

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abiraterone Sandoz 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg abirateroonatsetaati.

INN. *Abirateronum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 129,1 mg laktoosi (136 mg monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valged või valkjad ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (mõõtmed 23,1 mm x 11,1 mm), mille ühel küljel on poolitusjoon ja teine küljel on sile.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Abiraterone Sandoz 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 (üks tablett) 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 Sandoz't koos 5 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (*metastatic castration resistant prostate*

cancer, mCRPC) raviks kasutatakse Abiraterone Sandoz't koos 10 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

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

Jälgimissoovitused

Seerumi transaminaase tuleb kontrollida enne ravi alustamist abiraterooniga, 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 abiraterooniga, tuleb kaaluda patsientide kaaliumisisalduse hoidmist väärtusel $\geq 4,0$ mM.

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

Kui Abiraterone Sandoz'e, 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 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 abiraterooniga 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. Abiraterooni kasutamist mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb hoolega kaaluda ja ravist saadav kasu peab selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi abiraterooni 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 abiraterooni asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Abiraterone Sandoz'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 abiaine(te) 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)].
- Abiraterooni ja prednisooni või prednisolooni ja Ra-223 kombinatsioon on vastunäidustatud.

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 arütmiaid põdenud ning raske neerukahjustusega patsiendid).

Abiraterooni tuleb kardiovaskulaarse haiguse anamneesiga patsientidel kasutada ettevaatlikult. Abiraterooniga 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 väärtus < 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 abiraterooniga tuleb korrigeerida südamepuudulikkust 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 abiraterooni raviga seoses tekib hüpokaleemia, 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 abiraterooni 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). Abiraterooni 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 abiraterooni 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 neerupealiste koore puudulikkuse suhtes. Kui pärast kortikosteroidide kasutamise lõpetamist jätkatakse abiraterooni kasutamist, tuleb patsiente jälgida mineralokortikoidide liiast tingitud sümptomite suhtes (vt teavet eespool).

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. Abiraterooni 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.

Kasutamine koos keemiaraviga

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

Talumatus abiainete suhtes

Ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (21,24 mg) naatriumi annuses, see tähendab, on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Võimalikud riskid

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

Toime skeletilihastele

On esinenud juhtumeid, kus abiraterooniga ravimisel on tekkinud müopaatia ja rabdomüolüüs. Enamik nendest juhtudest tekkis esimesel 6 ravikuul ja möödus ravi lõpetamisel abiraterooniga. 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 kergete sümptomitega eesnäärmevähiga patsientidel, nagu on täheldatud kliinilistes uuringutes.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toidu mõju abirateroonatsetaadi

Manustamine koos toiduga suurendab märkimisväärselt abirateroonatsetaadi imendumist. Ravimi tõhusust 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 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) AUC_{24} 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, propranool, desipramiin, venlafaksiin, haloperidool, risperidoon, propafenoon, flekainiid, kodeiin, oksükodoon ja tramadool (viimased kolm ravimpreparaati vajavad ensüümi CYP2D6, et moodustada aktiivseid analgeetilise toimega metaboliite).

CYP2C8 ravimitevahelise koostoime uuringus tervetel osalejatel suurenes pioglitasoni 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. CYP2C8 kaudu metaboliseeruvad ravimid on 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 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 abiraterooni 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 prostata spetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust. Kasutamine koos abiraterooniga ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Puuduvad andmed abiraterooni kasutamise kohta raseduse ajal. Fertiilses 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

