

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abiraterone Zentiva 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

#### Teadavaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240,5 mg laktoosi (monohüdraadina).  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.  
Lillad kuni pruunid õhukese polümeerikattega piklikud tabletid, mõõtmetega 20 × 10 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Abiraterone Zentiva on näidustatud koos 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 dotsetakseelil 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 Zentiva't koos 5 mg prednisolooniga ööpäevas. Kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähi korral kasutatakse Abiraterone Zentiva't 10 mg prednisolooniga ööpäevas.  
Kirurgiliselt kastrkeerimata patsientidel tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) analoogiga.

#### *Soovitav jälgimine*

Seerumi transaminaaside sisaldust tuleb määrata enne ravi alustamist iga 2 nädala tagant esimese 3 ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Iga kuu 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 tagant ja seejärel kord kuus (vt lõik 4.4).

Olemasoleva hüpokaleemia patsientidel või neil patsientidel, kellel tekib hüpokaleemia ravi ajal Abiraterone Zentiva'ga, tuleb kaaluda kaaliumisisalduse hoidmist väärtusel  $\geq 4,0$  mM.

Patsientidel, kellel tekib  $\geq 3$ . astme toksilisus, sealhulgas hüpertensioon, hüpokaleemia, turse ja muu mittemineralokortikoidne toksilisus, tuleb ravi peatada ja alustada sobiva raviga. Ravi Abiraterone Zentiva'ga ei tohi uuesti alustada enne, kui toksilisuse sümptomid on vähenenud 1. astme või algtasemeni.

Kui Abiraterone Zentiva ja 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 tagant esimese 3 kuu jooksul ning seejärel 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. Abiraterone Zentiva 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 Abiraterone Zentiva't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Lapsed*

Puudub abirateroonatsetaadi asjakohane kasutus lastel.

#### Manustamisviis

Abiraterone Zentiva 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 abiainetes 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)].
- Abiraterone Zentiva koos prednisolooniga on vastunäidustatud kombinatsioonis Ra-223 preparaadiga.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Mineralokortikoidide liiast tingitud hüpertensioon, hüpokaleemia, vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Ensüümi CYP17 inhibeerimisest tingitud mineralokortikoidide suurenenud sisalduse tõttu (vt lõik 5.1) võib abirateroonatsetaati põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust (vt lõik 4.8). Manustamine koos kortikosteroididega pärsib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) aktiivsust, mis vähendab nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet. Ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravis, kelle põhihaigusi võivad raskendada vererõhu tõus, hüpokaleemia (st südameglükosiide saavad patsiendid) või vedelikupeetus (st patsiendid, kellel on südamepuudulikkus, raske või ebastabiilne stenokardia, hiljutine müokardiinfarkt või ventrikulaarne arütmia ning raske neerukahjustus). Abirateroonatsetaati tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kelle anamneesis on esinenud kardiovaskulaarne haigus. Abirateroonatsetaadiga läbi viidud III faasi uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kontrollimatu 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 hüpokaleemia, 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 sisalduse märkimisväärset suurenemist, mistõttu oli vaja ravi katkestada või muuta annustamist (vt lõik 4.8). Seerumi transaminaaside taset tuleb määrata enne ravi alustamist iga 2 nädala tagant 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 ravi ajal raske maksatoksilisus (ALAT või ASAT 20× ULN), tuleb ravi katkestada ja patsiente ei tohi selle preparaadiga enam ravida.

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

Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi mitmekordsete annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-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 prednisolooni kasutamise, tuleb olla ettevaatlik. 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 prednisolooni, kuid puutuvad kokku tavatu stressiga, võib enne stressisituatsiooni, selle ajal ja pärast seda olla näidustatud suurem kortikosteroidide annus.

#### 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.

#### Hüpopglükeemia

Pioglitasoni või repagliniidi saavatel suhkurtõvega patsientidel on teatatud hüpopglükeemia juhtudest abirateroonatsetaadi manustamisel koos prednisolooniga (vt lõik 4.5), seega tuleb suhkurtõvega 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 ravi lõpetamisel abirateroonatsetaadiga. 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 kombinatsioon prednisolooniga koos Ra-223 preparaadiga

Abiraterooni ravi prednisolooniga koos Ra-223 preparaadiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3) asümptomaatilistel või kergete sümptomitega eesnäärmevähiga patsientidel, kuna kliinilistes uuringutes on täheldatud luumurdude suurenenud tekkeriski ja suurenenud suremuse trendi.

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

#### Abiained

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

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (või 23 mg) naatriumi ühe tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt on „naatriumivaba“.

### **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  $AUC_{\infty}$  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 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, flekaniid, kodeiin, oksükodoon ja tramadool (viimased 3 ravimit vajavad ensüümi CYP2D6, et moodustada aktiivseid analgeetilise toimega metaboliite).

CYP2C8 ravimitevahelise koostoime uuringus tervetel osalejatel suurenes pioglitasoni AUC 46% ja pioglitasoni aktiivsete metaboliitide M-III ja M-IV AUC vähenes 10%, kui pioglitasoni manustati koos abirateroonatsetaadi 1000 mg üksikannusega. Patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise indeksiga preparaadiga, tuleb jälgida CYP2C8 substraadiga seotud mürgistusnähtude suhtes. Ensüümi CYP2C8 vahendusel metaboliseeritavad ravimid on muu hulgas näiteks pioglitason ja repagliniid (vt lõik 4.4).

