

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abiraterone Norameda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati.

INN. *Abirateronum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 241 mg laktoosi ja 12 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Violetse õhukese polümeerikattega ovaalsed tabletid, pikkus ligikaudu 19 mm ja laius 11 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „A7TN“ ja teisel küljel „500“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Abiraterone Norameda on näidustatud koos prednisooni või prednisolooniga:

- esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kes on peale ebaõnnestunud androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või väheste sümptomitega, ning kellel keemiaravi ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on progresseerunud dotsetakseelil põhineva keemiaravi ajal või järgselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit võib määrata vastava ettevalmistusega tervishoiutöötaja.

Annustamine

Soovitav annus on 1000 mg (kaks 500 mg tabletti) ühekordse ööpäevase annusena, mida ei tohi võtta koos toiduga (vt allpool lõik „Manustamisviis“). Tablettide võtmine koos toiduga suurendab abiraterooni süsteemset saadavust (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Prednisooni või prednisolooni annustamine

Metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi (*metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) raviks kasutatakse Abiraterone Norameda't koos 5 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (*metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) raviks kasutatakse Abiraterone Norameda't koos 10 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kirurgiliselt kastreerimata patsientidel tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) analoogiga.

Jälgimissoovitused

Seerumi transaminaase tuleb kontrollida enne ravi alustamist Abiraterone Norameda'ga, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Igakuiselt tuleb jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust ja vedelikupeetust. Kuid patsiente, kellel on suurem risk südame paispuudulikkuse tekkeks, tuleb jälgida ravi esimese kolme kuu jooksul iga 2 nädala tagant ja seejärel iga kuu (vt lõik 4.4).

Olemasoleva hüpokaleemiaga patsientidel või neil patsientidel, kellel tekib hüpokaleemia ravi ajal Abiraterone Norameda'ga, tuleb kaaluda patsientide kaaliumisisalduse hoidmist väärtusel $\geq 4,0$ mM. Patsientidel, kellel tekib ≥ 3 . astme toksilisuse, sealhulgas hüpertensioon, hüpokaleemia, tursed ja muu mittemineralokortikoidne toksilisuse, tuleb ravi peatada ja alustada sobiva raviga. Ravi Abiraterone Norameda'ga ei tohi uuesti alustada enne, kui toksilisuse sümptomid on vähenenud 1. astmeni või algtasemeni.

Kui Abiraterone Norameda, prednisooni või prednisolooni ööpäevane annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmisel päeval tavapärase ööpäevase annusega.

Hepatotoksilisus

Patsientidel, kellel ravi ajal ilmneb hepatotoksilisus [alaniini aminotransferaasi (ALAT) tõus või aspartaataminotransferaasi (ASAT) tõus rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN)], tuleb ravi kohe katkestada (vt lõik 4.4). Pärast maksafunktsiooni testide tulemuste normaliseerumist võib ravi uuesti alustada vähendatud annusega 500 mg (üks 500 mg tablett) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle ravi uuesti alustati, tuleb seerumi transaminaaside aktiivsust määrata vähemalt iga kahe nädala järel esimese kolme kuu jooksul ning seejärel kord kuus. Kui hepatotoksilisus ilmneb vähendatud 500 mg annuse kasutamisel uuesti, tuleb ravi lõpetada.

Kui patsientidel tekib mingil hetkel ravi ajal raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT aktiivsuse tõus rohkem kui 20 korda üle ULN), tuleb ravi lõpetada ja patsiente ei tohi selle preparaadiga enam ravida.

Maksakahjustus

Kerge olemasoleva maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass A) ei ole annust vaja kohandada. On näidatud, et mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klass B) suurendab pärast abirateroonatsetaadi ühekordse 1000 mg suukaudse annuse manustamist süsteemset saadavust ligikaudu neli korda (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi mitmekordsete annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass B või C). Annust ei ole võimalik hinnanguliselt kohandada. Abiraterone Norameda kasutamist tuleb ettevaatlikult määrata mõõduka maksakahjustusega

patsientidele ja neil peab ravist saadav kasulikkus selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi Abiraterone Norameda't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Nende patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Puudub Abiraterone Norameda asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Abiraterone Norameda't manustatakse suu kaudu.

Tabletid tuleb võtta vähemalt üks tund enne või vähemalt kaks tundi pärast söömist. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Naised, kes on või võivad olla rasedad (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustus [Child-Pugh klass C (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- Abiraterone Norameda ja prednisooni või prednisolooni ja Ra-223 kombinatsioon on vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mineralokortikoidide liiast tingitud hüpertensioon, hüpokaleemia, vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Abiraterone Norameda võib põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust (vt lõik 4.8) CYP17 inhibeerimisest tuleneva mineralokortikoidide sisalduse suurenemise tõttu (vt lõik 5.1). Kortikosteroidi samaaegne manustamine pärsib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) mõju, mille tulemuseks on nende kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme vähenemine. Ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravis, kelle foonhaigusi võivad raskendada vererõhu tõus, hüpokaleemia (st südameglükosiide saavad patsiendid) või vedelikupeetus (st südamepuudulikkusega, raske või ebastabiilse stenokardiaga, äsja müokardiinfarkti või ventrikulaarset arütmiaat põdenud ning raske neerukahjustusega patsiendid).

Abiraterone Norameda't tuleb kardiovaskulaarse haiguse anamneesiga patsientidel kasutada ettevaatlikult. Abiraterone Norameda'ga läbi viidud III faasi uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli ravile allumatu hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või New Yorgi südameassotsiatsiooni (NYHA) III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtsus < 50%. Uuringutest 3011 ja 302 jäeti välja atriaalse fibrillatsiooni või muud ravi vajava südame arütmiaaga patsiendid. Ravimi ohutus patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusmaht (LVEF) on < 50% või kellel on NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni järgi III või IV astme südamepuudulikkus (uuringus 301) või NYHA II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringutes 3011 ja 302), ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Enne ravi südame paispuudulikkuse suure riskiga (nt südamepuudulikkus anamneesis, ravile allumatu hüpertensioon või südameprobleemid, nagu isheemiline südamehaigus) patsientidel, tuleb kaaluda võimalust läbi viia südamefunktsiooni hindamine (nt ehkardiogramm). Enne ravi Abiraterone Norameda'ga tuleb korrigeerida südamepuudulikkus ja optimeerida südamefunktsioon. Korrigeerida ja kontrollida tuleb hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. Ravi ajal tuleb ravi esimese kolme kuu jooksul iga kahe nädala tagant ja hiljem kord kuus, jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust, vedelikupeetust (kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed), samuti ka teisi

südame paispuudulikkuse nähte ja sümptomeid. Kõrvalekalded tuleb korrigeerida. Patsientidel, kellel Abiraterone Norameda raviga seoses esineb hüpokaleemiat, on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Südamefunktsiooni tuleb kontrollida nagu kliiniliselt vajalik, määrata asjakohane ravi ja kliiniliselt olulise südamefunktsiooni halvenemise korral kaaluda selle ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus ja maksakahjustus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärset tõusu, mis viis ravimi annuse muutmiseni või selle kasutamise lõpetamiseni (vt lõik 4.8). Seerumi transaminaaside aktiivsust tuleb määrata enne ravi alustamist, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Kui kliinilised sümptomid või nähud viitavad hepatotoksilisuse tekkimisele, tuleb kohe määrata seerumi transaminaaside aktiivsus. Kui mingil hetkel tõuseb ALAT või ASAT üle 5-kordse ULN, tuleb ravi kohe katkestada ja maksafunktsiooni hoolikalt jälgida. Ravimi kasutamist võib uuesti alustada ainult pärast patsiendi maksafunktsiooni näitajate normaliseerumist ja vähendatud annusega (vt lõik 4.2).

Kui patsientidel tekib mingil hetkel ravi ajal raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT tõus üle 20-kordse ULN), tuleb ravi lõpetada ja patsiente ei tohi selle ravimiga enam ravida.

Kliinilistest uuringutest jäeti välja aktiivse või sümptomaatilise viirushepatiidiga patsiendid; seega puuduvad andmed, mis toetaksid Abiraterone Norameda kasutamist sellistel patsientidel.

Puuduvad kliinilised andmed abirateroonatsetaadi mitme annuse manustamise ohutuse ja efektiivsuse kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klassid B või C). Abiraterone Norameda kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravist saadav kasu selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi Abiraterone Norameda't kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Turuletulekujärgselt on harva teatatud ägedast maksapuudulikkusest ja fulminantsest hepatiidist, mis mõnel korral on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

Kortikosteroidide kasutamise lõpetamine ja tegelemine stressisituatsioonidega

Kui patsient lõpetab prednisooni või prednisolooni kasutamise, tuleb olla ettevaatlik. Patsienti soovitatakse jälgida neerupeatuste koore puudulikkuse suhtes. Kui pärast kortikosteroidide kasutamise lõpetamist jätkatakse preparaadi Abiraterone Norameda kasutamist, tuleb patsiente jälgida mineralokortikoidide liiast tingitud sümptomite suhtes (vt teave ülalpool).

Patsientidele, kes kasutavad prednisooni või prednisolooni, kuid puutuvad kokku tavatu stressiga, võivad enne stressisituatsiooni, selle ajal ja pärast seda olla näidustatud suuremad kortikosteroidide annused.

Luutihedus

Metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga meestel võib väheneda luutihedus. Abiraterone Norameda kasutamine koos glükokortikoididega võib seda toimet tugevdada.