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

Imetamine

Abirateroon ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Abirateroon ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Abirateroon 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 kauglearenenud eesnäärmevähk ja kes kasutasid LHRH analoogi või keda oli ravitud orhidektoomiaga, manustati abiraterooni 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 | <i>väga sage</i> : kuseteede infektsioon <i>sage</i> : sepsis |
| Immuunsüsteemi häired | <i>teadmata</i> : anafülaktilised reaktsioonid |
| Endokriinsüsteemi häired | <i>aeg-ajalt</i> : neerupealiste puudulikkus |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | <i>väga sage</i> : hüpokaleemia <i>sage</i> : hüpertriglütserideemia |
| Südame häired | <i>sage</i> : südamepuudulikkus*, stenokardia, kodade fibrillatsioon, tahhükardia <i>aeg-ajalt</i> : muud arütmiaid <i>teadmata</i> : müokardiinfarkt, QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5) |
| Vaskulaarsed häired | <i>väga sage</i> : hüpertensioon |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | <i>harv</i> : allergiline alveoliit ^a |
| Seedetrakti häired | <i>väga sage</i> : kõhulahtisus <i>sage</i> : düspepsia |
| Maksa ja sapiteede häired | <i>väga sage</i> :alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus ^b <i>harv</i> : fulminantne hepatiit, äge maksapuudulikkus |
| Naha ja nahaaluskoe häired | <i>sage</i> : lööve |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | <i>aeg-ajalt</i> : müopaatia, rabdomüolüüs |
| Neerude ja kuseteede häired | <i>sage</i> : hematuuria |

| | |
|--|-------------------------------------|
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | <i>väga sage</i> : perifeerne turse |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | <i>sage</i> : 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 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% patsientidest hormoonsõltuvas 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 abiraterooniga ravitud patsientidest. Kümme abiraterooniga 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 laboratoorsete analüüside algväärtused olid normis, esines ALAT või ASAT aktiivsuse tõus enam kui 15 kuni 40 korda üle normi ülemise piiri ja bilirubiini tõus enam kui 2 kuni 6 korda üle 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 2 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. Surmajuhitudest hepatotoksiliste sündmuste tõttu ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes vähendati hepatotoksilisuse riski, jättes välja patsiendid, kellel oli uuringu alguses hepatiit või olulised kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid. 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 teavamine

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

Abiraterooni 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 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 -hüdrosülatiooni 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 abiraterooniga testosteroonisisaldust vereseerumis sellisel määral, et seda ei saa enam tavapäraste üldkasutatavate analüüsidega määrata.

Farmakodünaamilised toimed

Abirateroon 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, kellel eelnev taksaanidega tehtud kemoteraapia ebaõnnestus, langes PSA tase vähemalt 50% võrra 38%-l patsientidest, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes 10%-ga platseebot saanud patsientide hulgas.

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, kellel oli esmakordselt diagnoositud (viimase 3 kuu jooksul enne randomiseerimist) mHSPC ning kellel olid prognostilised kõrge riski tegurid. Kõrge riski prognoos defineeriti kui vähemalt 2 riskiteguri esinemine järgmisest 3-st: (1) Gleason'i skoor ≥ 8 ; (2) 3 või rohkem kollet luuskaneeringul; (3) mõõdetava vistseraalse metastaasi esinemine (välja arvatud lümfisõlmede haigus). Toimeaine harus manustati abiraterooni 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 abiraterooni 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 abiraterooni 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)

Uuring 3011 (n = 1199) oli kaasatud patsientide vanuse mediaan 67 aastat. Abiraterooniga 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 medikamentoosset, 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)