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

##### *QT-intervalli pikendavad ravimid*

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.

##### *Spironolaktoon*

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**

#### Rasestumisvõimelised naised

Abirateroonatsetaadi kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad ja see ravim ei ole mõeldud kasutamiseks rasestumisvõimelistel 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 rasedumisvõimelise naisega, tuleb koos teise tõhusa rasedumisvastase meetodiga kasutada ka kondoomi. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

### Rasedus

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

### Imetamine

Abiraterone Zentiva ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

III faasi koanduuringu 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.

Abirateroonatsetaat võib oma toimemehhanismi 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 reaktsioone sai üldiselt edukalt ravida. Kortikosteroidide samaaegne kasutamine vähendab nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete loend 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 prednisolooniga (kas 5 või 10 mg ööpäevas sõltuvalt näidustusest).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on alltoodud loetelus esinemissageduse alusel. Esinemissageduse kateegooriad 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 raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime ja esinemissagedus</b>
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 <sup>a</sup> , 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 <sup>b</sup>
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus
	Sage	Düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Alaniini aminotransferaasi ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <sup>c</sup>
	Harv	Fulminantne hepatiit, äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Müopaatia, rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Hematuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Perifeerne ödeem
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Luumurrud <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Südamepuudulikkus sisaldab ka südame paispuudulikkust, vasaku vatsakese funktsioonihäiret ja väljutusmahu vähenemist.

<sup>b</sup> Spontaansed teated turuletulekujärgsest kogemusest.

<sup>c</sup> Alaniini aminotransferaasi ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine sisaldab ka ALAT-i ning ASAT-i aktiivsuse suurenemist ja maksafunktsiooni häireid.

<sup>d</sup> Luumurdude hulka kuuluvad osteoporoos ja kõik luumurrud, välja arvatud patoloogilised murrud.

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati järgnevat 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 3. astme hüpertriglütserideemia ja stenokardia tekkis < 1%-l patsientidest. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 4. astme kuseteede infektsioone, alaniini aminotransferaasi ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, hüpokaleemiat, südamepuudulikkust, kodade fibrillatsiooni ja luumurde esines < 1%-l patsientidest. Hüpertensiooni ja hüpokaleemia esinemissageduse suurenemist täheldati hormoontundliku haigusega populatsioonis (uuring 3011). Hüpertensioon esines 36,7%-l patsientidest hormoontundliku haigusega populatsioonis (uuring 3011) võrreldes vastavalt 11,8% ja 20,2%-ga uuringutes 301 ja 302. Hüpokaleemiat täheldati 20,4%-l patsientidest hormoontundliku haigusega populatsioonis (uuring 3011) võrreldes vastavalt 19,2% ja 14,9%-ga uuringutes 301 ja 302. Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste oli suurem patsientide alarühmas, kellel 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 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 esinenud ühtegi surmajuhtumit maksatoksilisuse tõttu. III faasi kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle ALAT-i või ASAT-i tasemed olid juba alguses kõrged, suurem tõenäosus maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemiseks võrreldes normaalsete väärtustega patsientidega. Kui täheldati ALAT-i või ASAT-i tõusu > 5× ULN või bilirubiini tõusu > 3× ULN, katkestati või lõpetati abirateroonatsetaadi kasutamine. Märkimisväärset maksafunktsiooni analüüsides tulemuste suurenemist esines 2 korral (vt lõik 4.4). Neil 2 patsiendil, kelle maksafunktsiooni analüüsides algväärtused olid normis, esines ALAT-i või ASAT-i tõus 15...40× ULN ja bilirubiini 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 tõusu 35-l (6,5%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsiendil.

Aminotransferaaside tõus lahenes kõigil patsientidel, välja arvatud 3 puhul (2 patsiendil olid uued maksa hulgemetastaasid ja 1 patsiendil esines ASAT-i tõus ligikaudu 3 nädalat pärast viimast abirateroonatsetaadi annust). III faasi kliinilistes uuringutes teatati ravi katkestamisest ALAT-i ja ASAT-i 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 analüüsides. Uuringust 3011 jäeti välja patsiendid, kelle ALAT-i ja ASAT-i tasemete algväärtused olid > 2,5× ULN, bilirubiini algväärtus oli > 1,5× ULN või need, kellel oli aktiivne või sümptomaatiline viirushepatiit või krooniline maksahaigus, astsiit või maksatalitluse häiretest tingitud teised verejooksud. Uuringust 301 jäeti välja patsiendid, kellel maksa metastaaside puudumisel oli algtasemel ALAT ja ASAT  $\geq$  2,5× ULN ning maksa metastaaside olemasolul > 5× 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× 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-i või ASAT-i tase tõusis > 20× 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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://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 17 $\alpha$ -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 17 $\alpha$ -hüdroksülatiooni 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 abirateroonatsetaatravi testosteroonisisaldust vereseerumis sellisel määral, et seda ei saa enam tavapäraste üldkasutatavate analüüsides 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, kellel 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 platseebokontrolliga mitmekeskuselises randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (uuringud 3011, 301 ja 302) metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi ja kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel. Uuringusse 3011 kaasati patsiendid, kes olid hiljuti saanud metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi diagnoosi (3 kuu jooksul randomiseerimisest) ja kellel olid suure riski prognostilised tegurid. Suure riski prognoos määratleti, kui oli vähemalt 2 järgmisest 3 riskitegurist: 1) Gleasoni skoor  $\geq 8$ , 2) luuskaneeringul tuvastatud 3 või rohkem kollet, 3) mõõdetavate vistseraalsete metastaaside olemasolu (v.a lümfisõlmede haigus). Aktiivse raviga rühmas manustati abirateroonatsetaati 1000 mg ööpäevas koos 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 neil oli teostatud orhidektoomia. Aktiivse ravi rühmas manustati abirateroonatsetaati annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas. Kontrollrühma patsiendid said platseebot koos väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas.