Eelnev ketokonasooli kasutamine

Ravivastus võib olla nõrgem patsientidel, kelle eesnäärmevähki on eelnevalt ravitud ketokonasooliga.

Hüperglükeemia

Glükokortikoidide kasutamine võib suurendada hüperglükeemiat, mistõttu suhkurtõvega patsientidel tuleb sageli mõõta veresuhkrut.

Hüpoglükeemia

Abiraterone Norameda pluss prednisooni/prednisolooni manustamisel olemasoleva diabeediga patsientidele, kes said pioglitasooni või repagliniidi on teatatud hüpoglükeemia juhtudest (vt lõik 4.5); seetõttu tuleb diabeediga patsientidel jälgida veresuhkru sisaldust.

Kasutamine koos keemiaraviga

Abiraterone Norameda ohutus ja efektiivsus samaaegsel kasutamisel koos tsütotoksilise keemiaraviga ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Võimalikud riskid

Metastaatilise eesnäärmevähiga meestel (sh Abiraterone Norameda ravi saavatel) võivad tekkida aneemia ja seksuaalfunktsiooni häired.

Toime skeletilihastele

On esinenud juhtumeid, kus Abiraterone Norameda'ga ravimisel on tekkinud müopaatia ja rabdomüolüüs. Enamik nendest juhtudest tekkis esimesel 6 ravikuul ja möödus ravi lõpetamisel Abiraterone Norameda'ga. Patsientide puhul, kellel samal ajal kasutatakse ravimpreparaate, mis on seotud müopaatia või rabdomüolüüsiga, tuleb olla ettevaatlik.

Koostoimed teiste ravimitega

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist, v.a juhul, kui puudub terapeutiline alternatiiv, sest esineb risk abiraterooni ekspositsiooni vähenemiseks (vt lõik 4.5).

Abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni ning Ra-223 kombinatsioon

Ravi abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni ning Ra-223 kombinatsiooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest põhjustab suurenenud luumurru riski ja kalduvust suuremale suremusele asümptomaatilistel või kergeste sümptomitega eesnäärmevähiga patsientidel, nagu on täheldatud kliinilistes uuringutes.

Soovitav on mitte alustada järgnevat ravi Ra-223-ga vähemalt 5 päeva jooksul pärast Abiraterone Norameda ja prednisooni/prednisolooni kombinatsiooni viimast manustamist.

Abiained

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab 24 mg naatriumi kahe 500 mg õhukese polümeerikattega tableti annuses, mis on võrdne 1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toidu mõju abirateroonatsetaadile

Manustamine koos toiduga suurendab märkimisväärselt abirateroonatsetaadi imendumist. Ravimi tõhusust ja ohutust manustamisel koos toiduga ei ole kindlaks tehtud, mistõttu seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed teiste ravimitega

Teiste ravimite võime mõjutada abiraterooni ekspositsiooni

Kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus, milles terved vabatahtlikud said eelravi tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga, mida manustati 600 mg päevas 6 päeva jooksul ja millele järgnes 1000 mg abirateroonatsetaadi üksikannus, täheldati abiraterooni keskmise plasma AUC_∞ 55% vähenemist.

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal, naistepuna ehk *Hypericum perforatum*) manustamist, v.a juhul, kui puuduvad teised terapeutilised alternatiivid.

Teises kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli koosmanustamisel kliiniliselt olulist toimet abiraterooni farmakokineetikale.

Võime mõjutada teiste ravimite ekspositsioone

Abirateroon on maksa ravimeid metaboliseerivate ensüümide CYP2D6 ja CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus hinnati abirateroonatsetaadi (koos prednisooniga) toimet ensüümi CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani ühekordsele annusele, suurenes dekstrometorfaani süsteemne ekspositsioon (AUC) ligikaudu 2,9 korda. Dekstrorfaani (dekstrometorfaani aktiivse metaboliidi) AUC₂₄ suurenes ligikaudu 33%.

Ettevaatlik tuleb olla manustamisel koos ravimitega, mis aktiveerivad või mida metaboliseeritakse ensüümi CYP2D6 vahendusel, eelkõige siis, kui sellistel ravimitel on kitsas terapeutiline indeks. Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite puhul tuleb kaaluda annuse vähendamist. CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite hulka kuuluvad näiteks metoprolool, propranolool, desipramiin, venlafaksiin, haloperidool, risperidoon, propafenoon, flekainiid, kodeiin, oksükodoon ja tramadool (viimased kolm ravimpreparaati vajavad ensüümi CYP2D6, et moodustada aktiivseid analgeetilise toimega metaboliite).

CYP2C8 ravimevahelise koostoime uuringus tervetel osalejatel suurenes pioglitasoni AUC 46% ja pioglitasoni aktiivsete metaboliitide M-III ja M-IV AUC vähenes 10%, kui pioglitasoni manustati koos abirateroonatsetaadi 1000 mg üksikannusega. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente jälgida kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C8 substraadiga seotud mürgistusnähtude suhtes. CYP2C8 kaudu metaboliseeritavate ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks pioglitason ja repagliniid (vt lõik 4.4).

In vitro on näidatud, et peamised metaboliidid abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat inhibeerivad hepaatilist ülesvõtu transporterit OATP1B1 ja selle tulemusena võib suurene da OATP1B1 abil eritavate ravimpreparaatide kontsentratsioon. Kliinilised andmed transporteril põhineva interaktsiooni kinnitamiseks puuduvad.

Kasutamine koos QT-intervalli pikendavate ravimitega

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb olla ettevaatlik, kui Abiraterone Norameda't manustatakse koos ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli või võivad põhjustada torsades de pointes'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, mofifloksatsiin, antipsühhootikumid jne.

Kasutamine koos spironolaktooniga

Spironolaktoon seondub androgeeni retseptoriga ja võib suurendada prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust. Kasutamine koos Abiraterone Norameda'ga ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised

Puuduvad andmed Abiraterone Norameda kasutamise kohta raseduse ajal. Viljakas eas naised ei tohi seda ravimit kasutada.

Meeste ja naiste kontratseptsioon

Ei ole teada, kas abirateroon või selle metaboliidid erituvad spermaga. Kui patsient on seksuaalvahekorras raseda naisega, peab ta kasutama kondoomi. Kui patsient on seksuaalvahekorras fertiilses eas naisega, tuleb koos teise tõhusa rasestumisvastase meetodiga kasutada ka kondoomi. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

Abiraterone Norameda ei ole mõeldud kasutamiseks naistel ja on vastunäidustatud naistele, kes on või võivad olla rasedad (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Abiraterone Norameda ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

Fertiilsus

Abirateroon mõjutas isas- ja emasrottide viljakust, kuid need toimed olid täielikult pöörduvad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Abiraterone Norameda ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Abirateroonatsetaat kombineeritud III faasi uuringutes esinenud kõrvaltoimete analüüsist selgus, et kõrvaltoimed, mida täheldati $\geq 10\%$ patsientidest, olid perifeerne turse, hüpokaleemia, hüpertensioon, kuseteede infektsioon ning alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus.

Muude oluliste kõrvaltoimete hulka kuuluvad südame häired, hepatotoksilisus, luumurrud ja allergiline alveoliit.

Abiraterone Norameda võib oma toimemehhanismi farmakodünaamika tõttu põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. III faasi uuringutes täheldati oodatavaid mineralokortikoidseid kõrvaltoimeid sagedamini patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes patsientidega, kes said platseebot: vastavalt hüpokaleemia 18% vs. 8%, hüpertensioon 22% vs. 16% ja vedelikupeetus (perifeerne turse) 23% vs. 17%. Patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, ja patsientidel, kes said raviks platseebot, täheldati kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpokaleemiat vastavalt 6%-l versus 1%-l, CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpertensiooni täheldati vastavalt 7%-l versus 5%-l ning 3. ja 4. astme vedelikupeetust (perifeerseid turseid) täheldati vastavalt 1%-l versus 1%-l.

Mineralokortikoidseid toimeid sai üldiselt edukalt ravida. Kortikosteroidide samaaegne kasutamine vähendab nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Uuringutes patsientidel, kellel oli metastaatiline kaugelearenenud eesnäärmevähk ja kes kasutasid LHRH analoogi või keda oli ravitud orhidektoomiaga, manustati abirateroonatsetaati annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikeses annuses prednisooni või prednisolooniga (sõltuvalt näidustusest kas 5 või 10 mg ööpäevas).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduse alusel. Esinemissageduse kategooria on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage: kuseteede infektsioon sage: sepsis
Immuunsüsteemi häired	teadmata: anafülaktilised reaktsioonid
Endokriinsüsteemi häired	aeg-ajalt: neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage: hüpokaleemia sage: hüpertriglytserideemia
Südame häired	sage: südamepuudulikkus*, stenokardia, kodade fibrillatsioon, tahhükardia aeg-ajalt: muud arütmiaid teadmata: müokardiinfarkt, QT-intervalli

	pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	väga sage: hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	harv: allergiline alveoliit ^a
Seedetrakti häired	väga sage: kõhulahtisus sage: düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	väga sage:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus ^b harv: fulminantne hepatiit, äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe häired	sage: lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	aeg-ajalt: müopaatia, rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	sage: hematuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage: perifeerne turse
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	sage: luumurrud**

* Südamepuudulikkus sisaldab ka südame paispuudulikkust, vasaku vatsakese funktsioonihäiret ja väljutusmahu langust

** Luumurdude hulka kuuluvad osteoporoos ja kõik luumurrud, välja arvatud patoloogilised murrud

^a Spontaansed teated turuletulekujärgsest kogemusest

^b Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus hõlmab ALAT tõusu, ASAT tõusu ja maksafunktsiooni kõrvalekaldeid.