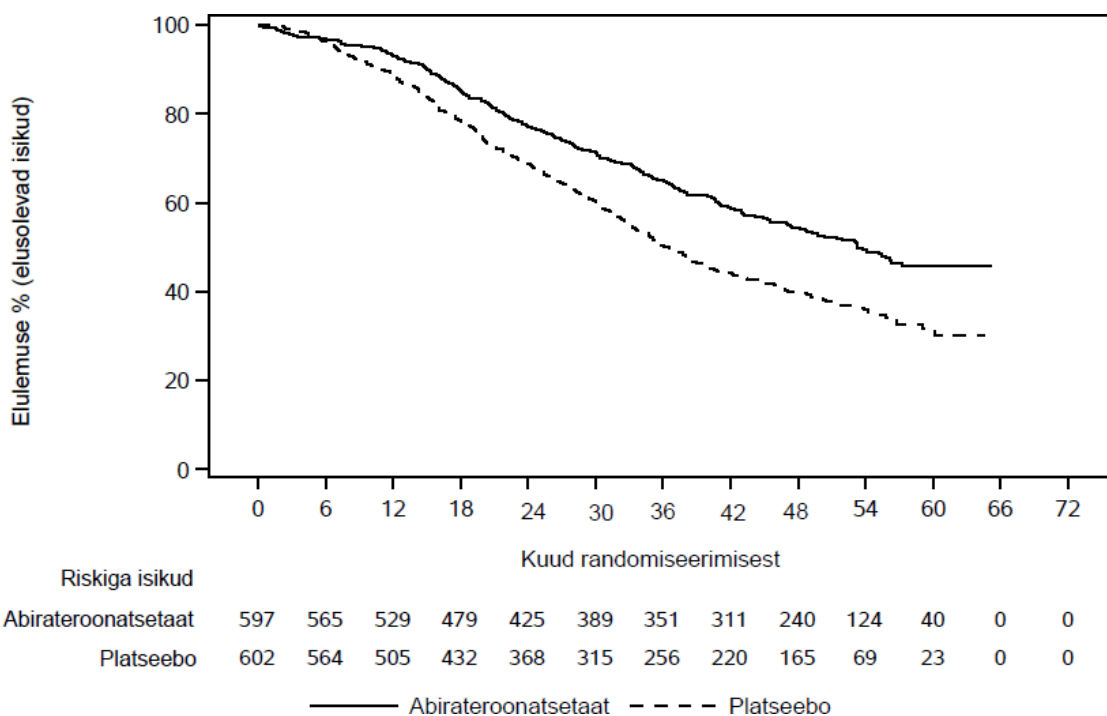
| | AA-P | Platseebo |
|---|----------------------|----------------------|
| Randomiseeritud isikud | 597 | 602 |
| Sündmus | 239 (40,0%) | 354 (58,8%) |
| Tsenseeritud | 358 (60,0%) | 248 (41,2%) |
| Aeg sündmuseni (kuudes) | | |
| Mediaan (95% CI) | 33,02 (29,57; NE) | 14,78 (14,69; 18,27) |
| Vahemik | (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)



Alarühma analüüsidest leiti püsivalt paremus abiraterooni 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 abiraterooni kasulikkus võrreldes platseeboraviga kõigi prospektiivselt määratletud teisest tulemusnäitajate puhul.

Uuring 302 (keemiaravi varem mittesaanud patsiendid)

Uuringusse kaasati keemiaravi varem mittesaanud patsiendid, kes olid asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ja kellele kemoterapia 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 abiraterooni ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide keskmine vanus 71 aastat ning platseebo ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide keskmine vanus oli 70 aastat. Abiraterooniga 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 sooritusstaatuse 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 kemoterapia 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%) abiraterooniga 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 abiraterooni või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

