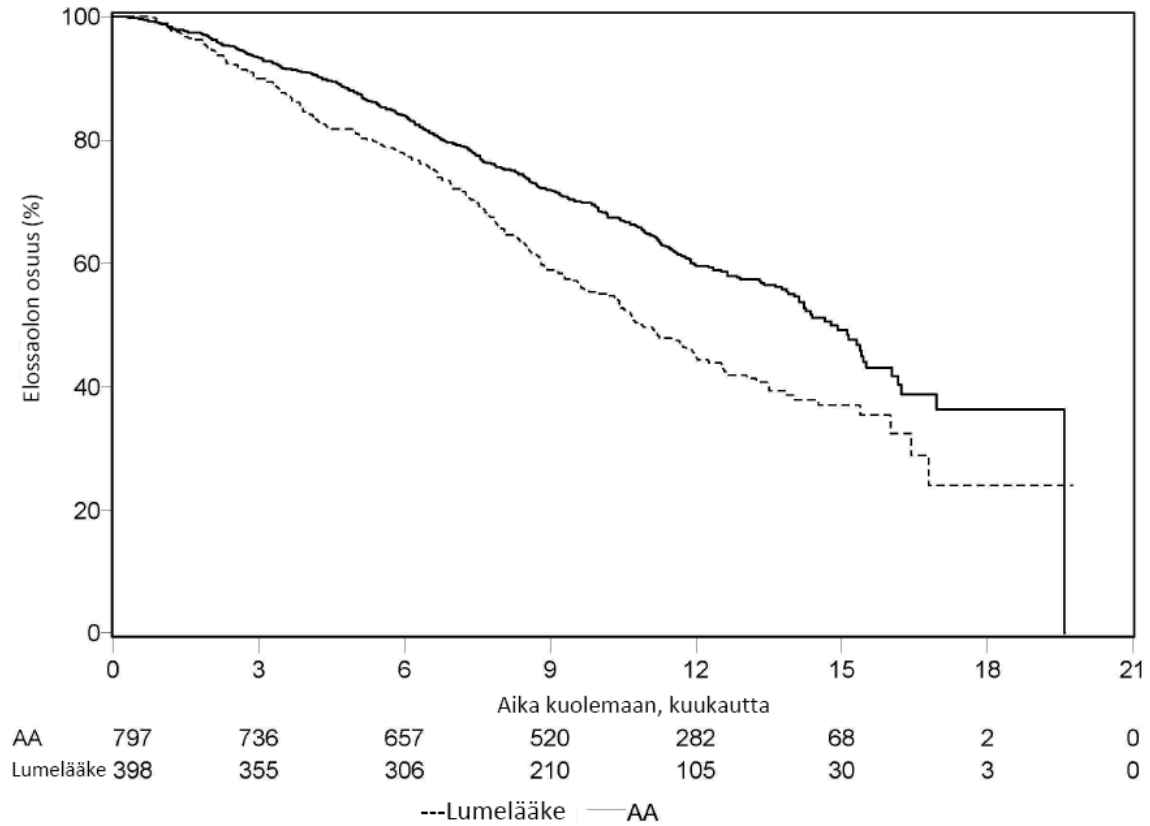
	<b>Abirateroniasetaatti (N = 797)</b>	<b>Lumelääke (N = 398)</b>
<b>Ensisijainen elossaoloajan analyysi</b>		
Kuolemantapauksia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-arvo <sup>a</sup>	< 0,0001	
HR (95 %:n CI) <sup>b</sup>	0,646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

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

<sup>b</sup> HR on saatu ositetusta suhteellisesta riskimallista. HR < 1 osoittaa abirateroniasetaatin paremmuuden.

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

**Kuva 6: Kaplan-Meier-elossaolokäyrät abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa prednisolin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty orkiektomia**

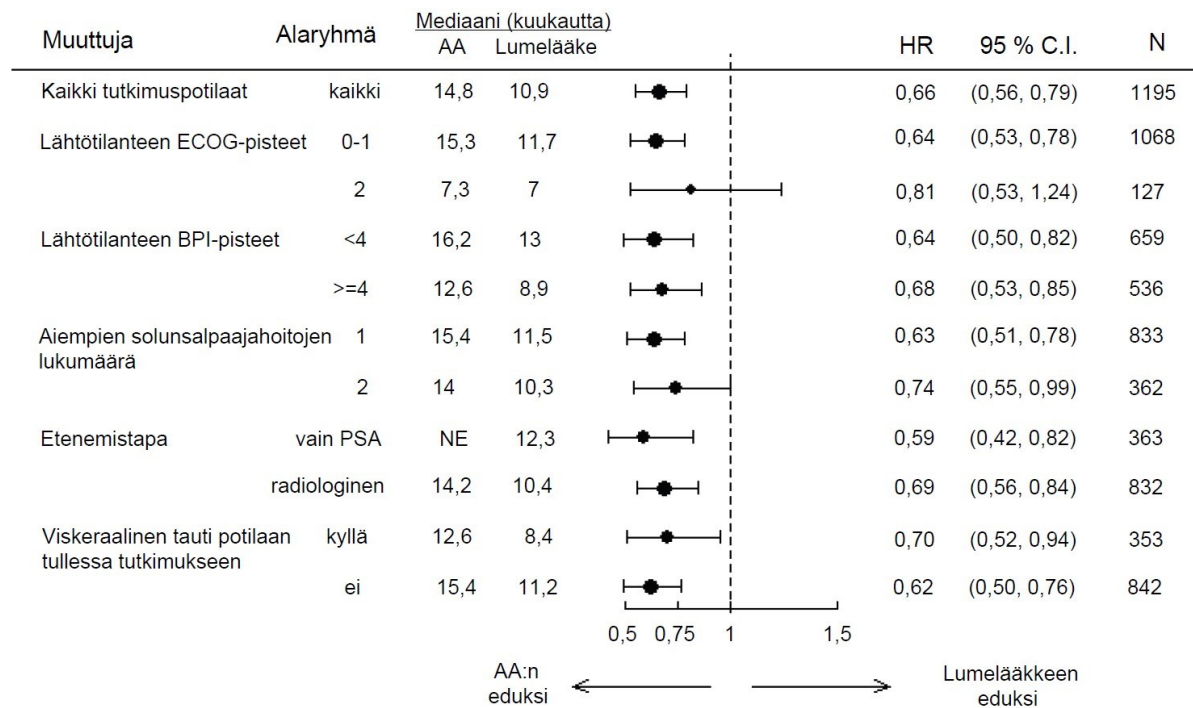


AA = abirateroniasetaatti

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



**Kuva 7: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin: riskisuhde ja 95 %:n CI**



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

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

Abirateroniasetaattia saaneilla potilailla osoitettiin merkittävästi useammin PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (määriteltiin  $\geq 50$  %:n pienenemisenä hoitoa edeltävästä pitoisuudesta) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin: 38 % vs 10 %,  $p < 0,0001$ .

