

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abiraterone Viasana 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati.
INN: *Abirateronum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245 mg laktoosmonohüdraati ja 23 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Lillat värvi, ovaalse kujuga, kaksikkumer, kaldservaga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis "A" ja teisel küljel "500"; mõõtmetega 20 mm x 10 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Abiraterone Viasana on näidustatud koos prednisooni või prednisolooniga:

- esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel koos 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 dotsetakselil põhineva keemiaravi ajal või pärast seda.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit võib määrata vastava ettevalmistusega tervishoiutöötaja.

Annustamine

Soovitav annus on 1000 mg (2 × 500 mg tabletti) ühekordse ööpäevase annusena, mida ei tohi võtta koos toiduga (vt alltoodud lõik „Manustamisviis“). Tablettide võtmine koos toiduga suurendab abiraterooni süsteemset saadavust (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Prednisooni või prednisolooni annustamine

Metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi korral kasutatakse Abiraterone Viasana't koos 5 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähi korral kasutatakse Abiraterone Viasana't 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, iga 2 nädala järel esimese 3 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 3 kuu jooksul iga 2 nädala järel ja seejärel üks kord kuus (vt lõik 4.4).

Olemasoleva hüpokaleemiaga patsientidel või neil patsientidel, kellel tekib hüpokaleemia ravi ajal abirateroonatsetaadiga, tuleb kaaluda kaaliumisisalduse hoidmist väärtusel $\geq 4,0$ mM.

Patsientidel, kellel tekib ≥ 3 . astme toksilisus, sealhulgas hüpertensioon, hüpokaleemia, turse ja muu mittemineralokortikoidne toksilisus, tuleb ravi peatada ja alustada sobiva raviga. Ravi abirateroonatsetaadiga ei tohi uuesti alustada enne, kui toksilisuse sümptomid on vähenenud 1. astme või algtasemeni.

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

Maksatoksilisus

Patsientidel, kellel ravi ajal ilmneb maksatoksilisus [alaniini aminotransferaasi (ALAT) suurenemine või aspartaataminotransferaasi (ASAT) suurenemine 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 (1 tablett) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle ravi uuesti alustati, tuleb seerumi transaminaaside sisaldust jälgida vähemalt iga 2 nädala järel esimese 3 kuu jooksul ning seejärel üks kord kuus. Kui maksatoksilisus ilmneb vähendatud 500 mg ööpäevase annuse kasutamisel uuesti, tuleb ravi katkestada.

Kui patsientidel tekib ravi ajal raske maksatoksilisus (ALAT või ASAT $20\times$ ULN), tuleb ravi katkestada ja patsiente ei tohi selle preparaadiga enam ravida.

Maksakahjustus

Kerge olemasoleva maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass A) ei ole annust vaja kohandada.

On näidatud, et mõõdukas maksakahjustus (Childi-Pugh' klass B) suurendab pärast abirateroonatsetaadi ühekordse 1000 mg suukaudse annuse manustamist süsteemset abiraterooni saadavust ligikaudu 4-kordselt (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi mitmekordsete annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass B või C). Annust ei ole võimalik hinnanguliselt kohandada. Abirateroonatsetaadi kasutamist tuleb hoolega kaaluda 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 abirateroonatsetaati 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 abirateroonatsetaadi asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Abiraterone Viasana on suukaudseks manustamiseks.

Tabletid tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 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 [Childi-Pugh' klass C (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- Abirateroonatsetaat koos prednisooni või prednisolooniga on vastunäidustatud kombinatsioonis Ra-223 preparaadiga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mineralokortikoidide liiast tingitud hüpertensioon, hüpokaleemia, vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Abirateroon 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).

Abirateroonatsetaati tuleb kardiovaskulaarse haiguse anamneesiga patsientidel kasutada ettevaatlikult. Abirateroonatsetaadiga läbi viidud 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 New Yorgi südameassotsiatsiooni (NYHA) III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II...IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtus < 50%.

Uuringutest 3011 ja 302 jäeti välja kodade fibrillatsiooni või muud südame arütmia vastast ravi vajavad patsiendid. Ravimi ohutus patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusmaht (LVEF) on < 50% või kellel on NYHA III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või NYHA II...IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 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 teha südamefunktsiooni hindamine (nt ehkardiogramm). Enne ravi abirateroonatsetaadiga tuleb ravida südamepuudulikkust ja optimeerida südamefunktsioon. Korrigeerida ja kontrollida tuleb hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. Ravi ajal tuleb esimese 3 kuu jooksul iga 2 nädala tagant ja hiljem, kui kõrvalekalded on korrigeeritud, kord kuus jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust, vedelikupeetust (kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed) ning teisi südame paispuudulikkuse nähte ja sümptomeid. Patsientidel, kellel abirateroonatsetaadi raviga seoses tekib hüpokaleemiat, on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Südamefunktsiooni tuleb hinnata kliiniliste näidustuste kohaselt, määrata asjakohane ravi ja kliiniliselt olulise südamefunktsiooni halvenemise korral kaaluda selle ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Maksatoksilisus ja -kahjustus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärset tõusu, mistõttu oli vaja ravi katkestada või muuta annustamist (vt lõik 4.8). Seerumi transaminaaside taset tuleb määrata enne ravi alustamist iga 2 nädala järel esimese 3 ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Kui kliinilised sümptomid või nähud viitavad maksatoksilisuse tekkimisele, tuleb kohe määrata seerumi transaminaaside sisaldus. Kui mingil hetkel tõuseb ALAT või ASAT üle 5-kordse ULN-i, 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 maksatoksilisus (ALAT või ASAT 20× ULN), tuleb ravi katkestada ja patsiente ei tohi selle ravimiga enam ravida.

Kliinilistest uuringutest jäeti välja aktiivse või sümptomaatilise viirushepatiidi patsiendid, seega puuduvad andmed, mis toetaksid abirateroonatsetaadi kasutamist sellistel patsientidel.

Puuduvad kliinilised andmed abirateroonatsetaadi mitme annuse manustamise kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass B või C). Abirateroonatsetaadi 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 abirateroonatsetaati 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 ja patsienti soovitatakse jälgida neerupealiste koore puudulikkuse suhtes. Kui pärast kortikosteroidide kasutamise lõpetamist jätkatakse abirateroonatsetaadi kasutamist, tuleb patsiente jälgida mineralokortikoidide liiast tingitud sümptomite suhtes (vt teavet eespool).