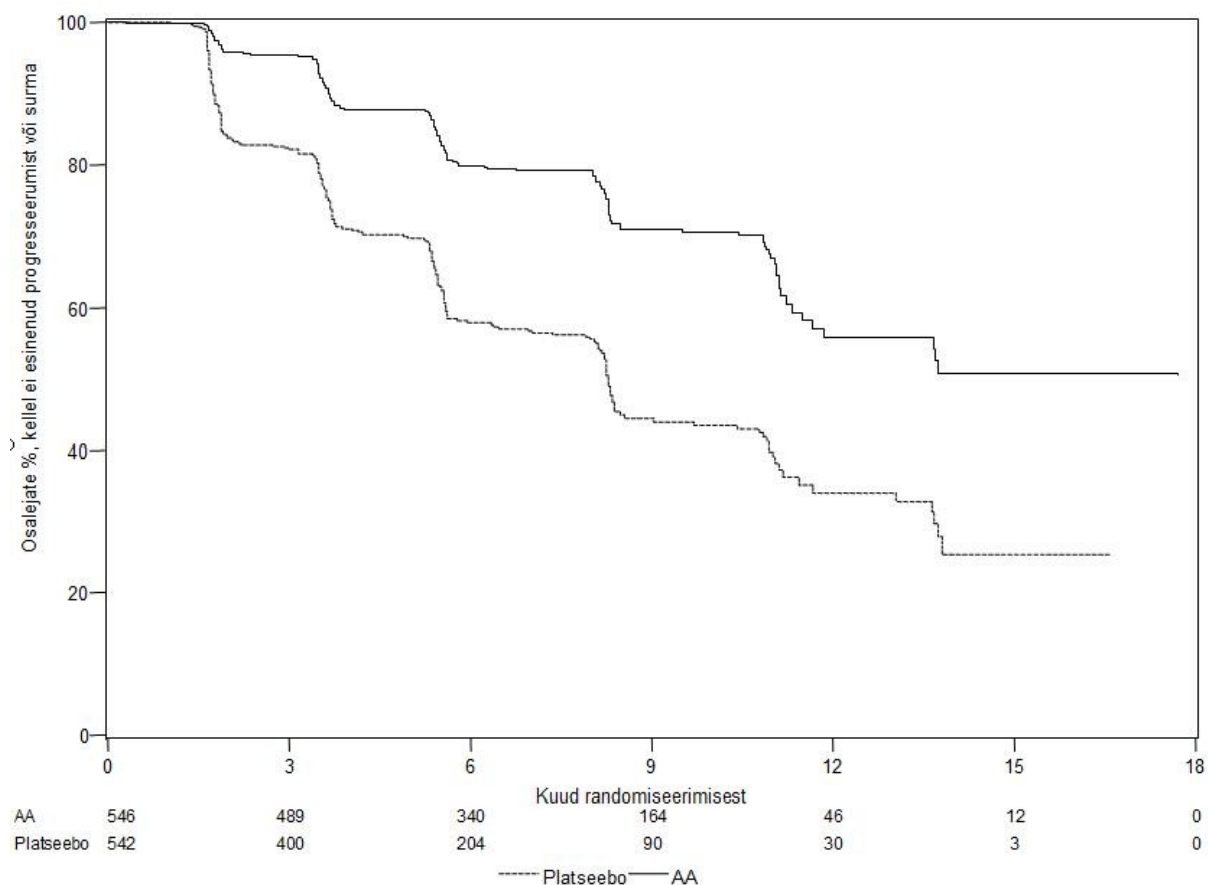
| | Abirateroon (N = 546) | Platseebo (N = 542) |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS) | | |
| Progresseerumine või surm | 150 (28%) | 251 (46%) |
| rPFS-i mediaan kuudes (95% CI) | Ei saavutatud (11,66; NE) | 8,3 (8,12; 8,54) |
| p väärtus* | < 0.0001 | |