Muutused PSA vereseerumi kontsentratsioonides ei ennusta alati kliiniliselt kasulikku toimet. Seetõttu soovitati mõlemas uuringus patsientidele uuringuravimit manustada, kuni ravi katkestamise kriteeriumide täitmiseni, mis on mõlema uuringu jaoks esitatud allpool.

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

*Uuring 3011 (suure riskiga metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi hiljutise diagnoosiga patsiendid)*

Uuringus 3011 (n = 1199) oli kaasatud patsientide vanuse mediaan 67 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli valgenahalisi 832 (69,4%), asiaate 246 (20,5%), mustanahalisi või afroameeriklasi 25 (2,1%), muid 80 (6,7%) ja 13 (1,1%) patsiendi rass oli teadmata / mitte teatatud ning Ameerika indiaanlaste või Alaska põliselanike hulka kuulus 3 (0,3%) patsienti. 97%-l patsientidest oli ECOG sooritusvõime seisund 0 või 1. Teadaolevate aju metastaaside, kontrollile allumatu hüpertensiooni, märkimisväärse südamehaiguse või NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsiendid jäeti uuringust välja. Patsiendid, keda varem raviti farmakoteraapia, kiiritusraviga või keda opereeriti metastaatilise eesnäärmevähi tõttu, jäeti uuringust välja; erandiks olid patsiendid, kes said kuni 3 kuu jooksul androgeen-deprivatsioonravi või 1 ravikuuri palliativset kiiritusravi või keda opereeriti korra metastaatilise haiguse sümptomite raviks. Efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (*radiographic progression-free survival*, rPFS). Valu hinnangu mediaanne algväärtus küsimustiku Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) alusel oli 2,0 nii ravi- kui ka platseeborühmas. Kaastulemusnäitajate kõrval kasutati ravi kasulikkuse hindamiseks ka aega luustikuga seotud nähtude (*skeletal-related event*, SRE) tekkimiseni, aega järgneva eesnäärmevähi ravini, aega kemoteraapia alustamiseni, aega valu progresseerumiseni ja aega PSA taseme progresseerumiseni. Ravi jätkati haiguse progresseerumiseni, uuringus osalemise nõusoleku tühistamiseni, ootamatu toksilisuse tekkimiseni või surmani.

Radiograafiline progressioonivaba elulemus määratleti kui aeg, mis kulus randomiseerimisest kuni radiograafiliselt progressiooni kinnitamiseni või mis tahes põhjusel surmani. Radiograafilise progresseerumise alla kuulusid luuskaneeringul tuvastatud progressioon (eesnäärmevähi 2. töörihma ehk *Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2)* muudetud kriteeriumite alusel) või pehmete kudede kahjustuste progresseerumine KT või MRT kujutistel (vastuse hindamise kriteeriumide järgi soliidtuumorite korral ehk *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)* 1.1 alusel). Erinevate ravirühmade vahel täheldati olulist erinevust rPFS-i osas (vt tabel 2 ja joonis 1).

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

	<b>AA-P</b>	<b>Platseebo</b>
Randomiseeritud osalejad	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 <sup>a</sup>	< 0,0001	
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394; 0,550)	

+ = tsenseeritud vaatlus.

NE = ei ole hinnatud. rPFS-i sündmuse määramisel arvestatakse radiograafilist progressiooni ja surma.