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

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

### Kipu

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

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

#### Luustoon liittyvät tapahtumat

Luustoon liittyviä tapahtumia esiintyi pienemmällä osalla abirateroniasetaattiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä 6 kuukauden (18 % vs 28 %), 12 kuukauden (30 % vs 40 %) ja 18 kuukauden (35 % vs 40 %) hoidon jälkeen. Ajan ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan 25. persenttiili oli abirateroniasetaattiryhmässä 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 abirateroniasetaattia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

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

#### Imeytyminen

Kun abirateroniasetaatti annetaan suun kautta paastotilassa, abirateronin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnissa.

Abirateroniasetaatin antaminen ruoan kanssa suurentaa keskimääräistä systeemistä altistusta abirateronille enintään 10-kertaiseksi (AUC) ja enintään 17-kertaiseksi ( $C_{max}$ ) paastotilaan verrattuna, aterian rasvasisällöstä riippuen. Kun huomioidaan aterian sisällön ja koostumuksen normaali vaihtelu, abirateroniasetaatin ottaminen aterian yhteydessä saattaa johtaa altistuksen huomattavaan vaihteluun. Abiraterone Glenmark -valmistetta ei siksi saa ottaa ruoan kanssa. Abiraterone Glenmark -tabletit on otettava kerta-annoksena kerran päivässä tyhjään mahaan. Abiraterone Glenmark on otettava vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Ruokaa ei saa syödä vähintään tuntiin Abiraterone Glenmark-tablettien ottamisen jälkeen. Abiraterone Glenmark-tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa (ks. kohta 4.2).

#### Jakautuminen

Noin 99,8 %  $^{14}C$ -abirateronista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin. Näennäinen jakaantumistilavuus on noin 5630 l, mikä viittaa siihen, että abirateroni jakaantuu laajasti ääreiskudoksiin.

#### Biotransformaatio

Kun  $^{14}C$ -abirateroniasetaatti annetaan kapselina suun kautta, abirateroniasetaatti hydrolysoituu abirateroniksi, joka metaboloituu tämän jälkeen pääasiassa maksassa sulfaation, hydroksylaation ja oksidaation kautta. Suurin osa verenkierrossa todetusta radioaktiivisuudesta (noin 92 %) on abirateronin metaboliittien muodossa. 15 havaitusta metaboliitista kaksi pääasiallista metaboliittia,

abirateronisulfaatti ja N-oksidiabirateronisulfaatti, vastaavat kumpikin noin 43 %:a kokonaisradioaktiivisuudesta.

#### Eliminaatio

Terveistä koehenkilöistä saatujen tietojen perusteella abirateronin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 15 tuntia. Kun suun kautta annetaan 1000 mg <sup>14</sup>C-abirateroniasetaattia, noin 88 % radioaktiivisesta annoksesta todetaan ulosteessa ja noin 5 % virtsassa. Tärkeimmät ulosteessa esiintyvät yhdisteet ovat muuttumaton abirateroniasetaatti ja abirateroni (abirateroniasetaattia noin 55 % ja abirateronia noin 22 % annetusta annoksesta).

#### Maksan vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään lievää (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa ja terveillä verrokeilla. Systeeminen altistus abirateronille suureni suun kautta annetun 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 11 % lievää maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla ja noin 260 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla. Abirateronin keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 18 tuntiin, jos potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja noin 19 tuntiin, jos potilaalla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta.

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

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

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

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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokineettisiä ominaisuuksia stabiilia hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla verrattiin kaltaistettuihin verrokkeihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Systeeminen altistus abirateronille ei suurentunut suun kautta annetun 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen, kun potilas sairasti loppuvaiheen munuaistautia ja sai dialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, myöskään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, potilaiden annosta ei tarvitse pienentää (ks. kohta 4.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

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

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine abirateroni on ympäristöriski vesistöille, etenkin kaloille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Hypromelloosi  
Natriumlauryylisulfaatti  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### *Kalvopäällyste*

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli  
Talkki  
Punainen rautaoksidi (E 172)  
Musta rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

PVC/PVDC/alumiiniläpипa inopakkaukset.

Kalvopäällysteiset tabletit voivat olla läpinäkyvissä tai läpinäkymättömissä (valkoisissa) läpipainopakkauksissa.

Yhdessä läpipainopakkauksessa on 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 112 tai 112x1 kalvopäällysteistä tablettia.

Pyöreät valkoiset HDPE-purkit, joissa on lapsiturvallinen polypropeenikierrekorkki.

Yhdessä pakkauksessa on yksi 60 kalvopäällysteisen tabletin purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vaikutusmekanisminsa vuoksi tämä lääkevalmiste voi vahingoittaa kehittyvää sikiötä; siksi raskaana olevien tai mahdollisesti raskaana olevien naisten ei pidä käsitellä sitä ilman suojaa, esimerkiksi suojakäsineitä.

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

37402

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä :

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.03.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abiraterone Glenmark 500 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg abirateronacetat.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 241 mg laktos och 12 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Lila, oval filmdragerad tablett, ca 19 mm lång x 11 mm bred, präglade med "A7TN" på en sida och 500 på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Abiraterone Glenmark 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 indicerat (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 (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, vilken 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 Abiraterone Glenmark med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen.

Vid mCRPC används Abiraterone Glenmark med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen.

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

### *Rekommenderad övervakning*

Serumtransaminaser ska mätas innan behandling påbörjas, varannan vecka de första tre behandlingsmånaderna och därefter varje månad. Blodtryck, serumkalium och vätskeretention ska kontrolleras en gång i månaden. Dock bör patienter med signifikant risk för kongestiv hjärtsvikt övervakas varannan vecka under de första tre månadernas behandling och därefter månadsvis (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med underliggande hypokalemi eller som utvecklar hypokalemi under behandling med Abiraterone Glenmark 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 Abiraterone Glenmark bör inte återupptas förrän symtomen på toxicitet har gått tillbaks till grad 1 eller utgångsvärdet.