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati järgnevaid CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. astme kõrvaltoimeid: hüpokaleemia 5%; kuseteede infektsioon 2%; alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus 4%; hüpertensioon 6%; luumurrud 2%; perifeerne turse, südamepuudulikkus ja kodade fibrillatsioon – kõiki 1%. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. astme hüpertriglütserideemia ja stenokardia tekkis < 1%-l patsientidest. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 4. astme kuseteede infektsioone, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõusu ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõusu, hüpokaleemiat, südamepuudulikkust, kodade fibrillatsiooni ja luumurde esines < 1%-l patsientidest.

Hüpertensiooni ja hüpokaleemiat täheldati suurema esinemissagedusega hormoonsõltavas populatsioonis (uuring 3011). Hüpertensioonist teatati 36,7%-l patsientidest hormoonsõltavas populatsioonis (uuring 3011) võrreldes 11,8% ja 20,2%-ga vastavalt uuringutes 301 ja 302. Hüpokaleemiat täheldati 20,4% patsientidest hormoonsõltavas populatsioonis (uuring 3011) võrreldes 19,2% ja 14,9%-ga vastavalt uuringutes 301 ja 302.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus oli kõrgem nendes patsientide alarühmades, kus ravieelne sooritusvõime staatus oli ECOG2 aste, samuti eakatel patsientidel (≥ 75-aastastel).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Kolmest III faasi uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ravile allumatu hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või NYHA III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtes < 50%. Kõik patsiendid, kes uuringusse võeti (nii toimeainet kui ka platseebot saanud patsiendid), said samal ajal antiandrogeenset ravi, valdavalt koos LHRH analoogidega, mida on seostatud suhkurtõve, müokardiinfarkti, ajuinsuldi ja südame äkksurmaga. Kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete sagedus III faasi uuringutes oli abirateroonatsetaati võtvatel patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega järgmine: atriaalne fibrillatsioon 2,6% vs. 2,0%, tahhükardia 1,9% vs. 1,0%, stenokardia 1,7% vs. 0,8%, südamepuudulikkus 0,7% vs. 0,2% ja arütmia 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoksilisus

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel on täheldatud hepatotoksilisust koos ALAT, ASAT tõusu ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisega. III faasi kliiniliste uuringute lõikes täheldati 3. ja 4. astme hepatotoksilisust (nt ALAT või ASAT tõus > 5-kordse normi ülemise piiri või bilirubiini tõus > 1,5-kordse normi ülemise piiri) ligikaudu 6%-l patsientidest, kes said abirateroonatsetaati ja tavaliselt esines see esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Uuringus 3011 täheldati 3. või 4. astme hepatotoksilisust 8,4%-l abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest. Kümme abirateroonatsetaadiga ravitud patsienti katkestasid ravi hepatotoksilisuse tõttu: neist kahel oli 2. astme hepatotoksilisus, kuuel 3. astme hepatotoksilisus ja kahel 4. astme hepatotoksilisus. Uuringus 3011 ei surnud hepatotoksilisuse tagajärjel ükski patsient. III faasi kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle ALAT või ASAT olid juba algselt kõrged, suurem tõenäosus maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemiseks. Kui täheldati ALAT või ASAT tõusu > 5-kordse normi ülemise piiri või bilirubiini tõusu > 3-kordse normi ülemise piiri, katkestati või lõpetati abirateroonatsetaadi kasutamine. Märkimisväärset maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemist esines kahel korral (vt lõik 4.4). Neil kahel patsiendil, kelle maksafunktsiooni testide tulemused olid algtasemel normaalsed, esines ALAT või ASAT aktiivsuse tõusu üle 15- kuni 40-kordse normi ülemise piiri ja bilirubiini tõusu üle 2- kuni 6-kordse normi ülemise piiri. Ravi lõpetamisel normaliseerusid mõlema patsiendi maksafunktsiooni testide tulemused. Ühel patsiendil alustati ravimi kasutamist uuesti maksafunktsiooni näitajate edaspidise suurenemiseta. Uuringus 302 täheldati 3. või 4. astme ALAT või ASAT tõusu 35-l (6,5%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsiendil.

Aminotransferaaside tõus lahenes kõigil patsientidel peale 3 (2 uute maksa hulgemetastaasidega ja 1 ASAT tõusuga ligikaudu 3 nädalat pärast viimast abirateroonatsetaadi annust). III faasi kliinilistes uuringutes teatati ravi katkestamisest ALAT ja ASAT tõusu või maksafunktsiooni kõrvalekallete tõttu 1,1%-l abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest ning 0,6%-l platseeboga ravitud patsientidest. Surmajuhtudest hepatotoksiliste sündmuste tõttu ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes vähendati hepatotoksilisuse riski, jättes välja patsiendid, kellel oli uuringu alguses hepatiit või olulised kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides. Uuringust 3011 jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT ja ASAT olid > 2,5 korda üle normi ülemise piiri, bilirubiin > 1,5 korda üle normi ülemise piiri ja patsiendid, kellel oli aktiivne või väljendunud sümptomitega viirushepatiit või krooniline maksahaigus, astsiit või mõni maksafunktsiooni häirest tingitud sekundaarne veritsushäire. Uuringust 301 jäeti välja patsiendid, kellel maksa metastaaside puudumisel oli algtasemel ALAT ja ASAT \geq 2,5 korda üle normi ülemise piiri ning maksa metastaaside olemasolul > 5 korda üle normi ülemise piiri. Uuringusse 302 ei sobinud maksa metastaasidega patsiendid ning sellest jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT ja ASAT olid \geq 2,5 korda üle normi ülemise piiri. Kliinilistes uuringutes osalevate patsientide maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemisega tegeldi aktiivselt: ravi katkestati ja lubati alustada alles pärast seda, kui patsiendi maksafunktsiooni testide tulemused olid jõudnud uuesti ravieelsele tasemele (vt lõik 4.2). Patsientidele, kelle ALAT või ASAT tõusis > 20 korda üle normi ülemise piiri, ei antud enam uuesti uuringuravimit. Ravi uuesti alustamise ohutus sellistel patsientidel ei ole teada. Hepatotoksilisuse mehhanism ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Abiraterone Norameda üleannustamise kogemused inimesel on piiratud.

Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb ravimi manustamine katkestada ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid, sh jälgimist arütmiate, hüpokaleemia ning vedelikupeetuse nähtude ja sümptomite suhtes. Lisaks tuleb hinnata maksafunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, teised hormoonide antagonistid ja sarnased ained, ATC-kood: L02BX03.

Toimemehhanism

Abirateroonatsetaat (Abiraterone Norameda) muudetakse *in vivo* abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor. Täpsemalt inhibeerib abirateroon selektiivselt ensüümi 17 α -hüdroksülaas/C17,20-lüaas (CYP17).

See ensüüm on ekspresseerunud ja seda vajatakse androgeenide biosünteesiks munandite, neerupealise ja eesnäärme kasvajakudedes. CYP17 katalüüsib pregnenolooni ja progesterooni konverteerimist testosterooni prekursoriteks – vastavalt dehidroepiandrosterooniks (DHEA) ja androstenediooniks 17 α -hüdroksülatsiooni ja C17,20 sideme lõhustamise teel. CYP17 inhibeerimine põhjustab ka mineralokortikoidide suurenenud tootmist neerupealistes (vt lõik 4.4).

Androgeenide suhtes tundlik eesnäärme kartsinoom reageerib ravile, mis vähendab androgeenide sisaldust. Androgeen-deprivatsioonravid, nagu ravi LHRH analoogidega või orhidektoomia, vähendavad androgeenide tootmist munandites, kuid ei mõjuta androgeenide tootmist neerupealistes või kasvajas. Kasutatuna koos LHRH analoogidega (või orhidektoomiaga) vähendab ravi Abiraterone Norameda'ga testosteroonisaldust vereseerumis sellisel määral, et seda ei saa enam tavapäraste üldkasutatavate analüüsidega määrata.

Farmakodünaamilised toimed

Abiraterone Norameda vähendab testosterooni ja teiste androgeenide sisaldust vereseerumis rohkem kui saavutatakse ainult LHRH analoogide kasutamisel või orhidektoomia rakendamisel. See on tingitud androgeenide biosünteesiks vajaliku ensüümi CYP17 selektiivsest inhibeerimisest.