| Riskitiheduste suhe** (95% CI) ^b | 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 abiraterooni.

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



AA = abirateroon

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.

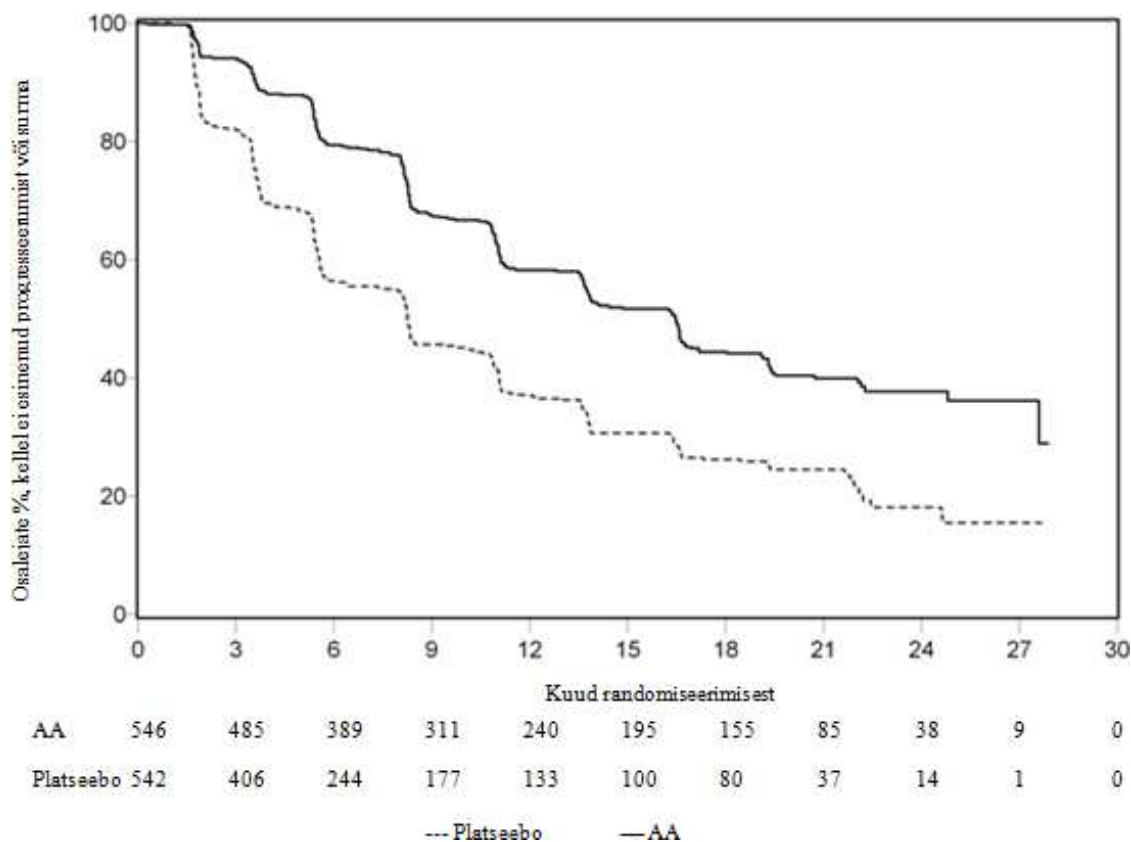
Tabel 5. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas abiraterooni või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)