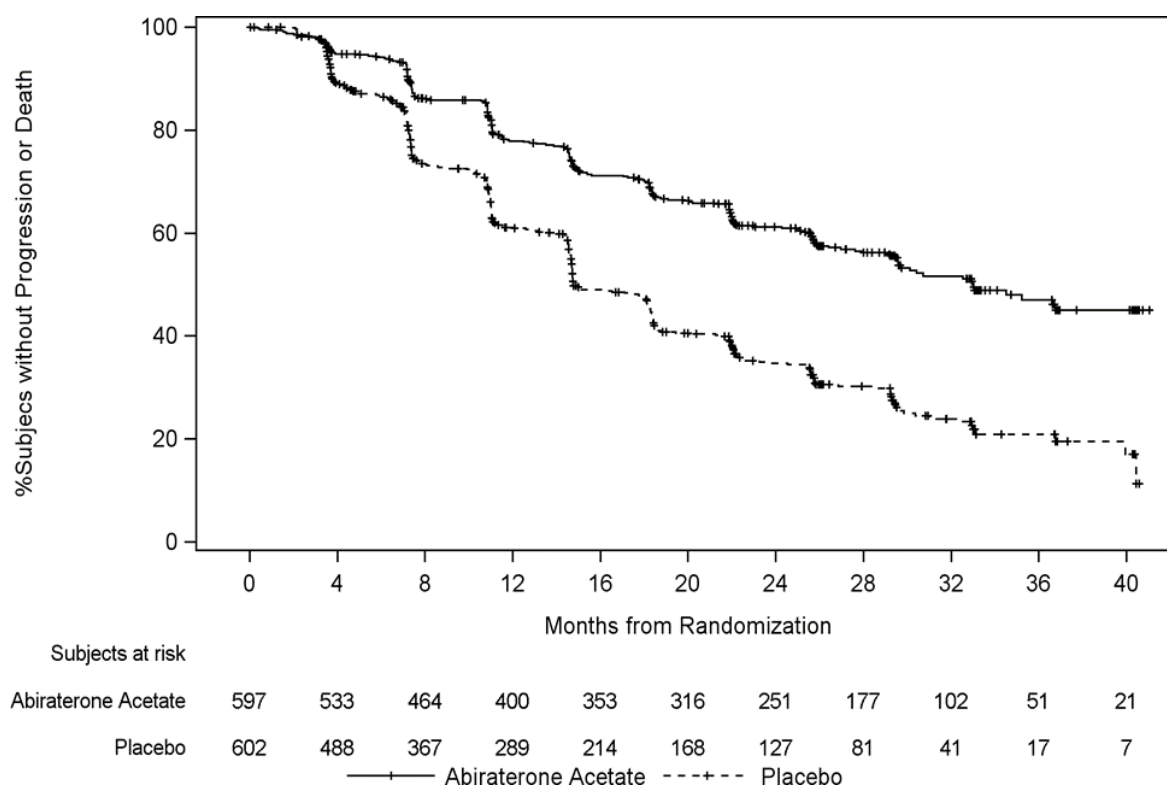
AA-P = patsiendid, kes said abirateroonatsetaati ja prednisooni.

HR = riskitiheduste suhe.

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

<sup>b</sup> HR saadakse stratifitseeritud võrdelise riski mudeli alusel. HR < 1 eelistab AA-P-d.

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



AA-P ja androgeen-deprivatsioonravi saanud rühmas täheldati statistiliselt olulist OS-i paremust ning surma tekkerisk vähenes 34% võrra võrreldes platseebot ja androgeen-deprivatsioonravi saanud rühmaga (HR = 0,66; 95% CI: [0,56; 0,78]; p < 0,0001; vt tabel 3 ja joonis 2).

Tabel 3. Patsientide üldine elulemus, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga uuringus PCR3011 (ravikavatsusega populatsiooni analüüs)

	<b>AA + prednisoon</b>	<b>Platseebod</b>
	n = 597	n = 602
OS (kuudes)		
Surmajuhtumid (%)	275 (46%)	343 (57%)
Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
HR (95% CI) <sup>a</sup>	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = ei ole hinnatud.

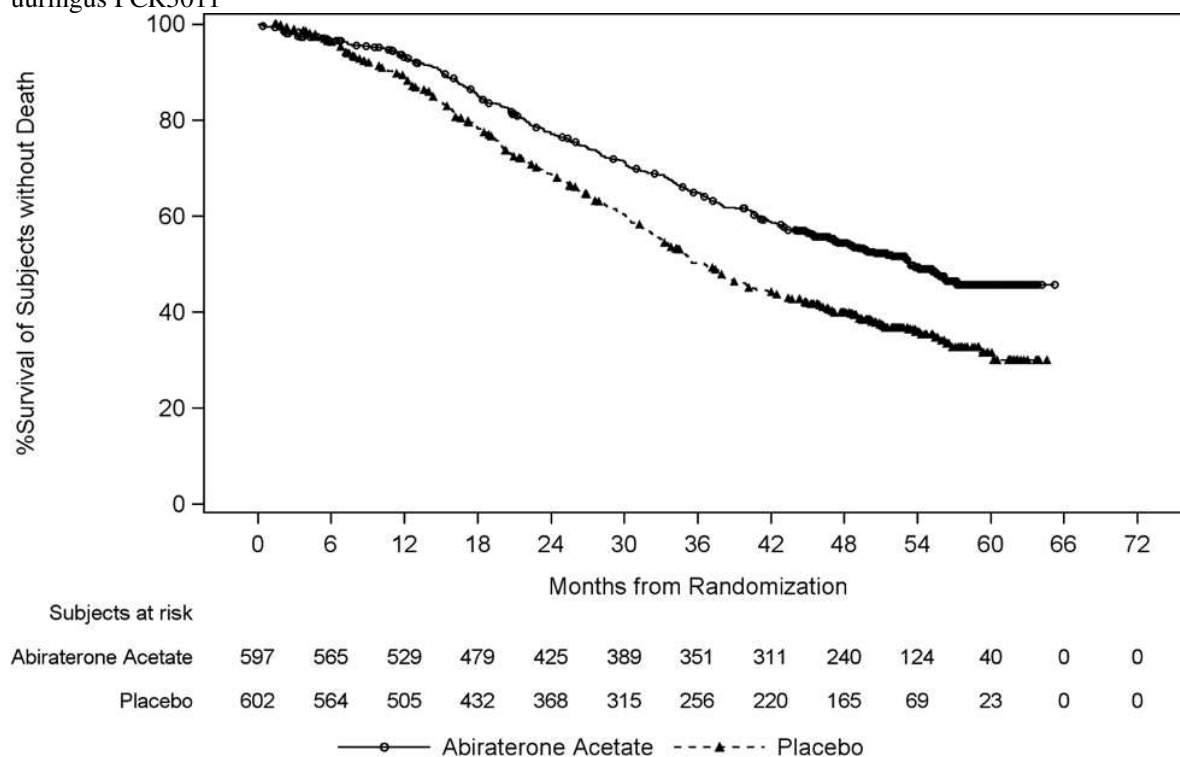
AA = abirateroonatsetaat.