Eesnäärmevähiga patsientidel on biomarkeriks PSA. III faasi kliinilises uuringus patsientidel, kellele eelnev taksaanidega tehtud keemiaravi ebaõnnestus, langes PSA tase vähemalt 50% võrra 38%-l patsientidest, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes 10%-ga platseebot saanud patsientide hulgast.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tõhusust hinnati kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus (uuringud 3011, 302 ja 301) mHSPC ja mCRPC patsientidel. Uuringusse 3011 kaasati patsiendid, kellele oli esmakordselt diagnoositud (viimase 3 kuu jooksul enne randomiseerimist) mHSPC ning kellele olid prognostilised kõrge riski tegurid. Kõrge riski prognoos defineeriti kui vähemalt 2 riskiteguri esinemine järgmisest 3-st: (1) Gleasoni skoor ≥ 8 ; (2) 3 või rohkem kollet luuskaneeringul; (3) mõõdetava vistseraalse metastaasi esinemine (välja arvatud lümfisõlmede haigus). Toimeaine harus manustati abirateroonatsetaadi annus 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikese annuse prednisooniga (5 mg üks kord ööpäevas) lisaks ADT-le (LHRH agonist või orhidektoomia), mis oli standardravi. Kontrollrühma patsiendid said ADT ja platseebot nii abirateroonatsetaadiga kui ka prednisooni asemel. Uuringusse 302 kaasati dotsetakseelravi mittesaanud patsiendid samas kui uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid varem saanud dotsetakseeli. Patsiendid kasutasid LHRH analooge või neil oli teostatud orhidektoomia. Aktiivse ravi rühmas manustati abirateroonatsetaati annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas. Kontrollrühma patsiendid said platseebot koos väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas.

Muutused PSA vereseerumi kontsentratsioonides ei ennusta alati kliiniliselt kasulikku toimet. Seetõttu soovitati kõigis uuringutes patsientidele uuringuravimit manustada kuni ravi katkestamise kriteeriumide täitmiseni, mis on kõigi uuringute jaoks toodud allpool.

Üheski uuringus ei olnud spironolaktooni kasutamine lubatud, sest spironolaktoon seondub androgeenireseptoriga ja võib suurendada PSA sisaldust.

Uuring 3011 (esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga mHSPC patsiendid)

Uuringus 3011 (n = 1199) oli kaasatud patsientide vanuse mediaan 67 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rassiline kuuluvus oli järgmine: kaukaasia 832 (69,4%), aasia 246 (20,5%), mustanahalised või afroameeriklased 25 (2,1%), muud 80 (6,7%), teadmata/ei ole teatatud 13 (1,1%) ning ameerika indiaanlased või alaska päritolu 3 (0,3%). 97%-l patsientidest oli ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1. Uuringust jäeti välja teadaolevate aju metastaasidega, ravimata hüpertensiooniga, olulise südamehaigusega või NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsiendid. Patsiendid, kes olid eelnevalt saanud medikamentooset, kiiritusravi või läbinud kirurgilise operatsiooni metastaatilise eesnäärmevähi tõttu, välistati uuringust; erandiks olid patsiendid kuni 3 kuud pärast ADT või 1 palliatiivse kiiritusravi seansi või kirurgilist operatsiooni metastaatilise haiguse sümptomite ravimiseks. Põhilised efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Ravielse valuskoori mediaan, mõõdetuna valu lühiküsimustiku abil (BPI-SF, Brief Pain Inventory Short Form), oli nii ravirühmas kui ka platseeborühmas 2,0. Lisaks peamistele kaastulemusnäitajatele hinnati ravist saadavat kasu ka ajana, mis kulus skeletisüsteemiga seotud sündmuseni (*skeletal-related event*, SRE), eesnäärmevähi järgmise ravini, keemiaravi alustamiseni, valu progressioonini ning PSA progressioonini. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, nõusoleku tagasivõtmiseni, mittevastuvõetava toksilisuse ilmnemiseni või surmani.

Radiograafiline progressioonivaba elulemus defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni radiograafilise progressioonini või surmani mis tahes põhjusel. Radiograafiliseks progressiooniks loeti progressioon luuskaneeringul (modifitseeritud PCWG2 järgi) või pehmete kudede kahjustuste progressioon KT või MRT uuringul (RECIST 1.1 alusel (RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 2 ja joonis 1).

Tabel 2. Radiograafiline progressioonivaba elulemus – stratifitseeritud analüüs; ravikavatsuslik populatsioon (uuring PCR3011)

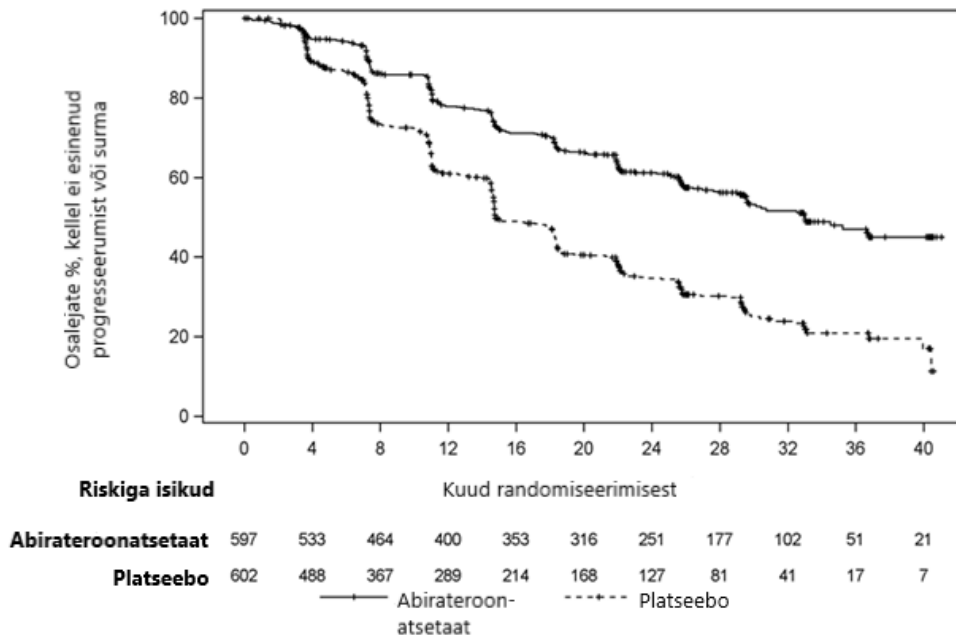
	Abirateroonatsetaat koos prednisooniga (AA-P)	Platseebo
Randomiseeritud isikud	597	602
Sündmus	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Tsenseeritud	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Aeg sündmuseni (kuudes)		
Mediaan (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Vahemik	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-väärtus ^a	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Märkus: += tsenseeritud vaatlus, NE=ei ole hinnatav. rPFS sündmuse definitsioon hõlmab radiograafilist progressiooni ja surma. AA-P= abirateroonatsetaati ja prednisooni saanud isikud.

^a p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG sooritusvõime skoori (0/1 või 2) ja vistseraalse kahjustuse (esinemine või puudumine) alusel.

^b Riskitiheduste suhe saadakse proportsionaalsest riskimudelist. Riskitiheduste suhe <1 on AA-P kasuks.

Joonis 1. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri diagramm; ravikavatsuslik populatsioon (uuring PCR3011)



AA-P pluss ADT rühmas täheldati statistiliselt olulist OS paranemist koos surma riski 34% vähenemisega võrreldes platseebo pluss ADT rühmaga (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$), (vt tabel 3 ja joonis 2).

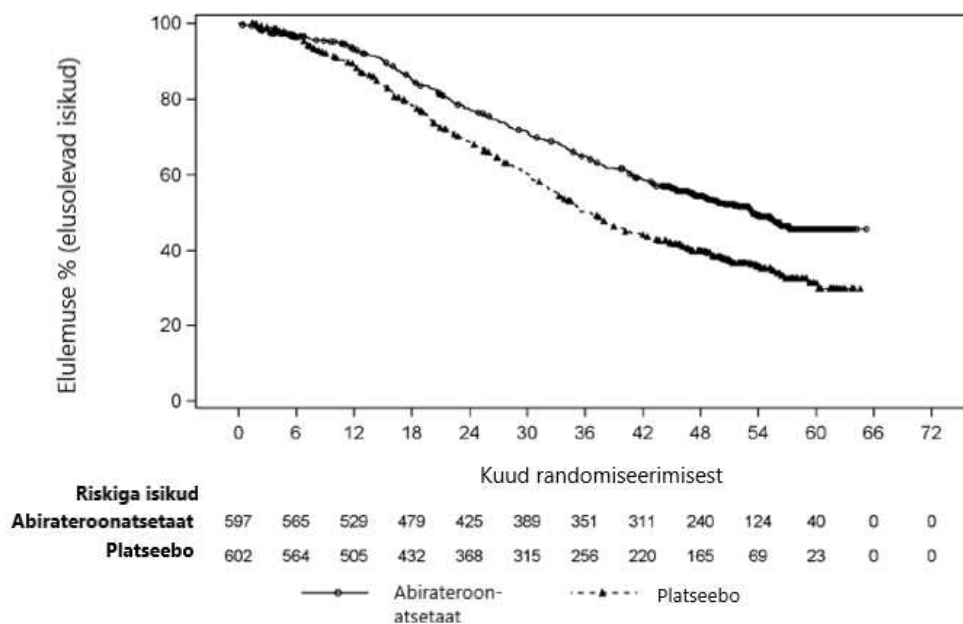
Tabel 3: Abirateroonatsetaadiga või platseeboga ravitud patsientide üldine elulemus uuringus PCR3011 (ravikavatsusliku rühma analüüs)

Üldine elulemus	Abirateroonatsetaat koos prednisooniga (N=597)	Platseebo (N=602)
Surmad (%)	275 (46%)	343 (57%)
Elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,5, 40,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE=ei ole hinnatav

¹ Riskitiheduste suhe saadakse stratifitseeritud proportsionaalsest riskimudelitest. Riskitiheduste suhe < 1 on abirateroonatsetaat koos prednisooniga kasuks.

Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri diagramm; ravikavatsuslik populatsioon uuringu PCR3011 analüüsis



Alarühma analüüsidest leiti püsivalt paremus abirateroonatsetaadi kasuks. AA-P ravitoime rPFS ja OS suhtes kõigis eelnevalt määratletud alarühmades oli läbivalt soodne ja ühtlane kogu uuringupopulatsioonis, välja arvatud ECOG skooriga 2 alarühmas, kus suundumust kasulikule toimele ei täheldatud, kuid valimi väike suurus (n=40) ei võimalda teha mingeid olulisi järeldusi.

Lisaks täheldatud üldise elulemuse ja rPFS paranemisele tõendati abirateroonatsetaadi kasulikkust võrreldes platseeboraviga kõigi prospektiivselt määratletud teiseste tulemusnäitajate puhul.

Uuring 302 (keemiaravi varem mittesaanud patsiendid)

Uuringusse kaasati keemiaravi varem mittesaanud patsiendid, kes olid asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ja kellele keemiaravi ei olnud veel kliiniliselt näidustatud. Kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory-Short Form*) järgi viimase 24 tunni jooksul mõõdetud tugevaima valu skoor 0...1 loeti asümptomaatiliseks ja skoor 2...3 loeti kergelt sümptomaatiliseks.

Uuringus 302 (n = 1088) oli abirateroonatsetaat ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide mediaanvanus 71 aastat ning platseebo ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide mediaanvanus oli 70 aastat. abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest kuulus valgesse rassi 520 (95,4%), musta rassi 15 (2,8%), Aasia rassi 4 (0,7%) ja muusse rassi 6 (1,1%) patsienti. Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) järgi oli sooritusstaatus 76%-l patsientidest 0 ja 24%-l patsientidest 1 mõlemas ravirühmas. Viiekümnel protsendil patsientidest esinesid ainult luumetastaasid, lisaks esinesid 31%-l patsientidest luude ja pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid ja 19%-l patsientidest esinesid ainult pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid. Vistseraalsete metastaasidega patsiente uuringusse ei kaasatud. Efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Kaastulemusnäitajate kõrval kasutati ravi kasulikkuse hindamiseks ka aega kuni opiaatide kasutamiseni vähi põhjustatud valu tõttu, aega kuni tsütotoksilise keemiaravi alustamiseni, aega kuni ECOG staatuse halvenemiseni 1 punkti võrra ja aega kuni PSA progresseerumiseni eesnäärmevähi 2. töörühma (*Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2) kriteeriumide alusel. Uuringuravi katkestati selge kliinilise progresseerumise korral. Samuti võidi ravi katkestada kinnitatud radioloogilise progresseerumise korral uurija äranägemisel.

Progressioonivaba elulemuse radiograafiliseks hindamiseks (*radiographic progression free survival*, rPFS) kasutati järjestikust kuvamist PCWG2 kriteeriumide (luukahjustuste jaoks) ja modifitseeritud

vastuse hindamise kriteeriumide järgi soliidtuumorite korral (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*) (pehmete kudede kahjustuste jaoks). rPFSi analüüs kasutas tsentraalselt ülevaadatud progressiooni radiograafilist hindamist.

Plaanitud rPFSi analüüsis oli 401 sündmust, 150-l (28%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest ja 251-l (46%) platseeboga ravitud patsientidest olid radiograafilised tõendid progresseerumise kohta või nad surid. Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 4 ja joonis 3).

Tabel 4. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadiga või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

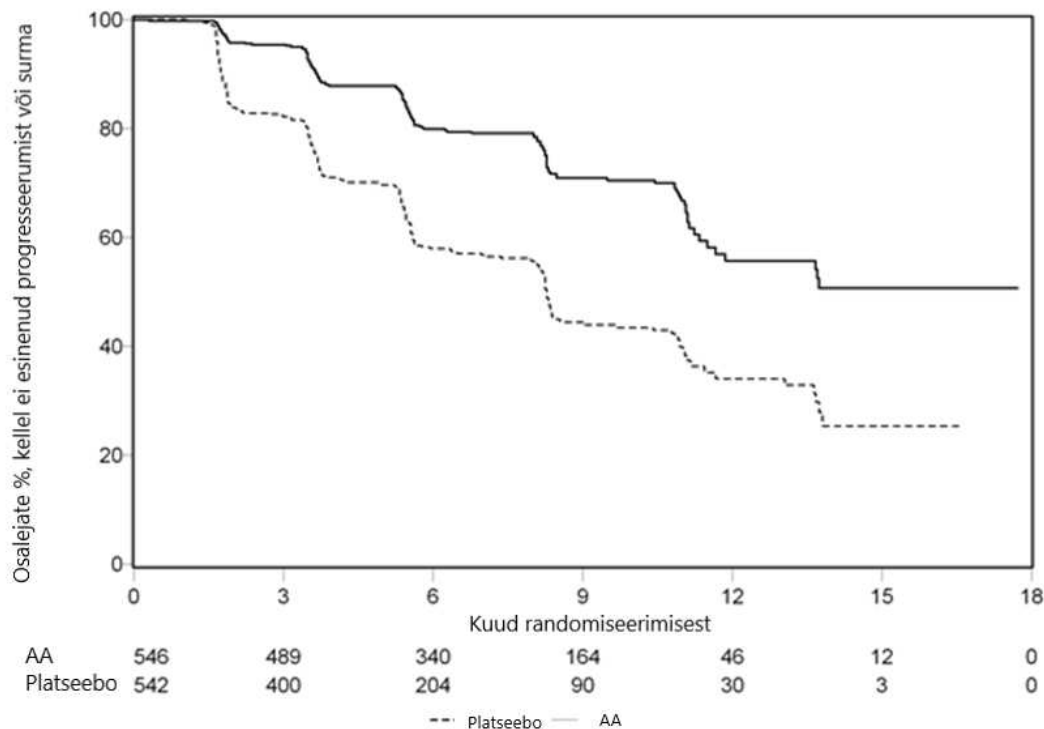
	Abirateroonatsetaadiga (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS)		
Progresseerumine või surm	150 (28%)	251 (46%)
rPFS-i mediaan kuudes (95% CI)	Ei saavutatud (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p väärtus*	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ei ole hinnatud

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab abirateroonatsetaati.

Joonis 3. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadiga või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA= abirateroonatsetaat

Üldise elulemuse (OS) teise vahepealse analüüsi ajal jätkati osalejate andmete kogumist. rPFS'i uurijapoolne radiograafiline ülevaatamine, mis sooritati tundlikkuse järelanalüüsina, on esitatud tabelis 5 ja joonisel 4.

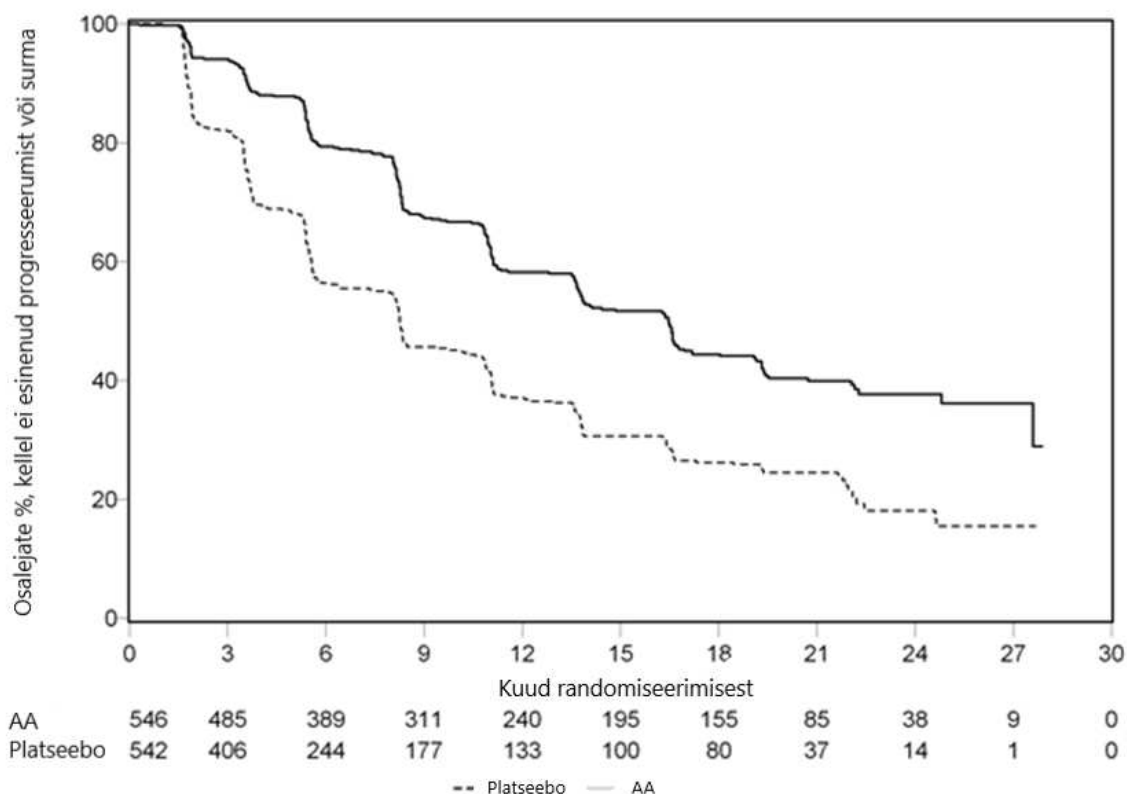
Kuuesaja seitsmel (607) osalejal esines radiograafiline progresseerumine või nad surid: 271 (50%) abirateroonatsetaadirühmas ja 336 (62%) platseeborühmas. Ravi abirateroonatsetaadiga vähendas radiograafilise progresseerumise või surma riski 47% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). rPFS-i mediaan oli 16,5 kuud abirateroonatsetaadirühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

Tabel 5. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadiga või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaade teisel vaheanalüüsil)

	Abirateroonatsetaat (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS)		
Progresseerumine või surm	271 (50%)	336 (62%)
rPFS-i mediaan kuudes	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p väärtus*	$< 0,0001$	
Riskitiheduste suhe**	0,530 (0,451; 0,623)	
(95% CI)		

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel. ** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab abirateroonatsetaati.