Om en daglig dos av antingen Abiraterone Glenmark, 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 tablett) en gång dagligen. För patienter som behandlas på nytt ska serumtransaminaser kontrolleras minst varannan vecka i tre månader och därefter en gång i månaden. Om levertoxiciteten återkommer vid den reducerade dosen på 500 mg dagligen ska behandlingen sättas ut.

Hos patienter som utvecklar en allvarlig levertoxicitet under behandling (ALAT eller ASAT  $20 \times$  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 Abiraterone Glenmark 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). Abiraterone Glenmark 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).

### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Abiraterone Glenmark i den pediatrika populationen.

### Administreringssätt

Abiraterone Glenmark är avsett för oralt bruk.

Tabletterna måste tas som en enkeldos en gång dagligen på tom mage. Abiraterone Glenmark



måste tas minst två timmar efter matintag och mat får inte intas under minst en timme efter att Abiraterone Glenmark har tagits. Abiraterone Glenmark måste 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).
- Gravyt nedsatt leverfunktion [Child-Pugh Class C (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)].
- Abiraterone Glenmark 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

Abiraterone Glenmark kan orsaka hypertoni, hypokalemi och vätskeretention (se avsnitt 4.8) som en följd av ökade mineralkortikoidnivåer på grund av 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 arytm, samt de med kraftigt nedsatt njurfunktion).

Abiraterone Glenmark bör användas med försiktighet hos patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen. Fas 3-studierna som genomfördes med abirateronacetat 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 kongestiv hjärtsvikt (t.ex. tidigare hjärtsvikt, okontrollerad hypertension, eller hjärtrelaterade händelser såsom ischemisk hjärtsjukdom) behandlas med Abiraterone Glenmark bör undersökning av hjärtfunktionen (t.ex. ekokardiogram) övervägas. Före behandling med Abiraterone Glenmark 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 kongestiv hjärtsvikt övervakas varannan vecka i 3 månader och därefter månadsvis och avvikelser korrigeras. QT-förlängning har observerats hos patienter som fått hypokalemi i samband med behandling med abirateronacetat. Utvärdera hjärtfunktionen såsom kliniskt indicerat, vidta lämplig behandling och överväg behandlingsavslut om hjärtfunktionen försämrats med klinisk signifikans (se avsnitt 4.2).

#### Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Markanta ökning av leverenzymerna ledande till avbruten behandling eller dosändring förekom i kontrollerade kliniska studier (se avsnitt 4.8). Serumtransaminasnivåer ska mätas innan behandling påbörjas, varannan vecka de första tre behandlingsmånaderna och varje månad därefter. Om kliniska symtom eller tecken som tyder på levertoxicitet utvecklas ska serumtransaminaser mätas omedelbart. Om ALAT eller ASAT vid någon tidpunkt ökar > 5 x ULN ska behandlingen omedelbart avbrytas och leverfunktionen noga övervakas. Förnyad

behandling får endast genomföras efter att 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 Abiraterone Glenmark hos denna population.

Data för klinisk säkerhet och effekt av multipla doser abirateronacetat administrerat till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B eller C) saknas. Användning av Abiraterone Glenmark 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). Abiraterone Glenmark 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 tecken på binjurebarksinsufficiens ska övervakas om prednison eller prednisolon sätts ut hos en patient. Om behandling med Abiraterone Glenmark 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 Abiraterone Glenmark 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 risken för hyperglykemi och därför ska blodsocker regelbundet mätas hos patienter med diabetes.

#### Hypoglykemi

Fall av hypoglykemi har rapporterats när abirateronacetat plus prednison/prednisolon administrerades till patienter med underliggande diabetes som fick pioglitazon eller repaglinid (se avsnitt 4.5). Blodsockret bör därför övervakas hos patienter med diabetes.

#### Användning med kemoterapi

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

#### Potentiella risker

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

### Skelettmuskeleffekter

Fall av myopati och rabdomyolys har rapporterats hos patienter som behandlats med abirateronacetat. De flesta fall utvecklades inom de första 6 månaderna av behandlingen och återhämtade sig efter utsättande av abirateronacetat. 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 Abiraterone Glenmark i kombination med prednison/prednisolon.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller 24 mg natrium per dos bestående av två 500 mg filmdragerade tabletter, motsvarande 1% av WHO-rekommendationen för maximalt dagsintag om 2 g natrium för en vuxen.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekt av mat på abirateron

Administrering tillsammans med mat ökar absorptionen av abirateron 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  $AUC_{\infty}$  i plasma med 55 %.

Under behandling ska kraftiga inducerare av CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesört [*Hypericum perforatum*]) undvikas såvida inte 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<sub>24</sub> 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 är 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 iaktas vid administrering av Abiraterone Glenmark 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). Användning tillsammans med Abiraterone Glenmark rekommenderas inte (se avsnitt 5.1).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

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

### Födelsekontroll hos män och kvinnor

Det är inte känt huruvida abirateron eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Användning av kondom krävs om patienten är sexuellt aktiv med en gravid kvinna. Om patienten är sexuellt aktiv med en fertil kvinna, krävs kondom tillsammans med ytterligare ett effektivt preventivmedel.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

### Graviditet

Abiraterone Glenmark 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

Abiraterone Glenmark är inte avsett att användas till kvinnor.

## Fertilitet

Abirateronacetat 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**

Abiraterone Glenmark 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 abirateronacetat 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.

Abiraterone Glenmark 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 läkemedelsbiverkningar (se avsnitt 4.4).

### Tabell över biverkningar

I studier av patienter med metastaserad avancerad prostatacancer som använde en LHRH-analog, eller som tidigare behandlats med orkiektomi, administrerades abirateronacetat 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**

<b>Organklass</b>	<b>Biverkning och frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	mycket vanliga: urinvägsinfektion vanliga: sepsis
<b>Immunsystemet</b>	ingen känd frekvens: anafylaktiska reaktioner
<b>Endokrinsystemet</b>	mindre vanliga: binjureinsufficiens

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

\* Hjärtsvikt omfattar även kongestiv hjärtinsufficiens, vänsterkammardysfunktion och minskad ejektionsfraktion