HR = riskitiheduste suhe.

OS = üldine elulemus.

<sup>a</sup> HR on tuletatud stratifitseeritud võrdelise riski mudelist. HR < 1 eelistab AA + prednisooni.

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



Alarühmade analüüsis oli ravi abirateroonatsetaadiga järjepidevalt parem. AA-P ravitoime rPFS-ile ja OS-ile oli eelmääratletud alarühmades parem ja kooskõlas üldise uuringupopulatsiooni tulemustega, välja arvatud ECOG skooriga 2 alarühmas, kus paremuselise trendi ei täheldatud, kuigi siinjuhul piirab väike valim (n = 40) oluliste järelduste tegemist.

Lisaks täheldatud üldise elulemuse ja rPFS-i paremuselisele ilmnemisele abirateroonatsetaadi kasu võrreldes platseeboga ka kõigi prospektiivselt määratletud teiseste tulemusnäitajatega.

#### *Uuring 302 (kemoterapiat varem mittesaanud patsiendid)*

Uuringusse kaasati kemoterapiat 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 abirateroonatsetaadiga ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide vanuse mediaan 71 aastat ning platseebo ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide vanuse mediaan oli 70 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli valgenahalisi 520 (95,4%), mustanahalisi 15 (2,8%), asiaate 4 (0,7%) ja muid 6 (1,1%). ECOG järgi oli sooritusvõime seisund 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.

Efektivsuse 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 kemoterapia alustamiseni, aega ECOG sooritusvõime halvenemiseni  $\geq 1$  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

	<b>AA</b>	<b>Platsebo</b>
	n = 546	n = 542
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 <sup>a</sup>	< 0,0001	
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ei ole hinnatud.

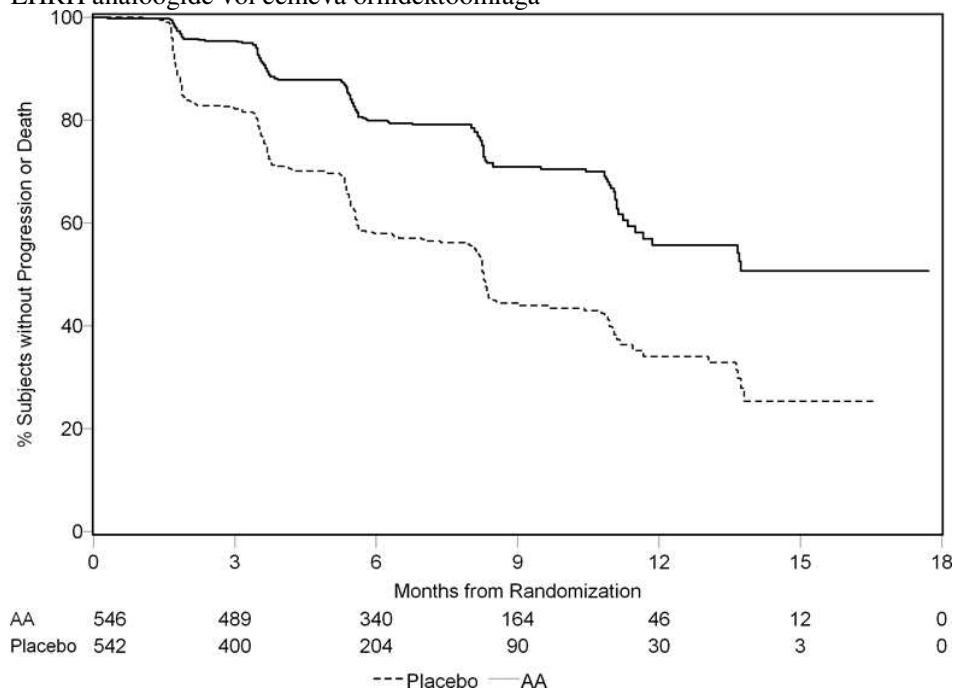
AA = abirateroonatsetaat.

HR = riskitiheduste suhe.