Joonis 4. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadiga või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaade teisel vaheanalüüsil)



AA= abirateroonatsetaat

Üldise elulemuse plaanitud vaheanalüüs viidi läbi pärast 333 surmajuhu esinemist. Uuring viidi läbi mitte-pimemeetodil, võttes aluseks täheldatud kliinilise kasulikkuse ulatuse. Platseeborühma patsientidele pakuti võimalust saada ravi abirateroonatsetaadiga. Üldine elulemus oli pikem abirateroonatsetaati saanud patsientidel kui platseeborühma patsientidel koos 25%-lise surma riski vähenemisega (riskitiheduste suhe = 0,752; 95% CI: [0,606...0,934], p = 0,0097), kuid üldine elulemus ei ole lõplik ja vahetulemused ei vastanud statistilise olulisuse eeldefineeritud piiridele (vt tabel 4). Elulemust jälgiti pärast seda vaheanalüüsi.

Üldise elulemuse kavandatud lõppanalüüs viidi läbi pärast 741 surmajuhu esinemist (järeljälgimise mediaan oli 49 kuud). Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli selleks hetkeks surnud 65% (354 546-st) ja platseeboga ravitud patsientidest 71% (387 542-st). Abirateroonatsetaadi rühmas näidati statistiliselt olulist paremust üldise elulemuse osas 19,4%-lise vähenemisega surmajuhude riskis (riskitiheduste suhe = 0,806, 95% CI: [0,697...0,931], p = 0,0033) ja 4,4-kuulist üldise elulemuse mediaani paranemist (abirateroonatsetaat 34,7 kuud, platseebo 30,3 kuud) (vt tabel 6 ja joonis 5). Sellist paranemist näidati hoolimata sellest, et 44% patsientidest platseeborühmas said järgnevat ravi abirateroonatsetaadiga.

Tabel 6. Uuring 302: üldine elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadiga või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

	Abirateroonatsetaadiga (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Elulemuse vaheanalüüs		
Surmajuhud (%)	147 (27%)	186 (34%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	Eu saavutatud (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p väärtus*		0,0097
Riskitiheduste suhe** (95% CI)		0,752 (0,606; 0,934)

Elulemuse lõppanalüüs

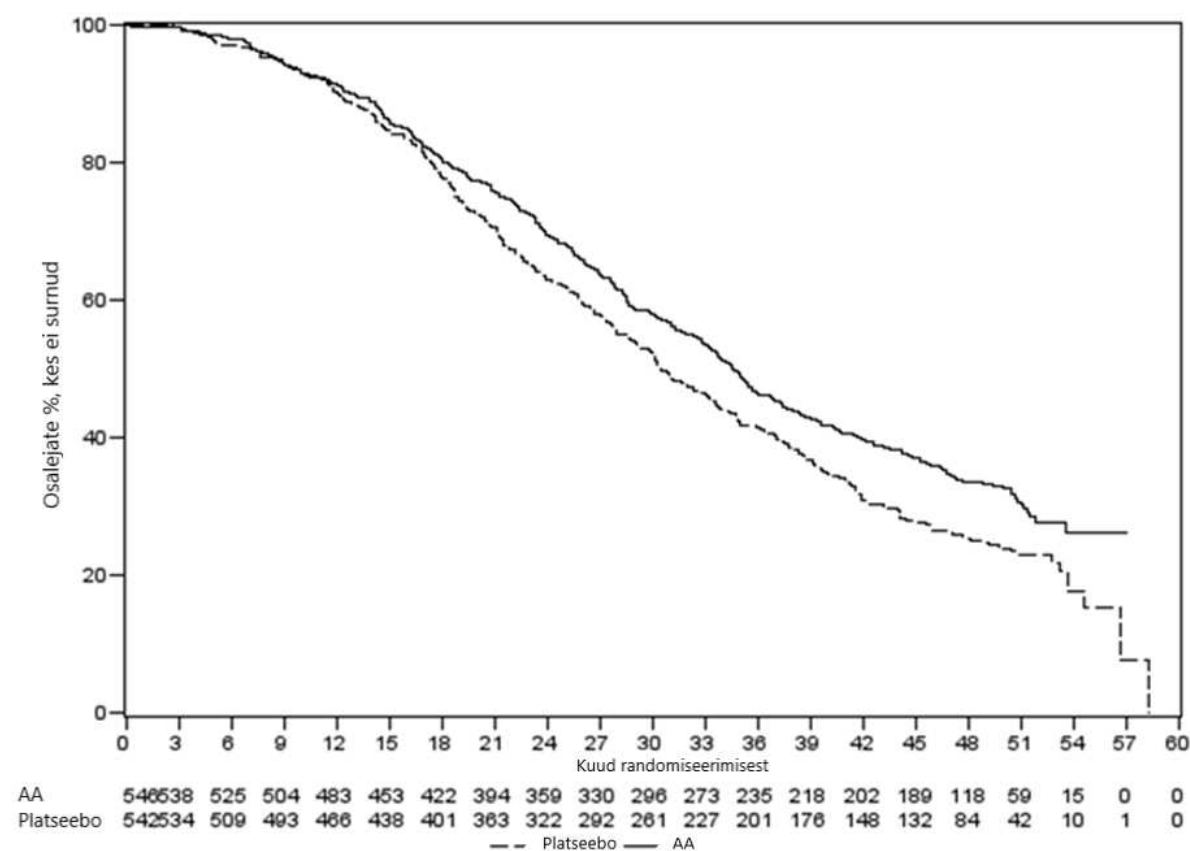
Surmajuhud (%)	354 (65%)	387 (71%)
Üldelulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p väärtus*	0,0033	
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ei ole hinnatud

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab abirateroonatsetaati.

Joonis 5. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadiga või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga, lõppanalüüs



AA= abirateroonatsetaat

Lisaks täheldatud üldelulemuse ja rPFSi paranemisele näidati ravi kasulikkust abirateroonatsetaadi ja platseebo võrdluses kõigi teiseste tulemusnäitajate osas:

Aeg PSA progresseerumiseni PCWG2 kriteeriumide alusel: aja mediaan PSA progresseerumiseni oli 11,1 kuud abirateroonatsetaati saanud patsientidel ja 5,6 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,488; 95% CI: (0,420; 0,568), $p < 0,0001$]. Aeg PSA progresseerumiseni oli ligikaudu kaks korda pikem abirateroonatsetaadida ravimisel (riskitiheduste suhe = 0,488). Kinnitatud PSA vastusega osalejate osakaal oli suurem abirateroonatsetaadi rühmas kui platseeborühmas (62% vs. 24%, $p < 0,0001$). Pehme te kudede mõõdetava haigusega osalejatel esines abirateroonatsetaadiga ravimise puhul oluliselt suurem osalise ja täieliku kasvaja ravivastuse arv.

Aeg opiaadi kasutamiseni vähist tingitud valu tõttu: aja mediaan opiaadi kasutamiseni eesnäärmevähist tingitud valu tõttu lõppanalüüsi ajal oli abirateroonatsetaati saanud patsientidel 33,4

kuud ja platseebot saanud patsientidel 23,4 kuud [riskitiheduste suhe = 0,721; 95% CI: (0,614; 0,846), $p < 0,0001$].

Aeg tsütotoksilise keemiaravi alguseni: aja mediaan tsütotoksilise keemiaravi alguseni oli 25,2 kuud abirateroonatsetaati saanud patsientidel ja 16,8 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,580; 95% CI: (0,487; 0,691), $p < 0,0001$].

Aeg ECOG skoori halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra: aja mediaan ECOG skoori halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra oli 12,3 kuud abirateroonatsetaati saanud patsientidel ja 10,9 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,821; 95% CI: (0,714; 0,943), $p = 0,0053$].

Järgnevad uuringu tulemusnäitajad näitasid abirateroonatsetaadiga ravimise statistiliselt olulisi eeliseid:

Objektiivne vastus: objektiivne vastus määratleti kui nende mõõdetava haigusega osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku või osalise vastuse RECIST'i kriteeriumide järgi (algne lümfisõlme suurus pidi olema ≥ 2 cm, et pidada seda sihtkahjustuseks). Uuringu alguses mõõdetava haigusega osalejate, kellel esines objektiivne vastus, osakaal oli 36% abirateroonatsetaadi rühmas ja 16% platseeborühmas ($p < 0,0001$).

Valu: ravi abirateroonatsetaadiga vähendas oluliselt keskmise valu intensiivsuse progresseerumise riski 18% võrra võrreldes platseeboga ($p = 0,0490$). Aja mediaan progresseerumiseni oli 26,7 kuud abirateroonatsetaadi rühmas ja 18,4 kuud platseeborühmas.

Aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni: ravi abirateroonatsetaadiga vähendas FACT-P (üldskoori) halvenemise riski 22% võrra võrreldes platseeboga ($p = 0,0028$). Keskmise aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni oli 12,7 kuud abirateroonatsetaadi rühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

Uuring 301 (patsiendid, kes olid saanud varem keemiaravi)

Uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid saanud varem dotsetakseeli. Patsientide haigus ei pidanud olema progresseerunud dotsetakseel-raviga, sest sellest keemiaravist põhjustatud toksilisus võis viia ravi katkestamiseni. Patsiendid said uuringuravi, kuni ilmnes PSA taseme progresseerumine (kinnitatuna 25% tõusuna patsientide algtasemest/madalaimast tasemest) koos protokollis määratletud radiograafilise progressiooni ja sümptomaatilise või kliinilise progresseerumisega. Sellest uuringust jäeti välja eesnäärmevähi raviks varem ketokonasooli saanud patsiendid. Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemikus 39...95).

Abirateroonatsetaati saanud patsientide arv oli rassilise jaotuvuse alusel 737 (93,2%) valgenahalist, 28 (3,6%) mustanahalist, 11 (1,7%) Aasia päritolu patsienti ja 14 (1,6%) ülejäänut. Üheteistkümmel protsendil uuringuga liitunud patsientidest oli ECOG sooritusvõime skoor 2; 70%-l esinesid radiograafilised tõendid haiguse progresseerumise kohta koos PSA taseme progresseerumisega või ilma; 70% oli juba saanud tsütotoksilist keemiaravi ühel korral ja 30% kahel korral. Maksametastaase esines 11%-l abirateroonatsetaati saanud patsientidest.

Plaanitud analüüsis, mis viidi läbi pärast 552 surmajuhtumi esinemist, oli surnud 42% (333 patsienti 797-st) abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest võrreldes 55%-ga (219 patsienti 398-st) platseebot saanud patsientidest. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist keskmise üldise elulemuse paranemist (vt tabel 7).

Tabel 7. Üldine elulemus patsientide hulgas, kes said kas abirateroonatsetaati või platseebot kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

	Abirateroonatsetaat (N = 797)	Platseebo (N = 398)
Esmane elulemusanalüüs		

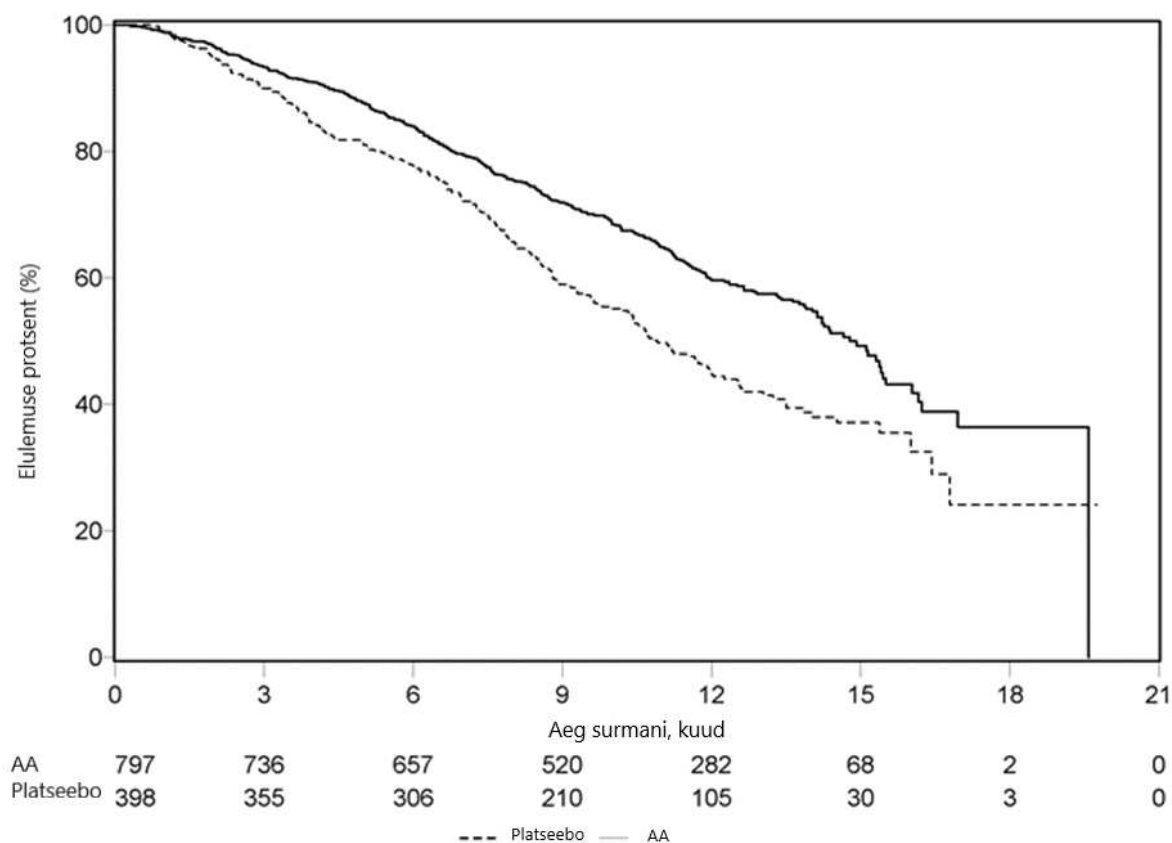
Surmajuhtumid (%)	333 (42%)	219 (55%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p väärtus ^a	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uuendatud elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	501 (63%)	274 (69%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-väärtus on tuletatud ECOG sooritusvõime skoori (0–1 vs. 2), valu skoori (puudub vs. olemas), eelnevalt saadud keemiaravi ravikuuride arvu (1 vs. 2) ja haiguse progresseerumise (ainult PSA vs. radiograafiline progresseerumine) alusel stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

^b Riskitiheduste suhe on tuletatud stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 abirateroonatsetaadi kasuks.

Kõigil hinnatavatel ajahetkedel pärast esimest paari ravikuud oli elusolevate patsientide osakaal suurem abirateroonatsetaati saanud patsientide hulgas võrreldes nende osakaaluga platseebot saanute hulgas (vt joonis 6).

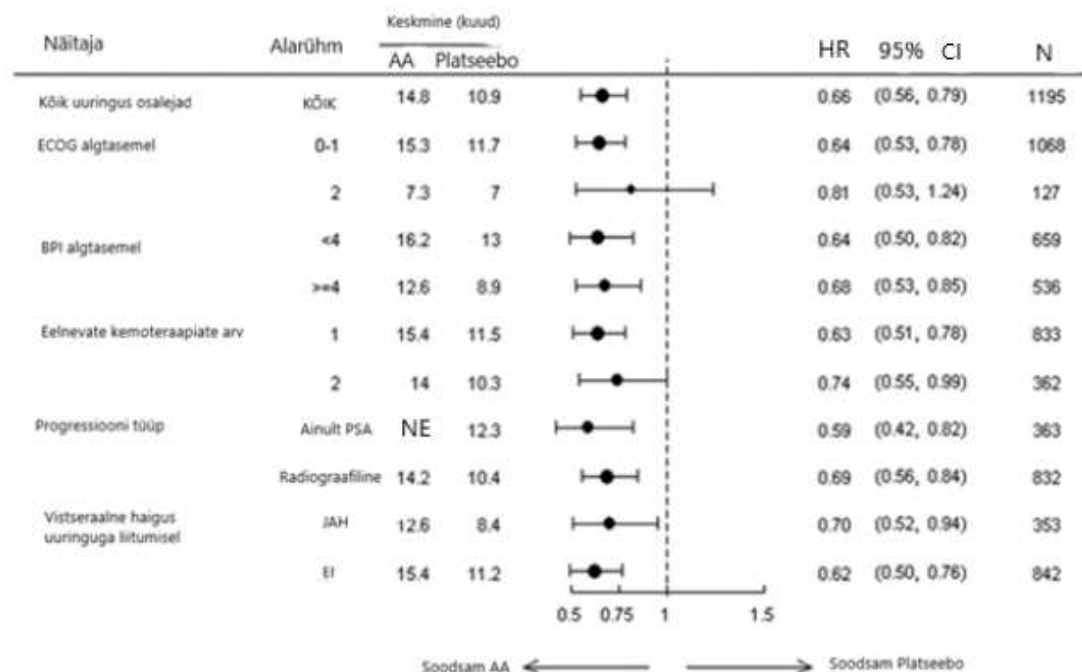
Joonis 6. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientide hulgas, kes said kas abirateroonatsetaati või platseebot kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA= abirateroonatsetaat

Alarühma elulemuse analüüs näitas elulemuse seisukohalt püsivat kasulikkust ravimise korral abirateroonatsetaadiga (vt joonis 7).

Joonis 7. Üldine elulemus alarühmades: riskitiheduste suhe ja 95% usaldusintervall



AA= abirateroonatsetaat; BPI = kinnitatud valu mõõteskaala (*Brief Pain Inventory*); CI = usaldusintervall; ECOG = ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor; HR = riskitiheduste suhe (*hazard ratio*); NE = ei ole võimalik hinnata (*not evaluable*)

Peale täheldatud üldise elulemuse paranemise oli abirateroonatsetaadiga parem ka kõigi uuringu teiseste tulemusnäitajate poolest. Need erinevused olid statistiliselt olulised pärast kohandamist mitmetele testidele, nagu allpool toodud.