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

Luutihedus

Metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga meestel võib väheneda luutihedus. Abirateroonatsetaadi 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.

Hüpoplükeemia

Abirateroon plus prednisooni/prednisolooni manustamisel olemasoleva diabeediga patsientidele, kes said pioglitasoni või repagliniidi on teatatud hüpoplükeemia juhtudest (vt lõik 4.5); seetõttu tuleb diabeediga patsientidel jälgida veresuhkru taset..

Kasutamine koos keemiaraviga

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

Võimalikud riskid

Metastaatilise eesnäärmevähiga meestel, sh abirateroonatsetaadi ravi saavatel, võivad tekkida aneemia ja seksuaalfunktsiooni häired.

Toimed skeletilihastele

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel on teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi juhtudest. Enamik juhtudest tekkisid esimesel 6 ravikuul ja möödusid abirateroonatsetaadi ravi lõpetamisel. Patsientide puhul, kellel samal ajal kasutatakse ravimpreparaate, mis on seotud müopaatia/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/prednisolooniga 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 kergete sümptomitega eesnäärmevähiga patsientidel, nagu on täheldatud kliinilistes uuringutes..

Soovitav on mitte alustada järgnevat ravi Ra-223-ga vähemalt 5 päeva jooksul pärast viimast abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga viimast manustamist.

Abiained

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

See ravim sisaldab 46 mg naatriumi kahe õhukese polümeerikattega tableti annuse kohta, mis on võrdne 2,3% WHO poolt soovitatud maksimaalsest päevasest 2 g naatriumi kogusest täiskasvanule.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toidu mõju abirateroonatsetaadile

Manustamine koos toiduga suurendab märkimisväärselt abirateroonatsetaadi imendumist. Ravimi efektiivsust ja ohutust manustamisel koos toiduga ei ole kindaks 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 ööpäevas 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 fenütoin, 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 ekspositsiooni

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) AUC_{24} suurenes ligikaudu 33%.

Ettevaatlik tuleb olla samaaegsel 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 3 ravimit vajavad ensüümi CYP2D6, et moodustada aktiivseid analgeetilise toimega metaboliite).

CYP2C8 ravimitevahelise koostoime uuringus tervetel osalejatel suurenes pioglitasooni AUC 46% ja pioglitasooni aktiivsete metaboliitide M-III ja M-IV AUC vähenes 10%, kui pioglitasooni manustati koos abirateroonatsetaadi 1000 mg üksikannusega.

Samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente jälgida kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C8 substraadiga seotud mürgistusnähtude suhtes. Ensüümi CYP2C8 vahendusel metaboliseeritavad ravimid on muu hulgas näiteks pioglitasoon 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 suurened a OATP1B1 abil eritavate ravimpreparaatide kontsentratsioon. Kliinilised andmed transporteril

põhineva koostoime kinnitamiseks puuduvad.

Kasutamine koos QT-intervalli pikendavate ravimitega

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb olla ettevaatlik, kui abirateroonatsetaati 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 prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust. Kasutamine koos abirateroonatsetaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised

Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi kasutamise kohta raseduse ajal ja see ravim ei ole mõeldud kasutamiseks rasedustumisvõimelistel naistel.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

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 rasedustumisvastase meetodiga kasutada ka kondoomi. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

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

Imetamine

Abirateroonatsetaat 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

Abirateroonatsetaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

III faasi koonduringu kõrvaltoimete analüüsis täheldati abirateroonatsetaadiga kõrvaltoimeid $\geq 10\%$ -l patsientidest, sh perifeerne turse, hüpokaleemia, hüpertensioon, kuseteede infektsioon jaalaniini aminotransferaasi ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

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

Abiraterone Viasana võib oma toime mehhanismi farmakodünaamika tõttu põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. III faasi uuringus täheldati oodatavaid mineralokortikoidide 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, täheldati võrreldes patsientidega, kes said platseebot, kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpokaleemiat vastavalt 6%-l vs. 1%-l patsientidest, CTCAE klassifikatsiooni (versioon

4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpertensiooni vastavalt 7%-l vs. 5%-l patsientidest ning 3. ja 4. astme vedelikupeetust (perifeerne turse) vastavalt 1%-l vs. 1%-l patsientidest. Mineralokortikoidide 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 alltoodud loetelus esinemissageduse alusel. Esinemissageduse kategooriad 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 esitatud 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: hüpertriglütserideemia
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
Lihaskoe 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 vähenemist.

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

^a Spontaansed teated turuletulekujärgselt kogemusest.

^b Alaniini aminotransferaasi ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine sisaldab ka ALAT-i ning ASAT-i tõusuga maksafunktsiooni häireid.

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati järgnevaid CTCAE klassifikatsiooni (versioon

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

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste oli suurem patsientide alarühmades, kus ravieelne sooritusvõime staatus oli ECOG2, samuti eakatel patsientidel (≥ 75 -aastased).

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...IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtus < 50%.

Kõik patsiendid, kes uuringusse kaasati (nii toimeainet kui ka platseebot saanud patsiendid), said samal ajal androgeen-deprivatsioonravi, 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: kodade 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%.

Maksatoksilisus

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel on täheldatud maksatoksilisust koos ALAT-i, ASAT-i aktiivsuse ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisega. III faasi kliinilistes uuringutes täheldati 3. ja 4. astme maksatoksilisust (nt ALAT-i või ASAT-i taseme tõus > 5× ULN või bilirubiini sisalduse suurenemine > 1,5× ULN) 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 maksatoksilisust 8,4%-l abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest. 10 patsienti katkestas ravi maksatoksilisuse tõttu: 2 patsiendil oli 2. astme maksatoksilisus, 6 patsiendil oli 3. astme maksatoksilisus ja 2 patsiendil oli 4. astme maksatoksilisus. Uuringus 3011 ei surnud hepatotoksilisuse tagajärjel ükski patsient. III faasi kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle ALAT-i või ASAT-i tasemed olid juba algselt kõrged, suurem tõenäosus maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemiseks võrreldes normaalsete väärtustega patsientidega. Kui täheldati ALAT-i või ASAT-i tõusu > 5× ULN või bilirubiini taseme tõusu > 3× ULN, katkestati või lõpetati abirateroonatsetaadi kasutamine. Märkimisväärset maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemist esines 2 korral (vt lõik 4.4). Neil 2 patsiendil, kelle maksafunktsiooni testide tulemused olid algtasemel normaalsed, esines ALAT-i või ASAT-i taseme tõus 15...40× ULN ja bilirubiini taseme tõus 2...6× ULN. 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-i või ASAT-i taseme tõusu 35-l (6,5%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsiendil.