<sup>a</sup> P-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

<sup>b</sup> HR < 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 tehti 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)

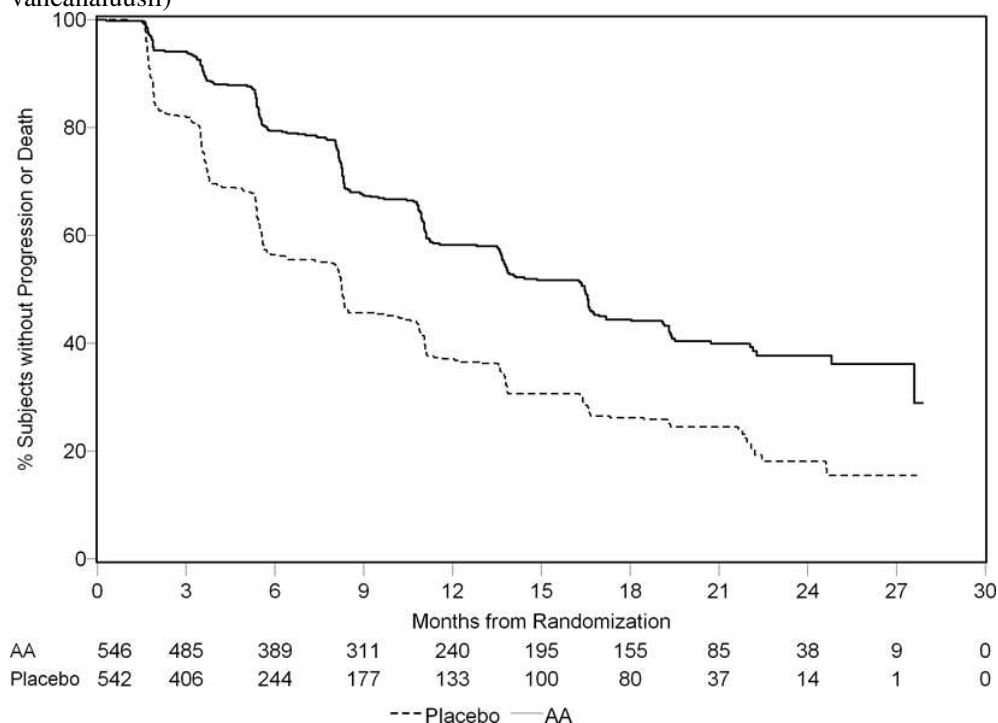
	<b>AA</b>	<b>Platseebo</b>
	n = 546	n = 542
rPFS		
Progresseerumine või surm	271 (50%)	336 (62%)
rPFS-i mediaan kuudes (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,530 (0,451; 0,623)	

rPFS = radiograafiline progressioonivaba elulemus.

<sup>a</sup> P-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

<sup>b</sup> 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 ning surma tekkerisk vähenes 19,4% võrra

(HR = 0,806, 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ja üldise elulemuse mediaan paranes 4,4 kuu võrra (abirateroonatsetaadiga 34,7 kuud, platseeboga 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

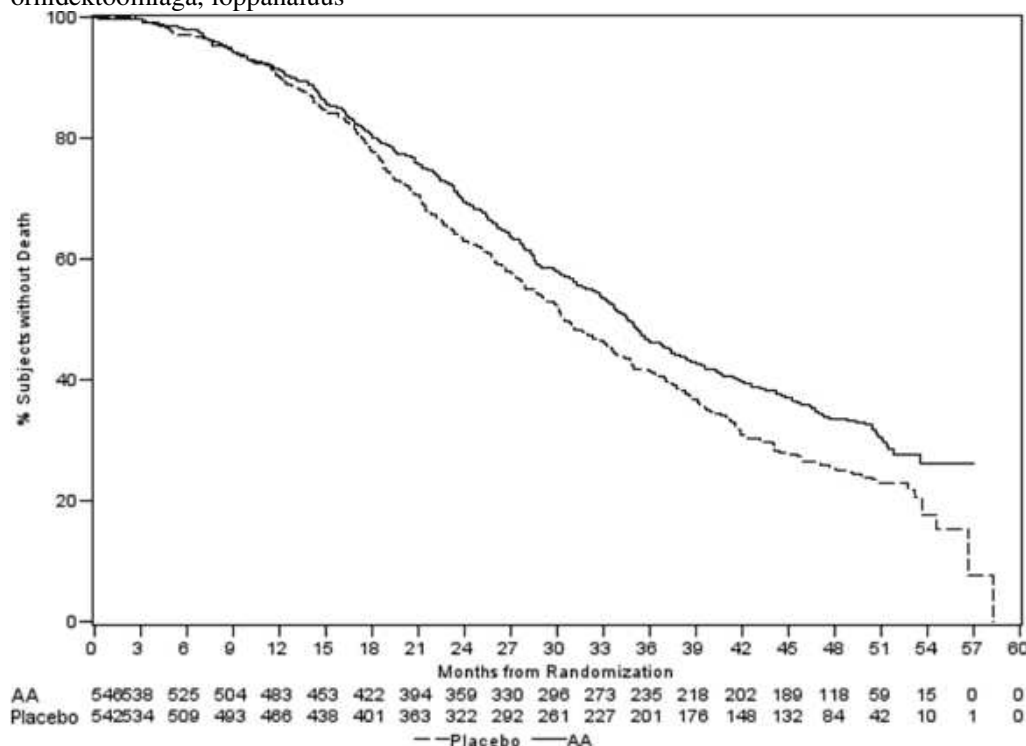
	<b>AA</b>	<b>Platseebo</b>
	n = 546	n = 542
Elulemuse vaheanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	147 (27%)	186 (34%)
Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	Ei saavutatud (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
p-väärtus <sup>a</sup>	0,0097	
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,752 (0,606; 0,934)	
Elulemuse lõppanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	354 (65%)	387 (71%)
OS-i mediaan kuudes (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-väärtus <sup>a</sup>	0,0033	
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ei ole hinnatud.