Patsientidel, kes said abirateroonatsetaati, näidati märkimisväärselt suuremat üldist PSA vastuse määra (defineeritud kui $\geq 50\%$ langus võrreldes algtaasemega) võrreldes patsientidega, kes said platseebot – 38% vs. 10%, $p < 0,0001$.

Aja mediaan PSA taseme progresseerumiseni oli 10,2 kuud patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, ja 6,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,580; 95% usaldusintervall: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Radiograafilise progressioonivaba elulemuse mediaan oli 5,6 kuud patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, ja 3,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,673; 95% usaldusintervall: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Valu

Leevenenud valuga patsientide osakaal oli statistiliselt olulisel määral suurem abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas võrreldes platseeborühmaga (44% vs. 27%, $p = 0,0002$). Leevenenud valuga patsiendiks loeti patsient, kellel esines kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF)) kõige tugevama valu intensiivsuse skoori vähemalt 30% langus võrreldes algtaasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamiseskoori suurenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel neljanädalase vahega hindamisel. Valu leevenemise suhtes analüüsiti ainult patsiente, kelle algtaaseme valu skoor oli ≥ 4 ja kellel oli valu skoori mõõdetud vähemalt ühel korral pärast algtaaseme määramist (N=512).

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide hulgas oli valu progresseerumisega patsientide osakaal võrreldes platseeborühmaga väiksem 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) ja 18 kuu (35% vs. 46%) pärast. Valu progresseerumise all mõisteti BPI-SF-i kõige tugevama valu intensiivsuse skoori $\geq 30\%$

tõusu võrreldes algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamise skoori vähenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel visiidil, või valuvaigistite kasutamise skoori $\geq 30\%$ tõusu, mida jälgiti kahel järjestikusel visiidil. Valu progresseerumiseni kulunud aeg oli 25. protsentiilis 7,4 kuud abirateroonatsetaadi rühmas võrreldes 4,7 kuuga platseeborühmas.

Luustikuga seotud toimed

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas oli luustikuga seotud kõrvalnähtudega patsientide osakaal väiksem kui platseeborühmas nii 6 kuu (18% vs. 28%), 12 kuu (30% vs. 40%) kui ka 18 kuu (35% vs. 40%) pärast. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas oli aeg, mis kulus esimese luustikuga seotud kõrvalnähu ilmnemiseks 25. protsentiilis, kaks korda pikem kui kontrollrühmas 9,9 kuud vs. 4,9 kuud. Luustikuga seotud kõrvalnähtude all mõisteti patoloogilist murdu, seljaaju kompressiooni, luu palliatiivset kiiritusravi või luude opereerimist.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada abirateroonatsetaadiga läbi viidud uuringute tulemused kaugelearenenud eesnäärmevähiga laste alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Abiraterooni ja abirateroonatsetaadi farmakokineetikat pärast abirateroonatsetaadi manustamist on uuritud tervetel vabatahtlikel, metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel ja ilma vähita uuringus osalejatel, kellel esines kas maksa- või neerukahjustus. Abirateroonatsetaati muudetakse *in vivo* kiiresti abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor (vt lõik 5.1).

Imendumine

Tühja kõhuga suu kaudu abirateroonatsetaadi võtmise järgselt saabub abiraterooni maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 tunni pärast.

Abirateroonatsetaadi koos toiduga manustamisel suurenes kuni 10 korda (AUC) ja kuni 17 korda (C_{max}) abiraterooni süsteemne ekspositsioon võrreldes tühja kõhuga manustamisega ning see sõltus toidu rasvasisaldusest. Arvestades toidukordade koostise ja sisu tavapärase varieeruvusega, võib Abiraterone Norameda võtmine koos toiduga põhjustada ekspositsiooni väga suurt kõikumust. Seetõttu ei tohi Abiraterone Norameda't võtta koos toiduga. Seda tuleb võtta vähemalt üks tund enne või vähemalt kaks tundi pärast söömist. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Inimese vereplasmas on ^{14}C -abiraterooni seonduvus plasmavalkudega 99,8%. Näiv jaotusruumala on ligikaudu 5630 l, mis viitab sellele, et abirateroon jaotub ulatuslikult perifeersetesse kudedesse.

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -abirateroonatsetaadi kapslite suu kaudu manustamist hüdrolüüsib abirateroonatsetaati abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdroksüülmise ja oksüdeerumise teel. Enamik vereringes leiduvast radioaktiivsusest (ligikaudu 92%) leiti abiraterooni metaboliitidena. Täheldatud 15 metaboliidist moodustasid ligikaudu 43% kogu radioaktiivsusest kaks peamist metaboliiti abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat.

Eritumine

Tervetelt uuringus osalejatelt saadud andmete alusel on abiraterooni keskmine plasma poolväärtusaeg ligikaudu 15 tundi. Pärast 1000 mg ^{14}C -abirateroonatsetaadi suukaudset manustamist oli 88% radioaktiivsest annusest tuvastatav roojast ning ligikaudu 5% uriinist. Peamised roojast leitud ühendid olid abirateroonatsetaati muutumatu kujul ja abirateroon (vastavalt ligikaudu 55% ja 22% manustatud annusest).

Maksakahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat uuriti olemasoleva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel (vastavalt Child-Pugh klass A ja B) ning tervetel kontrollisikutel. Pärast 1000 mg

annuse ühekordset suu kaudu manustamist oli abiraterooni süsteemne ekspositsioon kerge maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 11% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 260%. Abiraterooni keskmine poolväärtusaeg oli kerge maksakahjustusega patsientidel pikenenud ligikaudu 18 tunnini ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 19 tunnini.

Teises uuringus uuriti abiraterooni farmakokineetikat olemasoleva raske maksakahjustusega (ChildPugh klass C) patsientidel (n = 8) ja 8 tervel normaalse maksafunktsiooniga isikul. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega suurenes abiraterooni AUC raske maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 600% ja vaba ravimi fraktsioon 80% võrra.

Olemasoleva kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Abirateroonatsetaadi kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravi kasulikkus selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi abirateroonatsetaati kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Patsientide puhul, kellel tekib ravi ajal hepatotoksilisus, võib olla vajalik ravi katkestamine ja annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat võrreldi lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel, kes said stabiilset hemodialüüsravi, ja normaalse neerufunktsiooniga kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suu kaudu manustamist ei olnud abiraterooni süsteemne ekspositsioon lõppfaasis neeruhaigusega dialüüsravi saavatel uuringus osalejatel suurenenud. Manustamisel neerukahjustusega, sh raske neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja annust vähendada (vt lõik 4.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõigis loomade toksilisuse uuringutes oli tsirkuleeriva testosterooni sisaldus oluliselt vähenenud. Selle tulemusena täheldati elundite kaalu vähenemist ja morfoloogilisi ja/või histopatoloogilisi muutusi reproduktiivorganites ning neerupealistes, hüpofüüsis ja rinnanäärmes. Kõik muutused näitasid täielikku või osalist pöörduvust. Reproduktiivorganite ja androgeenide suhtes tundlike organite muutused vastavad abiraterooni farmakoloogiale. Kõik raviga seotud hormonaalsed muutused pöördusid või näidati nende lahenemist pärast 4-nädalast taastumisperioodi.

Nii isas- kui ka emasrottide fertiilsuse uuringutes vähendas abirateroonatsetaati fertiilsust, mis oli täielikult pöörduv 4...16 nädalat pärast abirateroonatsetaadi manustamise lõpetamist.

Arengutoksilisuse uuringus rottidel mõjutas abirateroonatsetaati tiinust, vähendades sealhulgas loodete kaalu ja elulemust. Täheldati mõju välisgenitaalidele, kuigi abirateroonatsetaati ei olnud teratogeenne.

Neis fertiilsus- ja arengutoksilisuse uuringutes rottidel olid kõik toimed seotud abirateroonatsetaadi farmakoloogilise aktiivsusega.

Peale loomade toksikoloogilistes uuringutes täheldatud reproduktiivorganite muutuste ei leitud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilistes uuringutes spetsiifilisi kahjulikke toimeid inimestele. Abirateroonatsetaati ei olnud 6-kuulises uuringus transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel kantserogeenne. 24-kuulises uuringus rottidel suurendas abirateroonatsetaati interstitsiaalsete rakkude neoplasmade esinemissagedust munandites. Seda leidu seostatakse abirateroonatsetaadi farmakoloogilise toimega ja rottidele spetsiifiliseks. Abirateroonatsetaati ei olnud kantserogeenne emastel rottidel.

Toimeaine abirateroon on keskkonnaohtlik veekeskkonnas, eeskätt kaladele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloos
Naatriumlaaurüülsulfaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate (Opadry II 85F90093 Purple)

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blisterpakendid

Blisterpakendis on 56, 56x1, 60 või 60x1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Toimemehhanismi tõttu võib see ravim kahjustada arenevat loodet; seetõttu ei tohi rasedad või naised, kes võivad olla rasedad, käsitseda seda ilma kaitsevahenditeta, nt kinnasteta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. See ravimpreparaat võib olla ohtlik veekeskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Norameda
Meistrų g. 8A
LT-02189 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1028521

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.05.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2021