Aminotransferaaside taseme tõus lahenes kõigil patsientidel, välja arvatud 3 puhul (2 patsiendil olid uued maksa hulgemetastaasid ja 1 patsiendil tõusis ASAT-i tase umbes 3 nädalat pärast viimast abirateroonatsetaadi annust). III faasi kliinilistes uuringutes teatati ravi katkestamisest ALAT-i ja ASAT-i taseme tõusu või ebanormaalsete maksafunktsiooni näitajate tõttu 1,1%-l abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest ja 0,6%-l platseebot saanud patsientidest, surmajuhtudest

maksatoksilisuse tõttu ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes vähendati maksatoksilisuse riski, jättes välja patsiendid, kellel oli uuringu alguses hepatiit või olulised kõrvalekalded maksafunktsiooni testides. Uuringust 3011 jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT-i ja ASAT olid $> 2,5 \times \text{ULN}$, bilirubiin $> 1,5 \times \text{ULN}$ ja need, kellel oli aktiivne või sümptomaatiline 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 $\geq 2,5 \times \text{ULN}$ ning maksa metastaaside olemasolul $> 5 \times \text{ULN}$.

Uuringusse 302 ei kaasatud maksa metastaasidega patsiente ning uuringust jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT-i ja ASAT-i väärtused olid $\geq 2,5 \times \text{ULN}$. 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 $> 20 \times \text{ULN}$, ei antud enam uuesti uuringuravimit. Ravi uuesti alustamise ohutus sellistel patsientidel ei ole teada. Maksatoksilisuse mehhanism ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Kogemused abirateroonatsetaadi üleannustamise kohta inimestel 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 muudetakse *in vivo* abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor. Täpsemalt inhibeerib abirateroon selektiivselt ensüümi 17α -hüdroksülaas / C17,20-lüaas (CYP17). See ensüüm on ekspresseerunud ja seda on vaja androgeenide biosünteesiks munandite, neerupealise ja eesnäärme kasvajakudedes. CYP17 katalüüsib pregnenolooni ja progesterooni konverteerimist testosterooni prekursoriteks – vastavalt dehüdroepiandrosterooniks (DHEA) ja androstenediooniks 17α -hüdroksülaasile 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-deprivatsioonravi meetodid, 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 abirateroonatsetaatri testosteroonisaldust vereseerumis sellisel määral, et seda ei saa enam tavapäraste üldkasutatavate analüüsi vahenditega määrata.

Farmakodünaamilised toimed

Abirateroonatsetaat vähendab testosterooni ja teiste androgeenide sisaldust vereseerumis rohkem kui 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 kemoterapia ebaõnnestus, langes PSA tase vähemalt 50% võrra 38%-l patsientidest, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes 10%-ga platseebot saanutest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsust hinnati kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus (uuringud 3011, 301 ja 302) metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi ja kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel.

Uuringusse 3011 kaasati patsiendid, kellel oli esmakordselt diagnoositud metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk (viimase 3 kuu jooksul enne randomiseerimist) ja kellel olid progностilised kõrge riski tegurid. Kõrge riski prognoos defineeriti kui vähemalt 2 riskiteguri esinemist järgmisest 3st: 1) Gleasoni skoor ≥ 8 , 2) 3 või rohkem haiguskollet tuvastatud luuskaneeringul, 3) mõõdetavate vistseraalsete metastaaside olemasolu (v.a lümfisõlmede haigus). Aktiivse raviga rühmas manustati abirateroonatsetaati 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikese annuse prednisooniga, 5 mg üks kord ööpäevas, lisaks androgeen-deprivatsioonravile (LHRH agonistid või orhidektoomia), mis oli standardravi. Kontrollrühma patsiendid said androgeen-deprivatsioonravi ja platseebot abirateroonatsetaadi ja prednisooni asemel.

Uuringusse 302 kaasati dotsetakseelravi mittesaanud patsiendid, uuringusse 301 kaasati aga patsiendid, kes olid varem saanud dotsetakseeli. Patsiendid kasutasid LHRH analooge või nad olid läbinud 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 mõlemas uuringus patsientidele uuringuravimit manustada kuni ravi katkestamise kriteeriumide täitmiseni, mis on mõlema uuringu jaoks esitatud allpool.

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

Uuring 3011 (esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi patsiendid)

Uuringus 3011 (n = 1199) oli kaasatud patsientide vanuse mediaan 67 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide raasiline kuuluvus oli järgmine: kaukaasia 832 (69,4%), aasia 246 (20,5%), mustanahalised või afroameeriklased 25 (2,1%), muud 80 (6,7%) ja 13 (1,1%) patsiendi rass oli teadmata/ei ole teatatud ning Ameerika indiaanlaste või Alaska põliselanike hulka kuulus 3 (0,3%) patsienti. 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 ravi, kiiritusravi või läbinud kirurgilise operatsiooni metastaatilise eesnäärmevähi tõttu, välistati uuringust; erandiks olid patsiendid, kes said kuni 3 kuu jooksul androgeen-deprivatsioonravi või 1 palliativse kiiritusravi seansi või keda opereeriti metastaatilise haiguse sümptomite ravimiseks. Efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (*radiographic progression-free survival*, rPFS). Ravieelse 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 progresseerumiseni, uuringus osalemise nõusoleku tagasivõtmiseni, mittevastavõetava toksilisuse tekkimiseni või surmani.