| | Abirateroon (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) ^b | 0,530 (0,451; 0,623) | |

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

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab abiraterooni.

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



AA = abirateroon

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 abiraterooniga. Üldine elulemus oli pikem abiraterooni 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). Abiraterooniga ravitud patsientidest oli selleks hetkeks surnud 65% (354 546-st) ja platseeboga ravitud patsientidest 71% (387 542-st). Abiraterooni rühmas näidati statistiliselt olulist paremust üldise elulemuse osas 19,4%-lise vähenemisega surmajuhtude riskis (riskitiheduste suhe = 0,806, 95% CI: [0,697...0,931], p = 0,0033) ja 4,4-kuulist üldise elulemuse mediaani paranemist (abirateroon 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 abiraterooniga.

Tabel 6. Uuring 302: üldine elulemus patsientidel, keda raviti kas abiraterooni või

platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

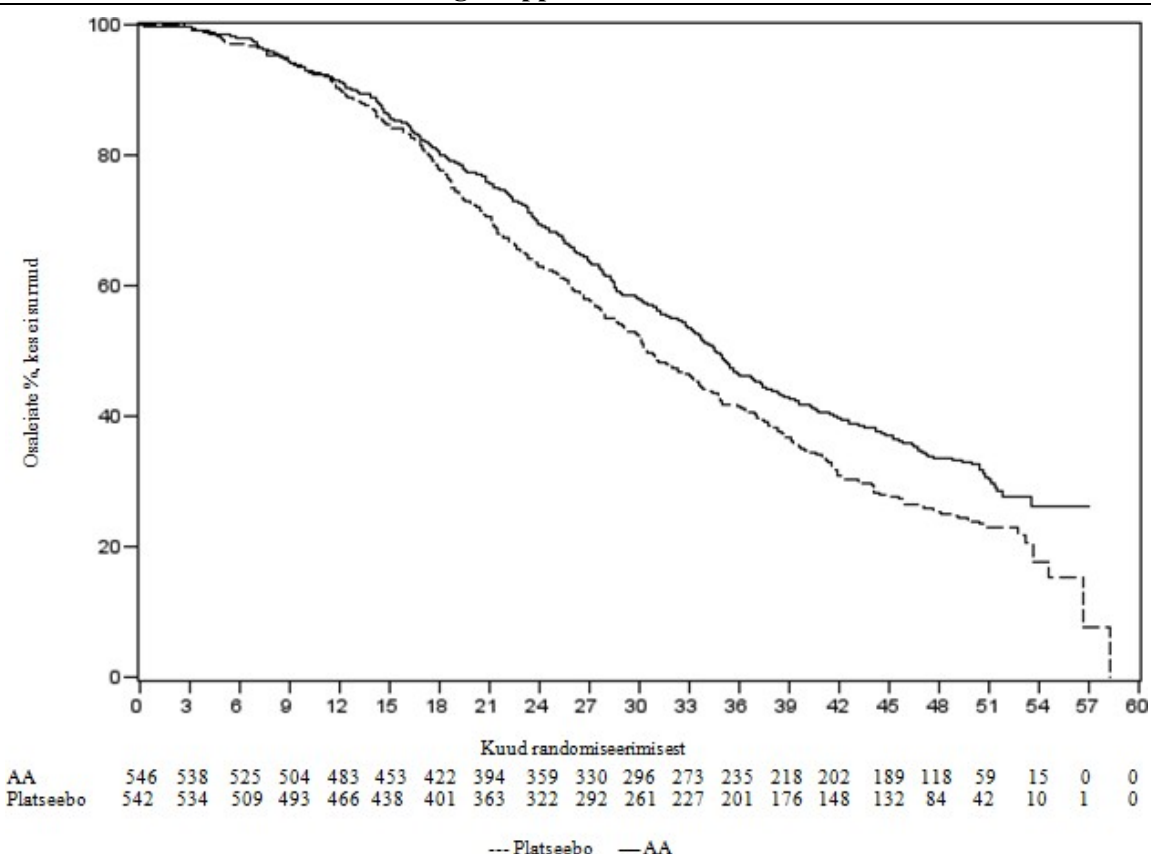
| | Abirateroon (N = 546) | Platseebo (N = 542) |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
| Elulemuse vaheanalüüs | | |
| Surmajuhud (%) | 147 (27%) | 186 (34%) |
| Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI) | Ei saavutatud (NE; NE) | 27,2 (25,95; NE) |
| p väärtus* | 0,0097 | |
| 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 abiraterooni.

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



AA = abirateroon

Lisaks täheldatud üldelulemuse ja rPFSi paranemisele näidati ravi kasulikkust abiraterooni ja platseebo võrdluses kõigi teiste tulemusnäitajate osas:

Aeg PSA progresseerumiseni PCWG2 kriteeriumide alusel: aja mediaan PSA progresseerumiseni oli 17/24

11,1 kuud abiraterooni 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 umbes kaks korda pikem Abiraterooniga ravimisel (riskitiheduste suhe = 0,488). Kinnitatud PSA vastusega osalejate osakaal oli suurem abiraterooni rühmas kui platseeborühmas (62% vs. 24%, $p < 0,0001$). Pehme kudede mõõdetava haigusega osalejatel esines abiraterooniga 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 abiraterooni 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 kemoteeraapia alguseni: aja mediaan tsütotoksilise kemoteeraapia alguseni oli 25,2 kuud abiraterooni 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 abiraterooni 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 abiraterooniga 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% abiraterooni rühmas ja 16% platseeborühmas ($p < 0,0001$).

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

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

Uuring 301 (patsiendid, kes olid saanud varem kemoteeraapiat)

Uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid saanud varem dotsetakseeli. Patsientide haigus ei pidanud olema progresseerunud dotsetakseel-raviga, sest sellest kemoteeraapiast 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). Abiraterooni 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. Üheteistkümnel 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 kemoteeraapiat ühel korral ja 30% kahel korral. Maksametastaase esines 11%-l abiraterooni saanud patsientidest.