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

<sup>a</sup> Spontanrapporter efter marknadsintroduktion

<sup>b</sup> 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, cerebrovasculära 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 abirateronacetat. För tio patienter som fick abirateronacetat 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 ökning 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 till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med abirateronacetat 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 (Abiraterone Glenmark) omvandlas *in vivo* till abirateron, en hämmare av androgen biosyntes. Specifikt hämmar abirateron selektivt enzymet 17 $\alpha$ -hydroxylas/C17,20-lyas (CYP17). Detta enzym uttrycks i och krävs för androgen biosyntes i testikel-, binjure- och prostatakörtelvävnad. CYP17 katalyserar omvandlingen av pregnenolon och progesteron till testosteronprekursorer, DHEA respektive androstenedion, genom 17 $\alpha$ -hydroxylering och klyvning av C17,20-bindningen. CYP17-hämning resulterar även i ökad produktion av mineralkortikoider 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 Abiraterone Glenmark minskar serumtestosteron till odetekterbara nivåer (med kommersiella analyser) när läkemedlet ges tillsammans med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

#### Farmakodynamisk effekt

Abiraterone Glenmark 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  $\geq 8$ , (2) förekomst av 3 eller fler lesioner på benskanning, (3) förekomst av mätbar visceral (lymfkörtelsjukdom undantaget) metastas. I gruppen som fick aktiv behandling administrerades abirateronacetat 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 abirateronacetat 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 abirateronacetat 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 abirateronacetat 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 %) amerikanska indianer 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 placebo grupperna. Utöver de sammansatta primära studieeffekt måtten utvärderades även nyttan i form av tid till skelettrelaterad händelse (SRE), tid till efterföljande behandling för prostatacancer, tid till initiering av kemoterapi, tid till tilltagande smärta och tid till PSA-progression. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression, tillbakadraget samtycke, förekomst av oacceptabel toxicitet eller dödsfall.

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

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

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

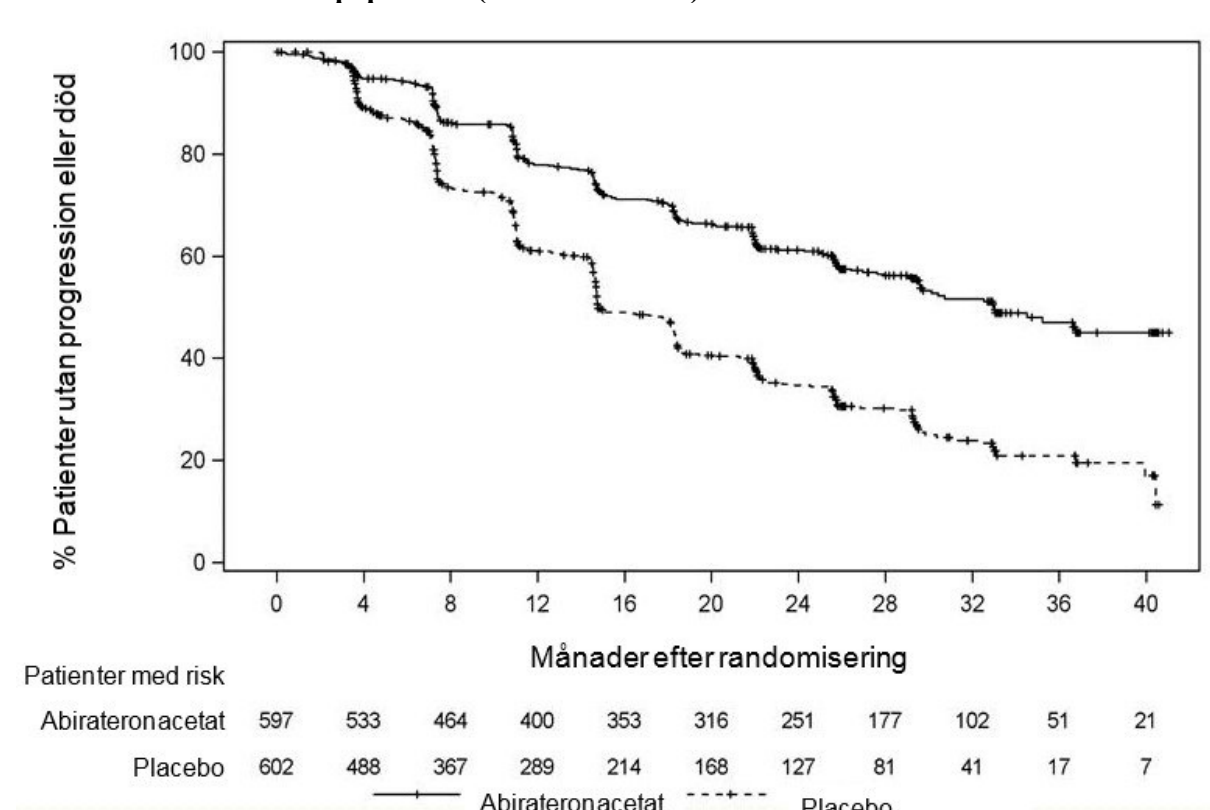
	AA-P	Placebo
Randomiserade patienter	597	602
Händelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurerad	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid till händelse (månader)		
Median (95 % CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervall	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-värde <sup>a</sup>	< 0,0001	
Risikkvot (95 % CI) <sup>b</sup>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

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

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

<sup>b</sup> Risikkvoten baseras på stratifierade proportionerliga riskmodeller. Risikkvot <1 är till fördel för AA-P.