Radiograafiline progressioonivaba elulemus defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni radiograafilise progressioonini või surmani mis tahes põhjusel. Radiograafiliseks progressiooniks loeti progressioon luuskaneeringul (eesnäärmevähi 2. tööühma ehk Prostate Cancer Working Group-2

(PCWG2) muudetud kriteeriumite alusel) või pehmete kudede kahjustuste progressioon KT või MRT uuringul (vastuse hindamise kriteeriumide järgi soliidtuumorite korral ehk Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 alusel).

Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFS-i erinevust (vt tabel 2 ja joonis 1).

Tabel 2: Radiograafiline progressioonivaba elulemus – stratifitseeritud analüüs, ravikavatsusega populatsioon (uuring PCR3011)

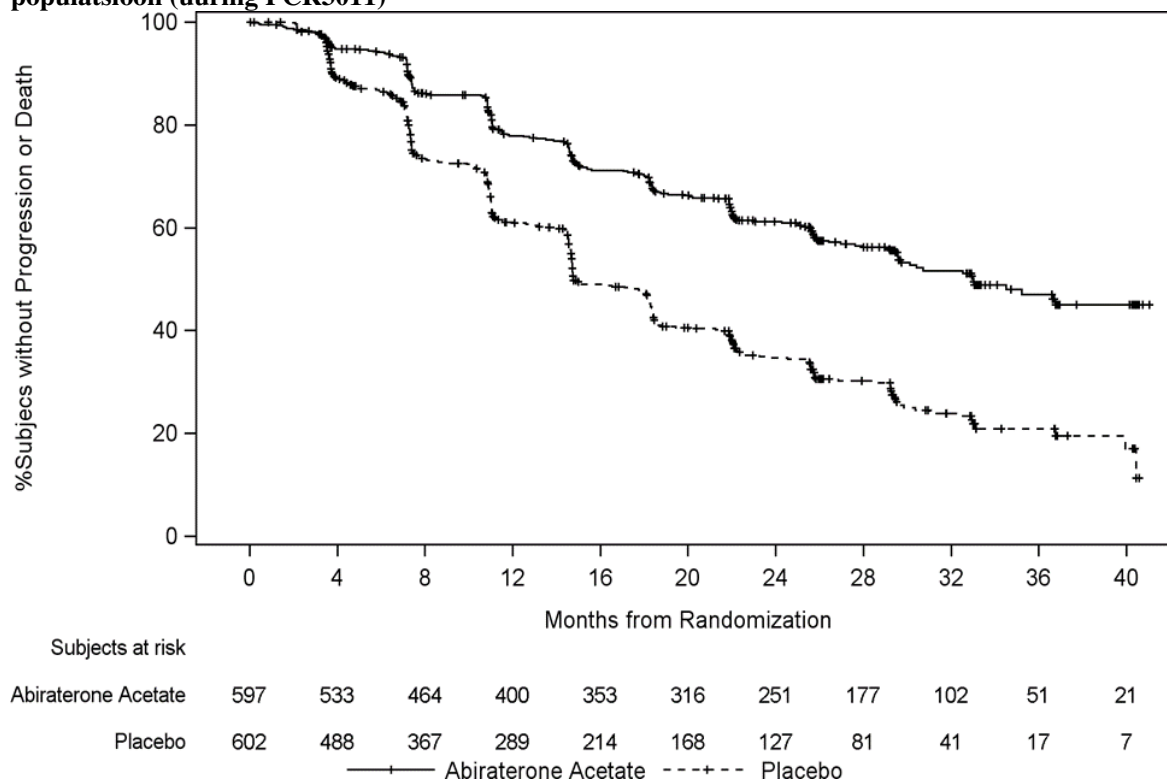
	AA-P	Platseebo
Randomiseeritud isikud	597	602
Sündmus	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Tsenseeritud	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Sündmuseni kulunud aeg (kuudes)		
Mediaan (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Vahemik	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-väärtus ^a	< 0,0001	
HR (95% CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Märkus: + = tsenseeritud vaatlus. NE = ei ole hinnatud. rPFS-i sündmuse määramisel arvestatakse radiograafilist progressiooni ja surma. AA-P = patsiendid, kes said abirateroonatsetaati ja prednisooni. HR = riskitiheduste suhe.

^a P-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG PS-i skoori (0/1 või 2) ja vistseraalsete haiguskollete alusel (ei leidu või leidub).

^b HR saadakse stratifitseeritud võrdelise riski mudeli alusel. HR < 1 on AA-P kasuks.

Joonis 1: Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri graafik, ravikavatsusega populatsioon (uuring PCR3011)



AA-P ja androgeen-deprivatsioonravi saanud rühmas täheldati statistiliselt olulist OS-i paranemist koos surma riski 38% vähenemisega võrreldes platseebo ja androgeen-deprivatsioonravi rühmaga (HR = 0,166; 95% CI: [0,56; 0,78]; p < 0,0001; vt tabel 3 ja joonis 2).