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

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

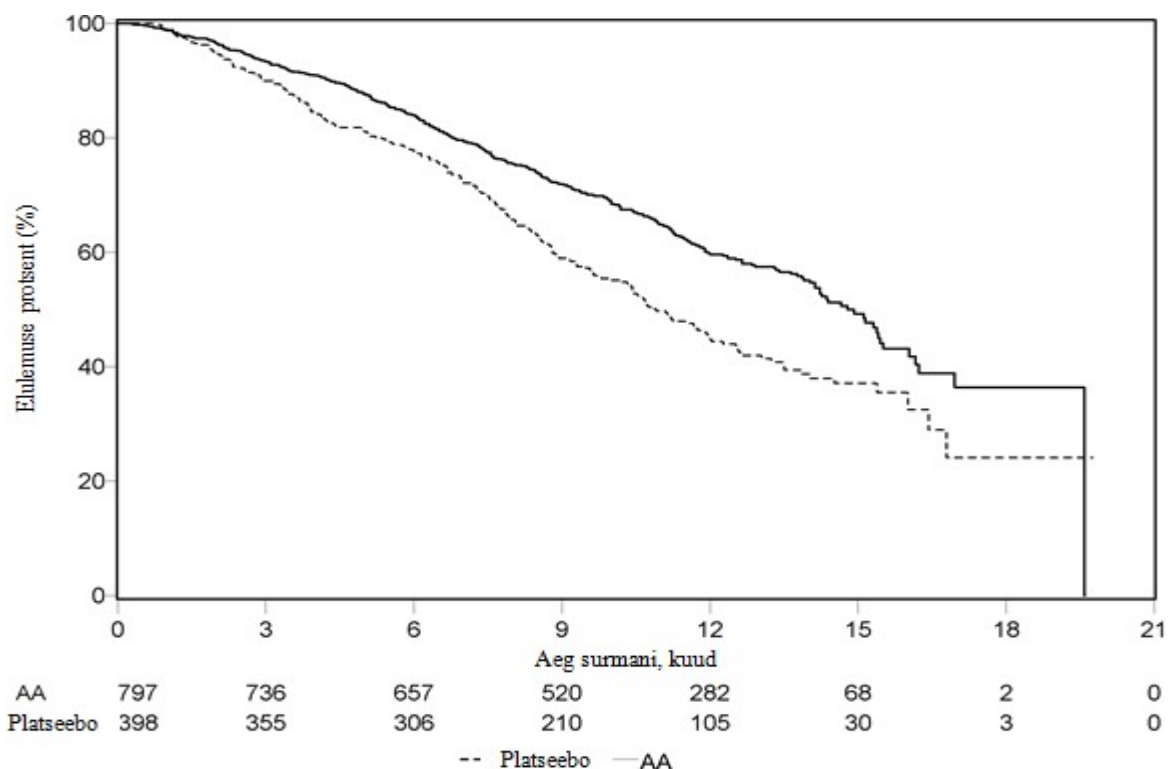
| | Abirateroon (N = 797) | Platsebo (N = 398) |
|---|-----------------------|--------------------|
| Esmane elulemusanalüüs | | |
| Surmajuhtumid (%) | 333 (42%) | 219 (55%) |
| Elulemuse mediaan (kuudes) (95%CI) | 14,8 (14,1; 15,4) | 10,9 (10,2; 12,0) |
| p-väärtus ^a | < 0,0001 | |
| Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b | 0,646 (0,543; 0,768) | |
| Uuendatud 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 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 abiraterooni kasuks.