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



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

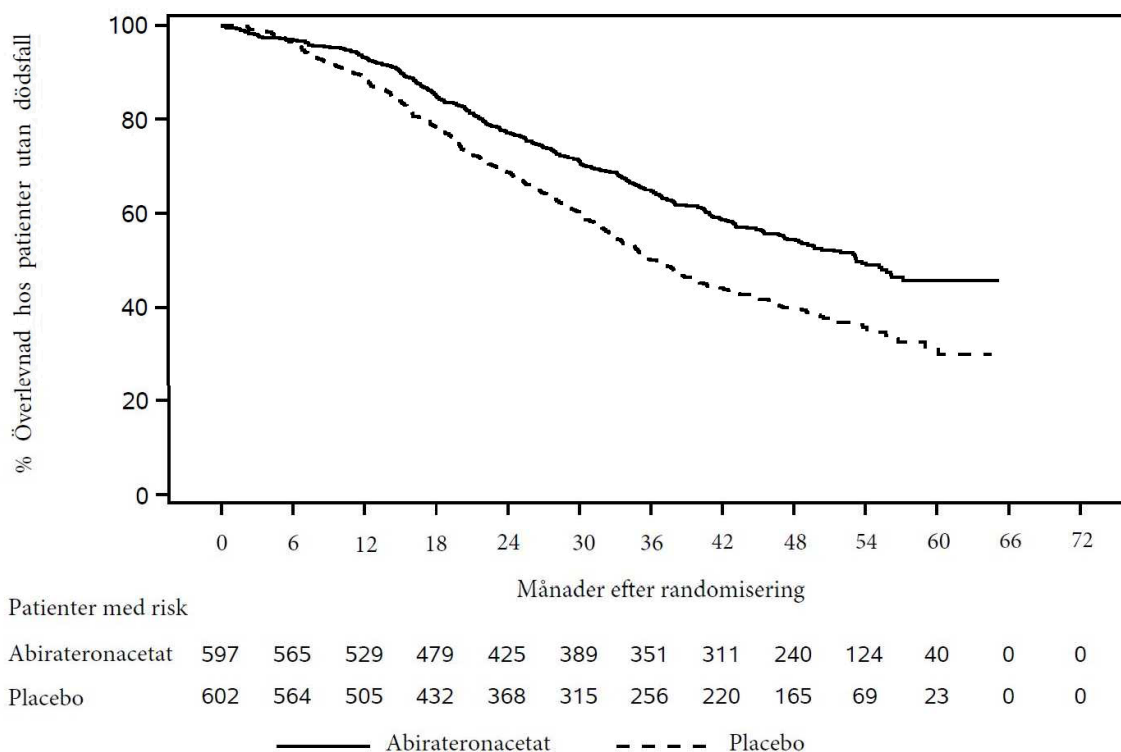
**Tabell 3: Total överlevnad hos patienter behandlade med antingen abirateronacetat eller placebo i studie PCR3011 (Intent-to-Treat-analys)**

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

NE = kan ej bedömas

<sup>1</sup> Riskkvoten baseras på stratifierade proportionerliga riskmodeller. Riskkvot < 1 är till fördel för abirateronacetat med prednison.

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



Subgruppsanalyser visade en konsekvent fördel för behandling med abirateronacetat. 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 abirateronacetat framför placebo i alla prospektivt definierade sekundära studieeffektmått.

#### *Studie 302 (patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi)*

Denna studie inkluderade patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi och som var asymtomatiska eller hade lindriga symtom 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 symtomatisk.

I studie 302 (n = 1088) var medianåldern 71 år för inkluderade patienter som behandlades med abirateronacetat och prednison eller prednisolon och 70 år för patienter som behandlades med placebo och prednison eller prednisolon. Antalet patienter per ursprungsgrupp som behandlades med abirateronacetat 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  $\geq 1$  poäng och tid till PSA-progression baserat på PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)-kriterier. Studiebehandlingarna avbröts vid en tydlig 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 abirateronacetat 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 abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi**

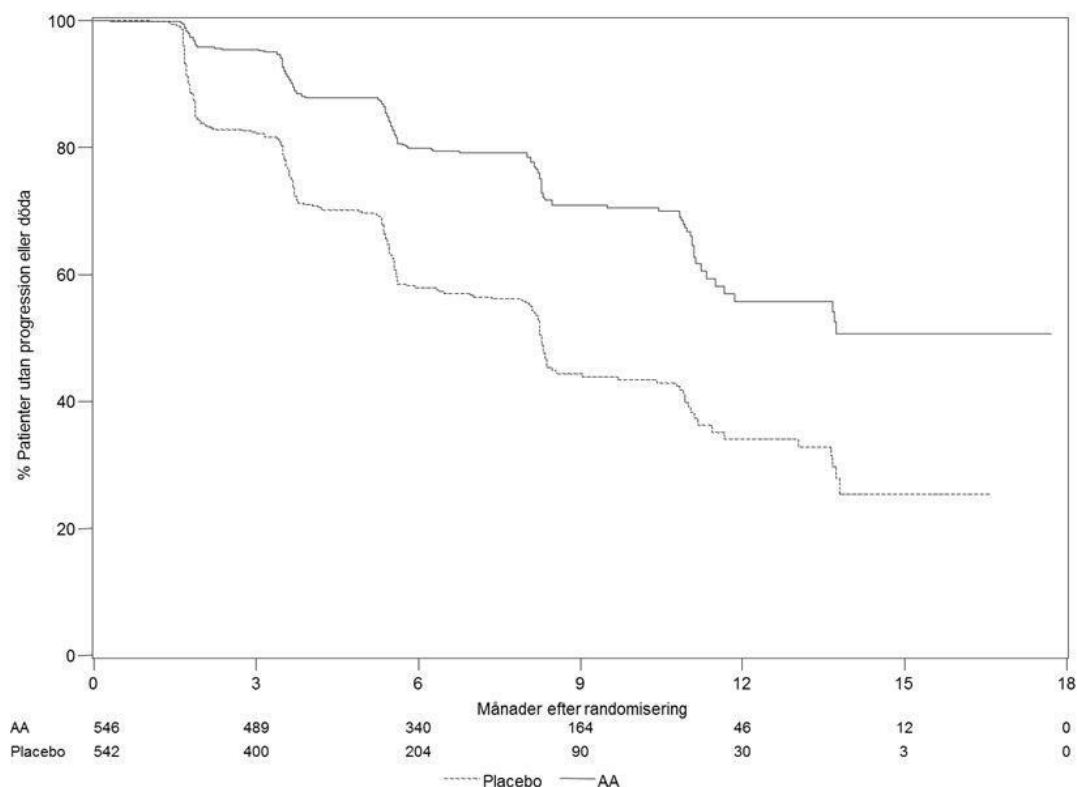
	abirateronacetat (N = 546)	Placebo (N = 542)
<b>Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)</b>		
Progression eller död	150 (28%)	251 (46%)
Median rPFS i månader (95 % CI)	Ej uppnådd (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-värde*	< 0,0001	
Risikkvot** (95 % CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = kan ej bedömas