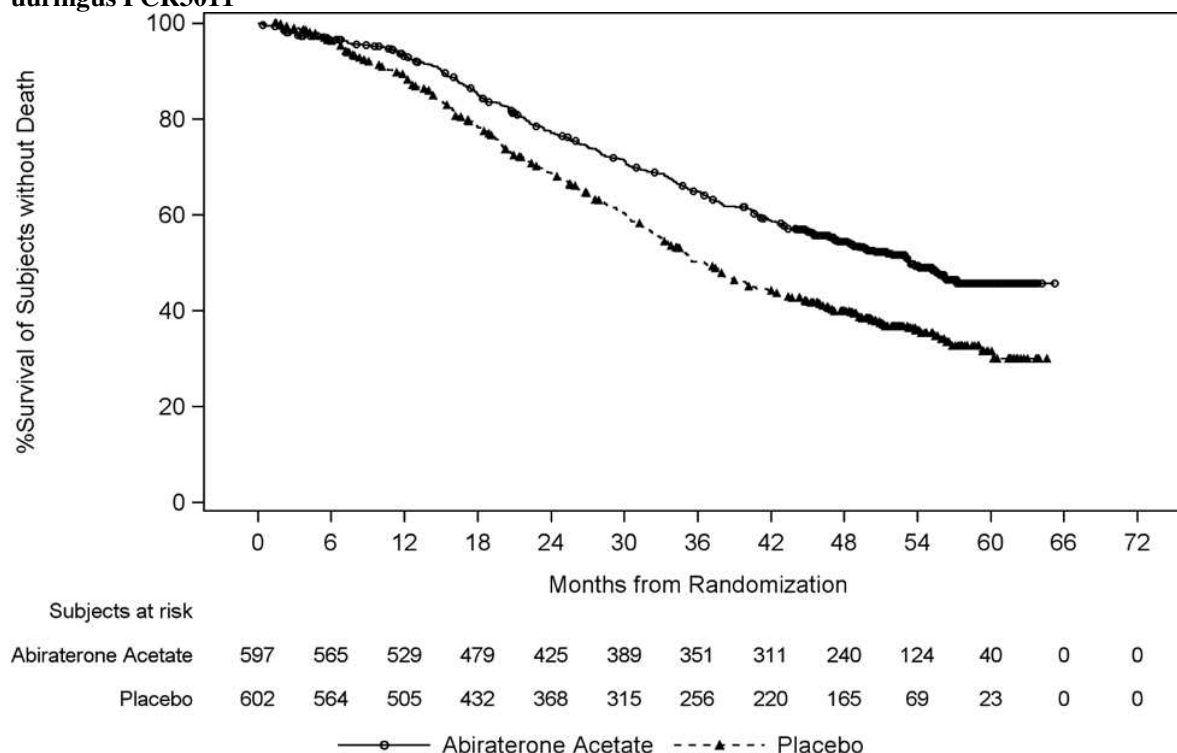
Tabel 3: Abiraterooni või platseeboga ravitud patsientide üldine elulemus uuringus PCR3011 (ravikavatsusliku rühma analüüs)

Üldine elulemus	AA + prednisoon (N = 597)	Platseebod (N = 602)
Surmajuhtumid (%)	275 (46%)	343 (57%)
Elulemuse mediaan kuudes (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 võrdelise riski mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 on AA + prednisooni kasuks.

Joonis 2: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri graafik, ravikavatsusega populatsiooni analüüs uuringus PCR3011



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-i paremisele tõendati abirateroonatsetaadi kasulikkus võrreldes platseeboga ka kõigi prospektiivselt määratletud teiseste tulemusnäitajatega.

Uuring 302 (keemiarvai 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 abirateroonatsetaadiga ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide vanuse mediaan 71 aastat ning platseeboga ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide vanuse mediaan oli 70 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli valgest rassist 520 (95,4%), mustast rassist 15 (2,8%), aasia rassist 4 (0,7%) ja muudest rassidest 6 (1,1%). ECOG järgi oli sooritusstaatus 76%-l patsientidest 0 ja 24%-l patsientidest 1 mõlemas ravirühmas. 50%-l 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 opiaatide kasutamiseni vähi põhjustatud valu tõttu, aega tsütotoksilise keemiaravi alustamiseni, aega ECOG staatuse halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra ja aega PSA taseme progresseerumiseni PCWG2 kriteeriumide alusel. Uuringuravi katkestati selge kliinilise progresseerumise korral. Samuti võidi ravi katkestada kinnitatud radiograafilise progresseerumise korral uurija äranägemisel.

rPFS-i hindamiseks kasutati järjestikust kuvamist PCWG2 kriteeriumide (luukahjustuste jaoks) ja

modifitseeritud vastuse hindamise kriteeriumide järgi soliidtuumorite korral (RECIST) (pehmete kudede kahjustuste jaoks). rPFS-i analüüs kasutas tsentraalselt ülevaadatud progressiooni radiograafilist hindamist.

Plaanitud rPFS-i 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 rPFS-i erinevust (vt tabel 4 ja joonis 3).

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

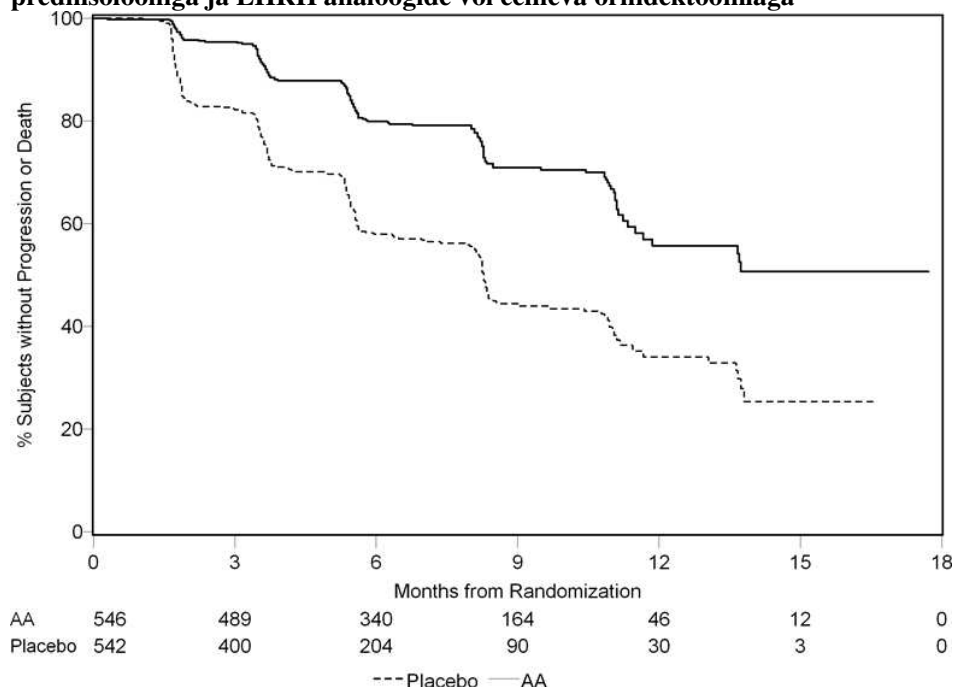
	Abirateroonatsetaat (N=546)	Platseebo (N=542)
Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS)		
Progresseerumine või surm	150 (28%)	251 (46%)
rPFS-i mediaan kuudes (95% CI)	Ei saavutatud (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-väärtus*	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ei ole hinnatud.

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

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab AA-d.