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

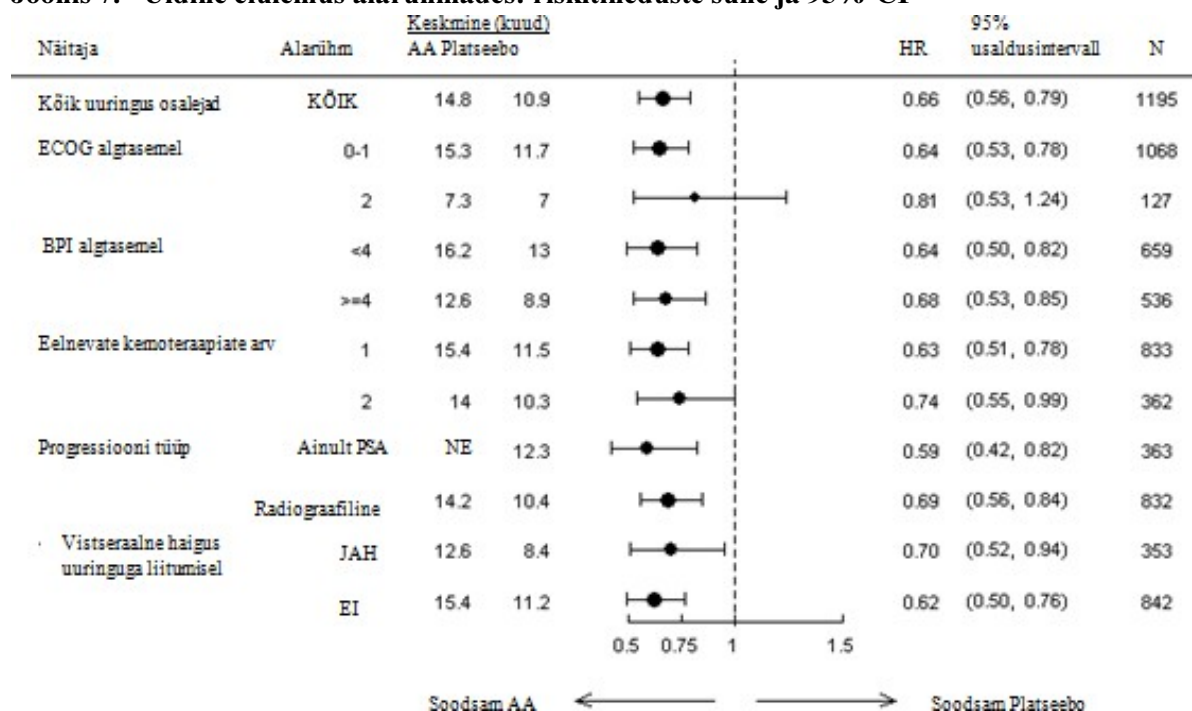
Joonis 6. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientide hulgas, kes said kas abiraterooni või platseebot kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA = abirateroon

Alarühma elulemuse analüüsid näitasid elulemuse seisukohalt püsivat kasulikku toimet ravi korral abiraterooniga (vt joonis 7).

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



AA = abirateroon; 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 abirateroon parem ka kõigi uuringu teiseste tulemusnäitajate poolest. Need erinevused olid statistiliselt olulised pärast kohandamist mitmetele testidele, nagu allpool toodud.

Patsientidel, kes said abiraterooni, 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 abiraterooniga, ja 6,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

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

Valu

Leevenenud valuga patsientide osakaal oli statistiliselt olulisel määral suurem abiraterooniga 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 algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamiseskoori suurenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel neljanädalase vahega hindamisel. Valu leevenemise suhtes analüüsiti ainult patsiente, kelle algtaseme valu skoor oli ≥ 4 ja kellel oli valu skoori mõõdetud vähemalt ühel korral pärast algtaseme määramist (N=512).

Abiraterooniga 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 abiraterooni rühmas võrreldes 4,7 kuuga platseeborühmas.

Luustikuga seotud toimed

Abiraterooniga 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. Abiraterooniga 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 Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada abiraterooniga 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. Abirateroonatsetaat muutetakse *in vivo* kiiresti abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor (vt lõik 5.1).

Imendumine

Tühja kõhuga suu kaudu abirateroonatsetaadi võtmise järgselt 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 abiraterooni võtmine koos toiduga põhjustada ekspositsiooni väga suurt kõikumust. Seetõttu ei tohi abiraterooni 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 abirateroonatsetaat abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdroksiüülmise 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 abirateroonatsetaat muutumatul 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 (Child-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 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

Naatriumkroskarmelloos
Naatriumlaurüülsulfaat
Povidoon (E1201)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blistrid: 2 aastat
Pudelid: 2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval:

- Alumiinium-OPA/Alu/PVC blistrid, milles on 28, 30, 56, hulgpakendid 60 (2 pakki, igas 30), 84 (3 pakki, igas 28), ja 90 (3 pakki, igas 30) õhukese polümeerikattega tabletti.
- Alumiinium-OPA/Alu/PVC perforeeritud üheannuselised blistrid, milles on 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, hulgpakendid 60 x 1 (2 pakki, igas 30 x 1), 84 x 1 (3 pakki, igas 28 x 1), 90 x 1 (3 pakki, igas 30 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti.
- Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, suletud lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga.
- Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, suletud lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga, pakendis on hapnikku imav pakike.

Pudelis on 30 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 ohtlik veekeskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1034821

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.07.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2021