<sup>a</sup> P-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

<sup>b</sup> HR < 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 paremusele ilmnis abirateroonatsetaadi kasu võrreldes platseeboga ka kõigi teiseste tulemusnäitajatega järgmiselt.

- 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 eesnäärmevähist 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 kemoterapia alguseni: aja mediaan tsütotoksilise kemoterapia 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 sooritusvõime halvenemiseni  $\geq 1$  punkti võrra: aja mediaan ECOG sooritusvõime halvenemiseni  $\geq 1$  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 selliste mõõdetava haigusega osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku või osalise vastuse RECIST-i kriteeriumide järgi (algne lümfisõlme suurus pidi olema  $\geq 2$  cm, et pidada seda sihtkahjustuseks). Uuringu alguses mõõdetava haigusega osalejate, kellel esines objektiivne vastus, osakaal oli 36% abirateroonatsetaadi rühmas ja 16% platseeborühmas ( $p < 0,0001$ ).



- Valu: ravi abirateroonatsetaadiga vähendas oluliselt keskmise valu intensiivsuse progresseerumise riski 18% võrra võrreldes platseeboga ( $p = 0,0490$ ). Aja mediaan progresseerumiseni oli 26,7 kuud abirateroonatsetaadi rühmas ja 18,4 kuud platseeborühmas.
- Aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni: ravi abirateroonatsetaadiga vähendas FACT-P (üldskoori) halvenemise riski 22% võrra võrreldes platseeboga ( $p = 0,0028$ ). Keskmise aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni oli 12,7 kuud abirateroonatsetaadi rühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

#### *Uuring 301 (patsiendid, kes olid saanud varem kemoterapiat)*

Uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid saanud varem dotsetakseeli. Patsientide haigus ei pidanud olema progresseerunud dotsetakseeli raviga, sest sellest kemoterapiast põhjustatud toksilisus võis viia ravi katkestamiseni. Patsiendid said uuringuravi, kuni ilmses 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 sooritusvõime 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.

Plaanimis 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

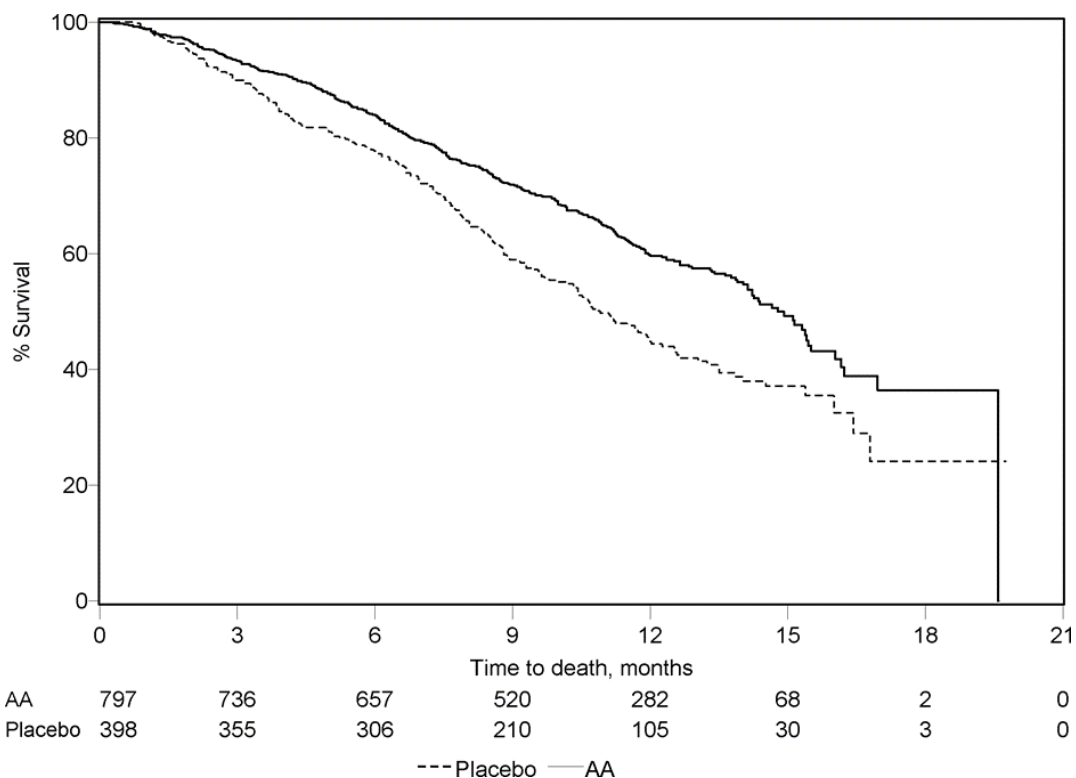
	<b>AA</b>	<b>Platsebo</b>
	n = 797	n = 398
Esmane elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	333 (42%)	219 (55%)
Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-väärtus <sup>a</sup>	< 0,0001	
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
Uuendatud elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	501 (63%)	274 (69%)
Elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> HR on tuletatud stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. HR < 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).