Joonis 3: Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA = abirateroonatsetaat.

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

607 osalejal esines radiograafiline progresseerumine või nad surid: 271 (50%) abirateroonatsetaadi 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 abirateroonatsetaadi rühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

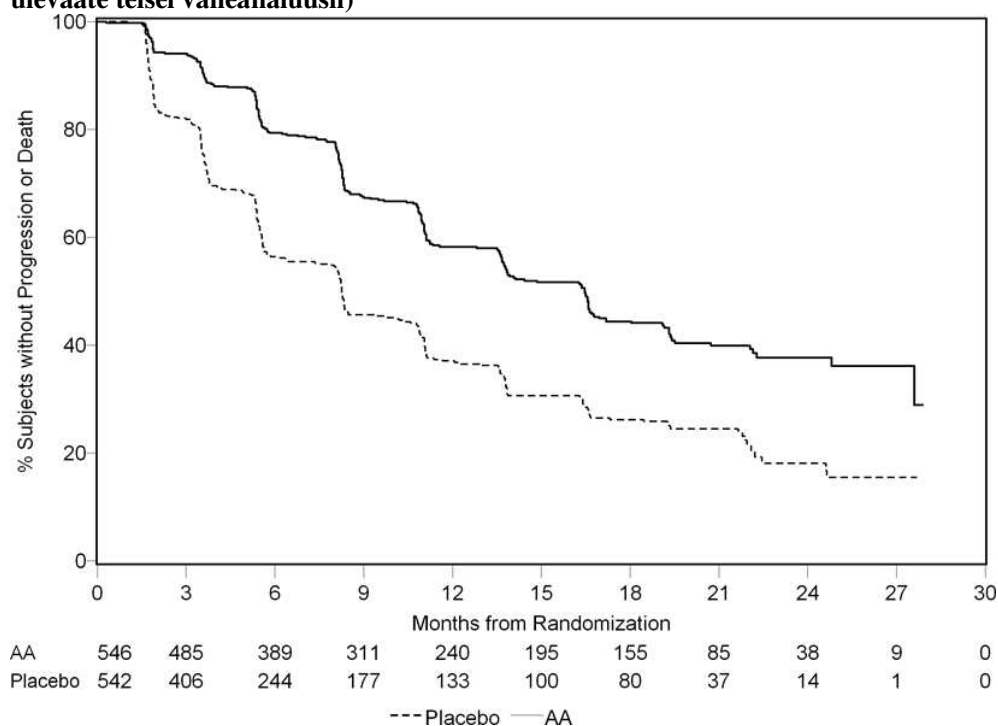
Tabel 5: Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)

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

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

** HR < 1 eelistab AA-d.

Joonis 4: Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)



AA = abirateroonatsetaat.

Üldise elulemuse plaanitud vaheanalüüs (IA) 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 võrreldes platseeborühmaga ning surma risk vähenes 25% võrra (HR = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), kuid OS ei ole lõplik ja vahetulemused ei vastanud statistilise olulisuse eeldefineeritud piiridele (vt tabel 4). Elulemust jälgiti pärast seda IA-d.

Üldise elulemuse kavandatud lõppanalüüs tehti pärast 741 surmajuhu esinemist (järeljälgimise mediaan oli 49 kuud). Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli selleks ajaks surnud 65% (354 patsienti 546-st) ja platseeboga ravitud patsientidest 71% (387 patsienti 542-st). Abirateroonatsetaadi rühmas näidati statistiliselt olulist paremust üldise elulemuse osas 19,4%-lise vähenemisega surmajuhtude riskis (riskitiheduste suhe = 0,806, 95% UI: [0,697...0,931], p = 0,0033) ja 4,4-kuulist üldise elulemuse mediaani paranemist (AA 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 abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

	Abirateroonatsetaat (N=546)	Platseebo (N=542)
Elulemuse vaheanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	147 (27%)	186 (34%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	Not reached (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-väärtus*	0,0097	
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	

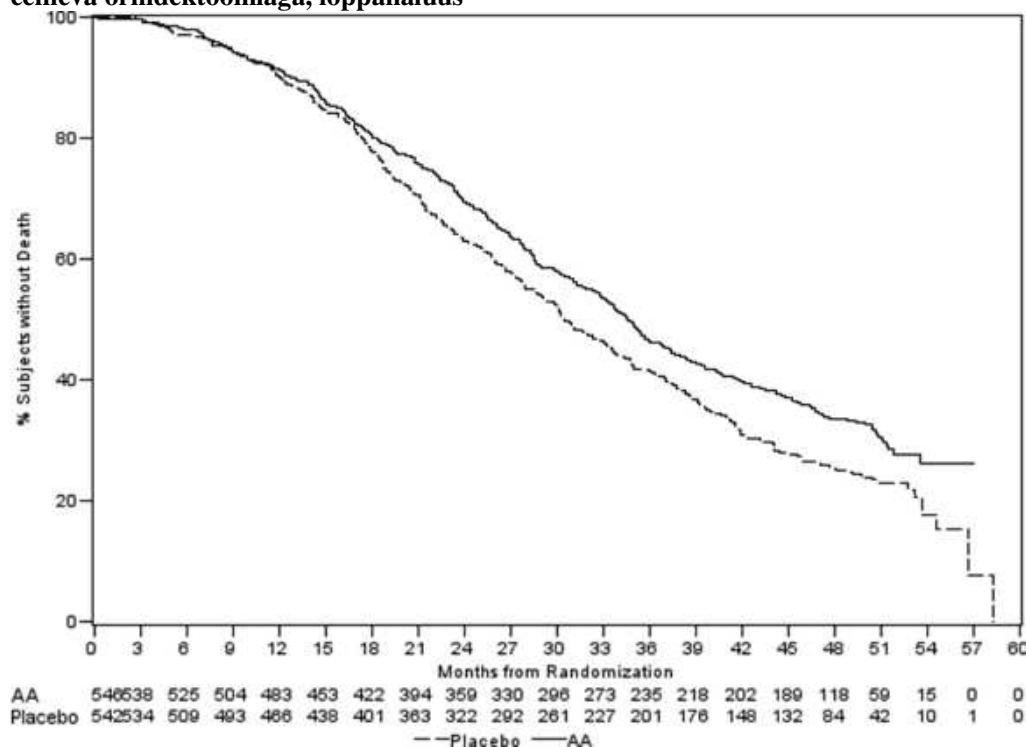
Elulemuse lõppanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	354 (65%)	387 (71%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-väärtus*	0,0033	
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ei ole hinnatud.