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

\*\* Risikkvot < 1 är till fördel för abirateronacetat

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



AA= abirateronacetat

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

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

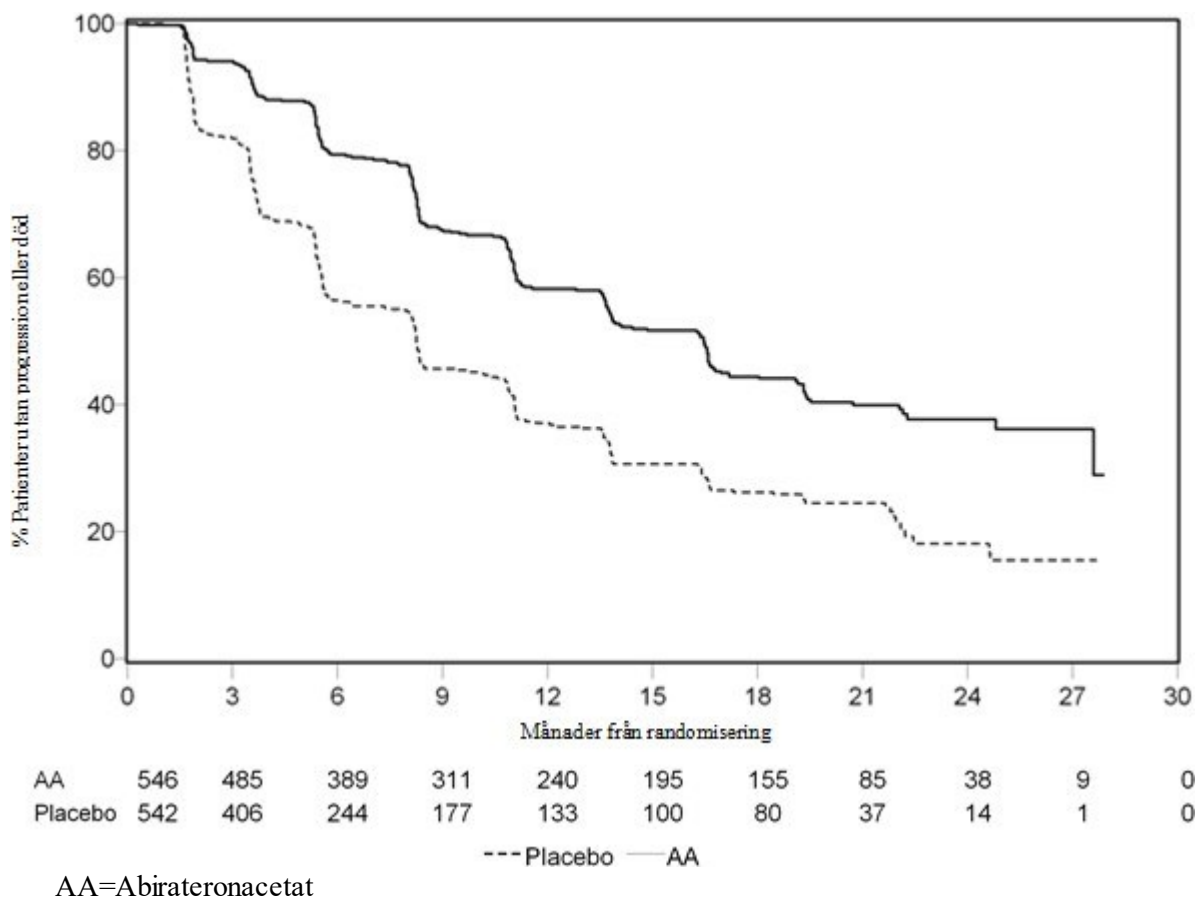
**Tabell 5 Studie 302: Radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade antingen med abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi (vid en andra interimspanalys av total överlevnad enligt prövarens bedömning)**

	Abirateronacetat (N = 546)	Placebo (N = 542)
<b>Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)</b>		
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)
p-värde*	$< 0,0001$	
Riskkvot** (95% CI)	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 abirateronacetat

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



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 abirateronacetat. Total överlevnad var längre för abirateronacetat 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 6). Överlevnad fortsatte att följas efter denna interimanalys.

Den planerade slutliga analysen för OS utfördes efter att 741 dödsfall observerats (median uppföljningstid 49 månader). Sextiofem procent (354 av 546) av patienterna behandlade med abirateronacetat, jämfört med 71 % (387 av 542) av patienterna behandlade med placebo, hade avlidit. En statistiskt signifikant OS-fördel som talade för den abirateronacetat-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 (abirateronacetat 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 abirateronacetat som efterföljande behandling.

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

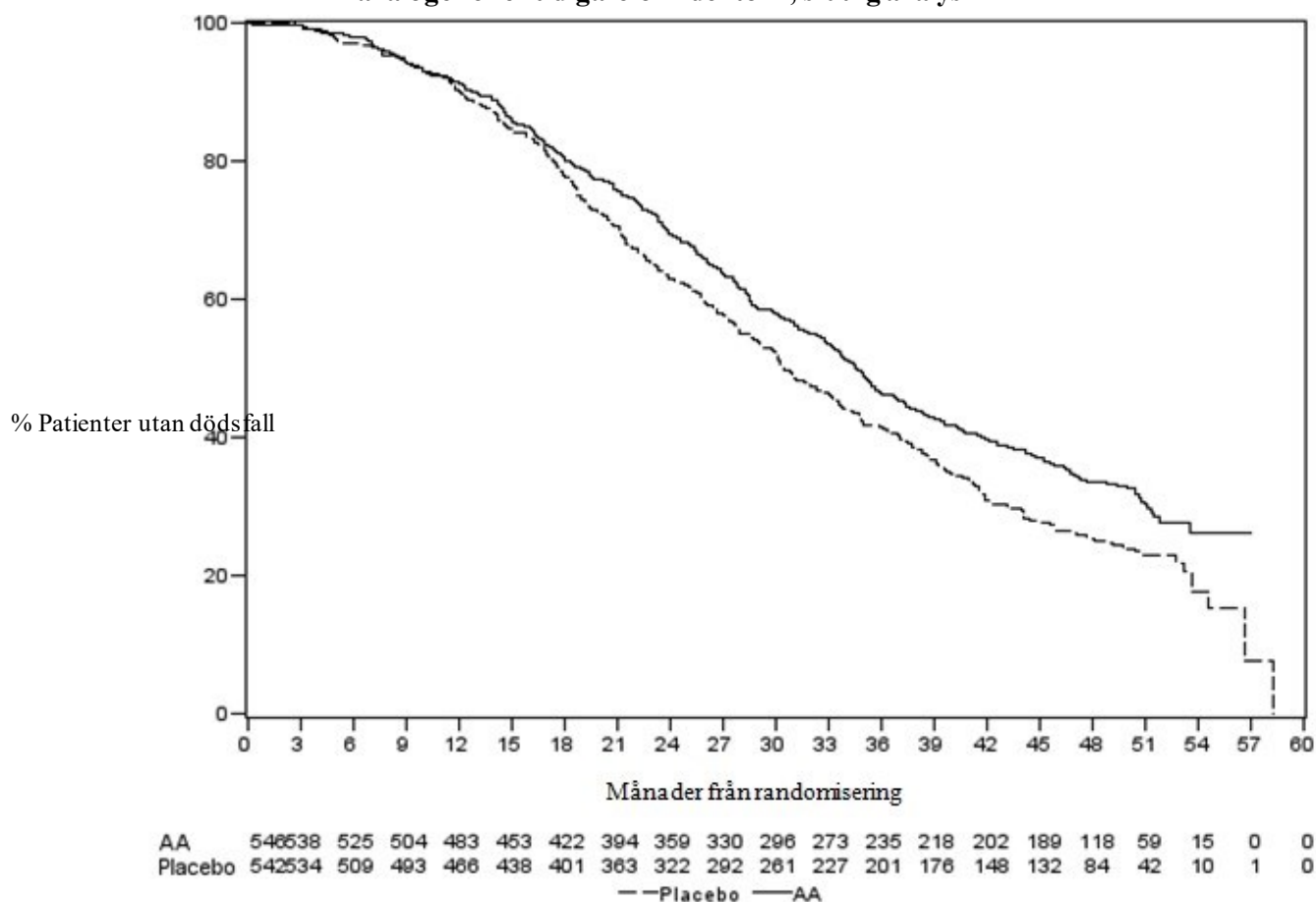
	<b>Abirateronacetat (N = 546)</b>	<b>Placebo (N = 542)</b>
<b>Interim överlevnadsanalys</b>		
Döda (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Median överlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	Icke uppnådd (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-värde*	0,0097	
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Slutlig överlevnadsanalys</b>		
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 abirateronacetat