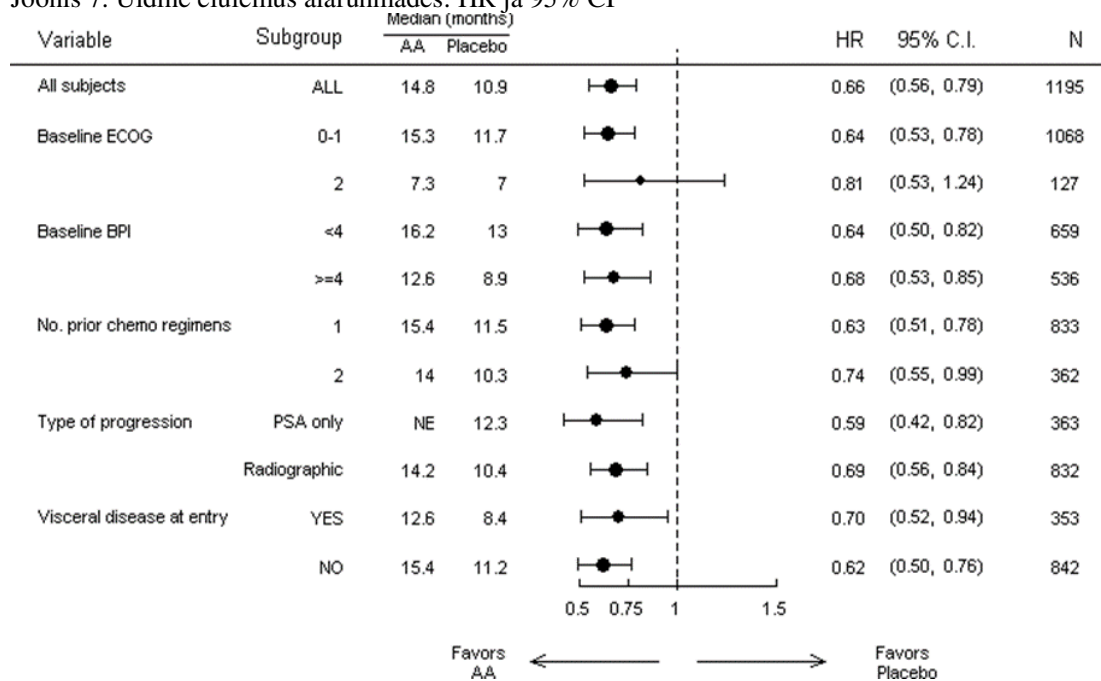
Joonis 6. Elulemuse Kaplani-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA = abirateroonatsetaat.

Alarühmade elulemusanalüüsid 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 mitmetele testidele, nagu allpool on toodud.

- Patsientidel, kes said abirateroonatsetaati, näidati märkimisväärselt suuremat üldist PSA reaktsiooni vastuse määra (defineeritud kui  $\geq 50\%$  langus võrreldes algtasemega) võrreldes patsientidega, kes said platseebot – 38% vs. 10%,  $p < 0,0001$ .
- Keskmine PSA taseme progresseerumiseni kuluv aeg 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],  $p < 0,0001$ ).
- Keskmine radiograafilise progressiooni vaba elulemus 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 2 järjestikuse hindamise käigus 4-nädalase vahega. Valu leevenemise suhtes analüüsiti ainult patsiente, kelle algtaseme valu skoor oli  $\geq 4$  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 Raviamet 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. Abirateroonatsetaat 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 manustamisel koos toiduga suurenes abiraterooni keskmine süsteemne ekspositsioon kuni 10 korda (AUC) ja kuni 17 korda ( $C_{max}$ ) võrreldes manustamisega tühja kõhu

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

#### Biotransformatsioon

Pärast  $^{14}\text{C}$ -abirateroonatsetaadi kapslite suukaudset manustamist hüdrolüüsib abirateroonatsetaati abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdroksüülmise ja oksüdeerumise teel. Enamik vereringes leiduvast radioaktiivsusest (ligikaudu 92%) leiti abiraterooni metaboliitidena. Tähdeldatud 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 poolväärtusae ligikaudu 15 tundi. Pärast 1000 mg  $^{14}\text{C}$ -abirateroonatsetaadi suukaudset manustamist oli ligikaudu 88% radioaktiivsusest 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.

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 abirateroonatsetaat fertiilsust, mis oli täielikult pöörduv 4...16 nädalat pärast abirateroonatsetaadi manustamise lõpetamist.

Arengutoksilisuse uuringus rottidel mõjutas abirateroonatsetaat tiinust, vähendades sealhulgas loodete kaalu ja elulemust. Täheldati mõju välisgenitaalidele, kuigi abirateroonatsetaat 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. Abirateroonatsetaat ei olnud 6-kuulises uuringus transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel kantserogeenne. 24-kuulises uuringus rottidel suurendas abirateroonatsetaat interstitsiaalsete rakkude neoplasmade esinemissagedust munandites. Seda leidu seostatakse abirateroonatsetaadi farmakoloogilise toimega ja peetakse rottidele spetsiifiliseks. Abirateroonatsetaat ei olnud kantserogeenne emasrottidel.

Toimeaine abirateroon on keskkonnaohulik veekeskkonnas, eeskätt kaladele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos

Naatriumlaurüülsulfaat

Hüpromelloos

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

#### Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol

Makrogool

Talk

Titaandioksiid

Punane raudoksiid

Must raudoksiid

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC/alumiiniumist blistrid.

Pakend sisaldab 56, 60 või 120 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**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Tšehhi

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

1046921

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.11.2021

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2021