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

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab AA-d.

Joonis 5: Elulemuse Kaplani-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga, lõppanalüüs



AA = abirateroonatsetaat.

Lisaks täheldatud üldise elulemuse ja rPFS-i paremisele näidati ravi kasulikkust abirateroonatsetaadi ja platseebot võrreldes kõigi teisest 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 (HR = 0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], p < 0,0001). Aeg PSA progresseerumiseni oli umbes kaks korda pikem abirateroonatsetaadiga ravimisel (HR = 0,488). Kinnitatud PSA vastusega osalejate osakaal oli suurem abirateroonatsetaadi rühmas võrreldes platseeborühmaga (62% vs. 24%, p < 0,0001). Pehme kudede mõõdetava haigusega osalejatel esines abirateroonatsetaadiga ravimise puhul märkimisväärselt suurem osalise ja täieliku kasvaja ravivastuse arv.

Aeg opiaadi kasutamiseni vähist tingitud valu tõttu

Aja mediaan opiaadi kasutamiseni esinäärmevähist tingitud valu tõttu lõppanalüüsi ajal oli abirateroonatsetaati saanud patsientidel 33,4 kuud ja platseebot saanud patsientidel 23,4 kuud (HR = 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 (HR = 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 (HR = 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). Keskmine 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 ilmnas PSA taseme progresseerumine (kinnitatuna 25% tõusuna patsientide algtasemest / madalaimast tasemest) koos uuringuplaanis 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 (3,5%) mustanahalist, 11 (1,4%) Aasia päritolu patsienti ja 14 (1,8%) muud. 11%-l uuringuga liitunud patsientidest oli ECOG skoor 2, 70%-l esinesid radiograafilised tõendid haiguse progresseerumise kohta koos PSA taseme progresseerumisega või ilma, 70% oli juba saanud tsütotoksilist kemoterapiat 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 patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

	Abirateroonatsetaat (N=797)	Platsebo (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)

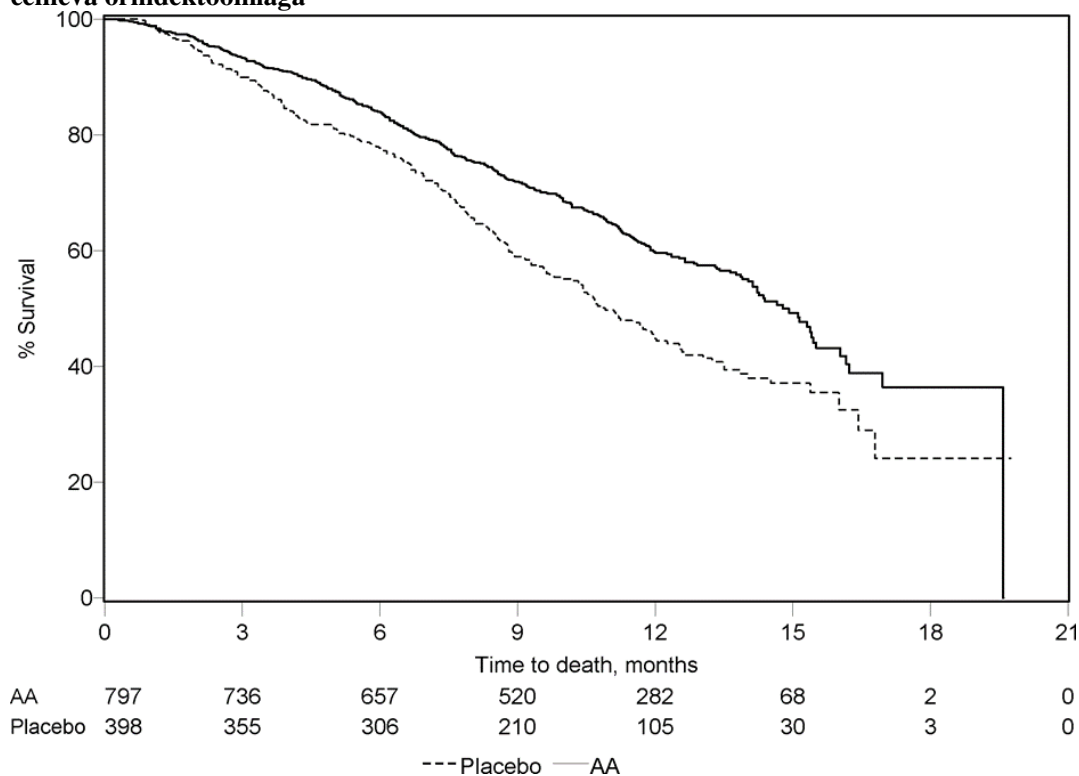
p-väärtus ^a	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uuendatud elumusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	501 (63%)	274 (69%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-väärtus on tuletatud ECOG sooritusvõime skoori (0...1 vs. 2), valu skoori (puudub vs. olemas), eelnevalt saadud kemoterapia 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 eelistab AA-d.

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).