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



AA=Abirateronacetat

Förutom observerade förbättringar i total överlevnad och rPFS har nytta visats för abirateronacetat 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 abirateronacetat 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 abirateronacetat-behandling (Riskkvot = 0,488). Andelen patienter med ett bekräftat PSA-svar var större i abirateronacetat-gruppen än i placebogruppen (62 % mot 24 %,  $p < 0,0001$ ). Hos patienter med mätbar mjukvävnadssjukdom sågs ett signifikant ökat antal fullständiga och partiella tumorsvar med abirateronacetat-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 abirateronacetat 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 abirateronacetat 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  $\geq 1$  poäng: Mediantiden till försämring i ECOG



funktionsstatus med  $\geq 1$  poäng var 12,3 månader för patienter som fick abirateronacetat och 10,9 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,821; 95 % CI: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ).

Följande studie-endpoints visade en statistisk signifikant fördel för abirateronacetat-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  $\geq 2$  cm för att betraktas som utvärderbara). Andelen patienter med mätbar sjukdom vid utgångsläget som hade en objektiv respons var 36 % i abirateronacetat-gruppen och 16 % i placebogrupperna ( $p < 0,0001$ ).

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

**Tid till degradering av FACT-P (totalpoäng):** Behandling med abirateronacetat 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 abirateronacetat-gruppen och 8,3 månader i placebogrupperna.

#### *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 abirateronacetat 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 abirateronacetat.

I en planerad analys som genomfördes efter att 552 dödsfall iakttagits hade 42 % (333 av 797) av patienterna som behandlades med abirateronacetat 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 abirateronacetat (se tabell 7).

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

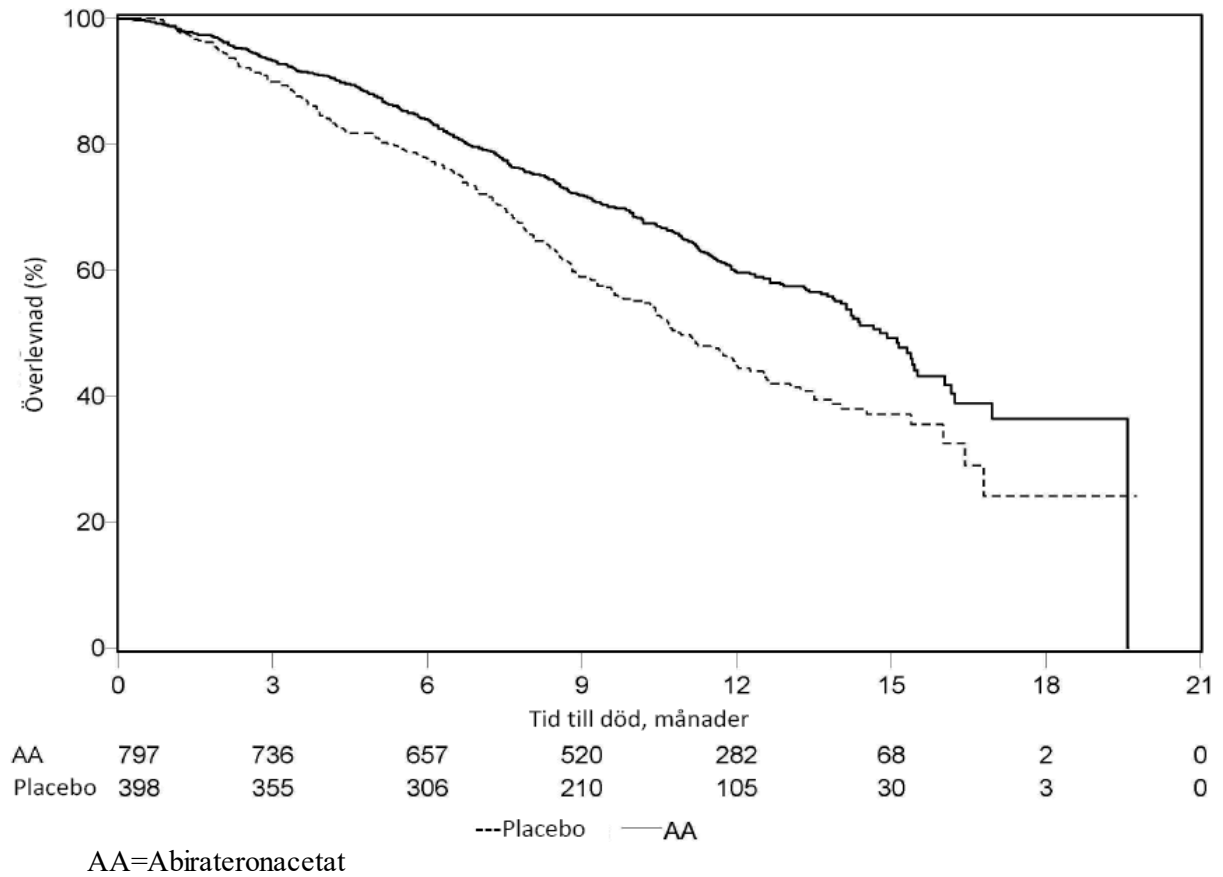
	<b>Abirateron- acetat (N=797)</b>	<b>Placebo (N=398)</b>
<b>Primär överlevnadsanalys</b>		
Dödsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianöverlevnad (månader)	14,8	10,9
(95 % konfidensintervall)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
<i>p</i> -värde <sup>a</sup>		< 0,0001
Risikkvot		0,646
(95 % konfidensintervall) <sup>b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

<sup>a</sup> *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).