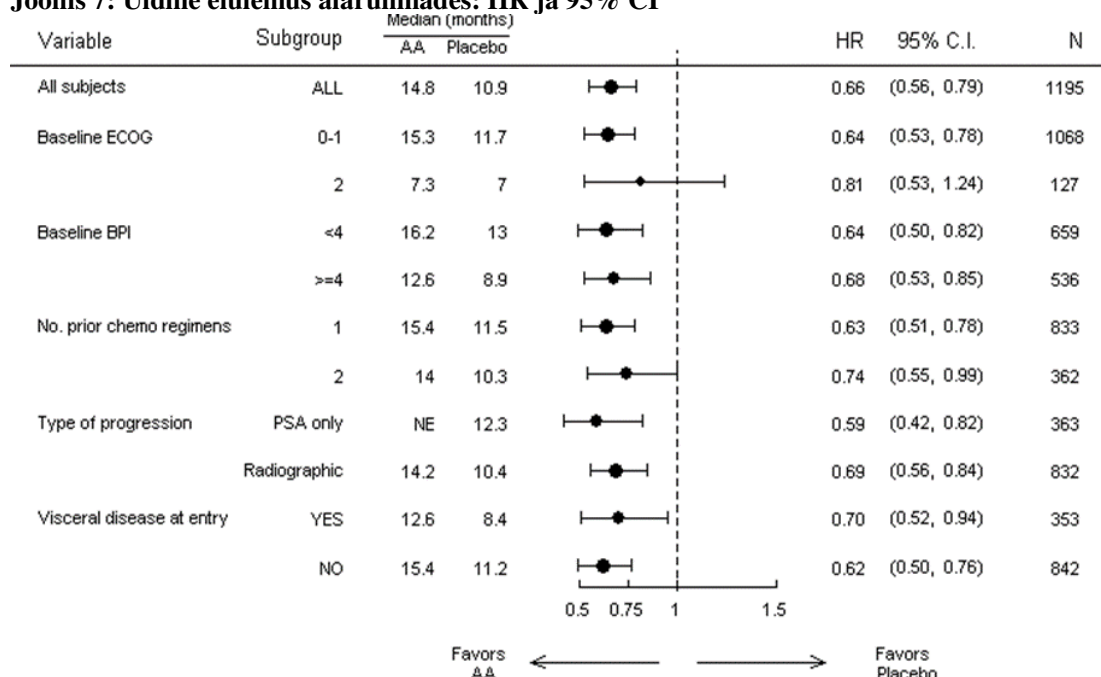
Joonis 6. Elulemuse Kaplani-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA = abirateroonatsetaat.

Alarühmade elulemuse analüüsid näitasid elulemuse seisukohalt püsivat kasulikku toimet ravi korral abirateroonatsetaadiga (vt joonis 7).

Joonis 7: Üldine elulemus alarühmades: HR ja 95% CI



AA = abirateroonatsetaat; BPI = kinnitatud valu mõõteskaala (Brief Pain Inventory); CI = usaldusvahemik; ECOG = Ida onkoloogialase koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group) sooritusvõime skoor; HR = riskitiheduste suhe; NE = ei ole võimalik hinnata.

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

Patsientidel, kes said abirateroonatsetaati, näidati märkimisväärselt suuremat üldist PSA vastuse määra (defineeritud kui $\geq 50\%$ langus võrreldes algtasemega) 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 (HR = 0,580; 95% CI: [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 (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Valu

Leevenenud valuga patsientide osakaal oli statistiliselt oluliselt suurem abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas võrreldes platseeborühmaga (44% vs. 27%, $p = 0,0002$). Leevenenud valuga patsiendiks loeti patsient, kellel esines kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku BPI-SF kõige tugevama valu intensiivsuse skoori vähemalt 30% langus võrreldes algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamise skoori suurenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel neljänädalase vahega hindamisel. Valu leevenemise suhtes analüüsiti ainult patsiente, kelle algtaseme valu skoor oli ≥ 4 ja kellel oli valu skoori mõõdetud vähemalt 1 korral pärast algtaseme 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 2 järjestikusel visiidil, või valuvaigistite kasutamise skoori $\geq 30\%$ tõusu,

mida jälgiti 2 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 vs. 4,9 kuud. Luustikuga seotud kõrvalnähtude all mõisteti patoloogilist puudulikkust, seljaaju kompressiooni, luu palliatiivset kiiritusravi või luude opereerimist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada abirateroonatsetaadiga läbi viidud uuringute tulemusi kaugelearenenud eesnäärmevähiga laste kõikide alarühmade kohta. Teavet kasutamise kohta lastel 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

Pärast abirateroonatsetaadi suukaudset manustamist tühja kõhu tingimustes saabus 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 abirateroonatsetaadi võtmine koos toiduga põhjustada ekspositsiooni väga suurt kõikumust. Seetõttu ei tohi Abiraterone Viasana't võtta koos toiduga. Seda tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 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 suukaudset manustamist hüdrolüüsib abirateroonatsetaati abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdroksüülumise 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 ligikaudu 88% radioaktiivsest annusest tuvastatav roojast ning ligikaudu 5% uriinist. Peamised roojast leitud ühendid olid muutumatu abirateroonatsetaati ja abirateroon (vastavalt ligikaudu 55% ja 22% manustatud annusest).

Maksakahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat uuriti olemasoleva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega osalejatel (vastavalt Childi-Pugh' klass A ja B) ning tervetel kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suukaudset 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 (Childi-Pugh' 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 ravist saadav kasu 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 maksatoksilisus, 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 sobivate normaalse neerufunktsiooniga kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suukaudset 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 märkimisväärselt vähenenud. Selle tulemusena täheldati elundite kaalu vähenemist, samuti reproduktiivorganite ning neerupealiste, hüpofüüsi ja rinnanäärmete morfoloogilisi ja/või histopatoloogilisi muutusi. Kõik muutused olid täielikult või osaliselt pöörduvad. Reproduktiivorganite ja androgeenide suhtes tundlike organite muutused on kooskõlas abiraterooni farmakoloogiaga. Kõik raviga seotud hormonaalsed muutused olid pöörduvad või taandusid 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 rottidega tehtud fertiilsus- ja arengutoksilisuse uuringutes 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 peetakse 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
Naatriumkroskarmelloos (E 468)
Hüpromelloos (2910) 15mPas
Naatriumlauriülsulfaat
Mikrokristalliline tselluloos (silitsifeeritud) HD 90
Kolloidne veevaba räni
Magneesiumtearaat (E 470b)

Õhuke polümeerikate

Must raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Makrogool 3350 (E 1521)
Polü(vinüülalkohol), osaliselt hüdrolüüsitud (E 1203)
Talk (E 553b)
Titaandioksiid (E 171)

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

PVdC/PE/PVC/alumiinium blister 14 õhukese polümeerikattega tabletiga. Igas karbis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVdC/PE/PVC/alumiinium blister 12 õhukese polümeerikattega tabletiga. Igas karbis on 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Viasana
J. Jasinskio g. 17
LT-01111 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

1048721

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.01.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2022