<sup>b</sup> Risikkvot erhöles från en stratifierad proportionell riskmodell. Risikkvot <1 är till fördel för abirateronacetat

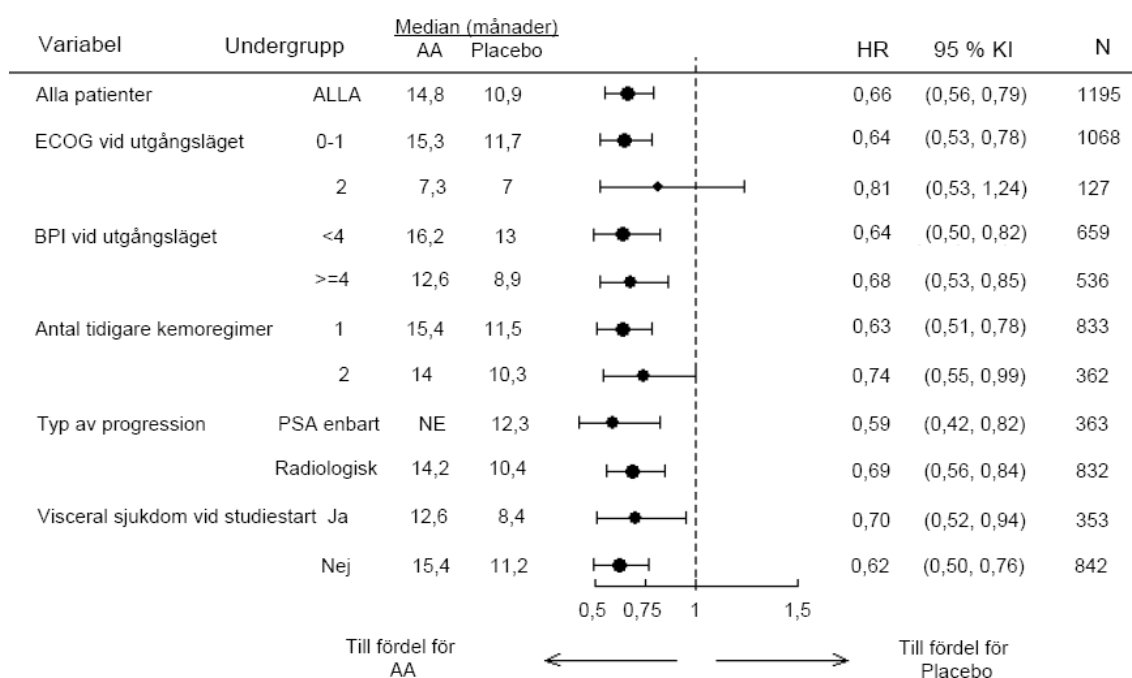
Vid alla utvärderingstidpunkter efter de inledande behandlingsmånaderna levde en högre andel av patienterna som behandlades med abirateronacetat jämfört med andelen patienter som behandlades med placebo (se figur 6).

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



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

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



AA=abirateronacetat, 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 studieeffektmått till fördel för abirateronacetat och statistiskt signifikanta efter justering för multipla analyser enligt nedan:

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

Mediantiden till PSA-progression var 10,2 månader för patienter som behandlades med abirateronacetat 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 abirateronacetat och 3,6 månader för patienter som erhöll placebo (HR=0,673; 95 % CI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Smärta

Andelen patienter med smärtlindring var statistiskt signifikant högre i abirateronacetat-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  $\geq 4$  vid utgångsläget och minst en mätning av smärtpoäng efter utgångsläget analyserades (N=512) för smärtlindring.

En lägre andel av patienterna som behandlades med abirateronacetat 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 abirateronacetat-gruppen, jämfört med 4,7 månader i placebogruppen.

#### Skelettrelaterade händelser

En lägre andel av patienterna i abirateronacetat-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 abirateronacetat-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 referensläkemedlet som innehåller abirateronacetat 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 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 abirateronacetat tillsammans med måltider en potential att leda till kraftigt varierad exponering. Därför får Abiraterone Glenmark inte tas tillsammans med mat. Abiraterone Glenmark måste tas som en enkeldos en gång dagligen på tom mage. Abiraterone Glenmark måste tas minst två timmar efter matintag och mat får inte intas under minst en timme efter att Abiraterone Glenmark har tagits. Tablettorna måste sväljas hela med vatten (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

Plasmaproteinbindningen av  $^{14}C$ -abirateron i human plasma är 99,8%. Den skenbara 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 <sup>14</sup>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 råtta påverkade abirateronacetat graviditet inklusive minskad fostervikt och överlevnad. Effekter på yttre könsorgan observerades men abirateronacetat var inte teratogent.

I dessa fertilitet- och utvecklingstoxicitetsstudier på råtta 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 karcinogenitetsstudie på råtta ökade abirateronacetat antalet interstitiella cellneoplasmer i testiklarna. Detta fynd anses vara relaterat till den farmakologiska effekten av abirateron och råttspecifikt. Abirateronacetat var inte karcinogent i honrättor.

#### Miljöriskbedömning

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tabletkärna:*

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos

Natriumlaurilsulfat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

*Filmdragering:*

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Makrogol

Talk

Röd järnoxid (E 172)

Svart järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminiumblister.

De filmdragerade tablettarna är förpackade i genomskinliga eller ogenomskinliga (vita) blister. Varje blisterförpackning innehåller 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 112 eller 112x1 filmdragerade tabletter.

eller

Runda, vita HDPE-burkar med barnskyddande skruvlock av polypropen. Varje förpackning innehåller en burk med 60 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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 vattenmiljön (se avsnitt 5.3).

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Tyskland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37402

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

31.03.2023