

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abirateron Sandoz 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 64,6 mg laktose (68 mg som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lilla, ovale, filmdrasjerte tabletter som er preget med "500" på den ene siden og har dimensjonene 18,9 mm x 9,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Abirateron Sandoz er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) (se pkt. 5.1).
- behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert (se pkt. 5.1).
- behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal foreskrives av spesialisert helsepersonell.

Dosering

Den anbefalte dosen er 1000 mg (to 500 mg tabletter) som én daglig enkeltdose som ikke skal tas sammen med mat (se "Administrasjonsmåte" nedenfor). Inntak av tablettene sammen med mat øker systemisk abirateroneksponering (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosering av prednison eller prednisolon

Ved mHSPC brukes Abirateron Sandoz sammen med prednison eller prednisolon 5 mg daglig.

Ved mCRPC brukes Abirateron Sandoz sammen med prednison eller prednisolon 10 mg daglig.

Medisinsk kastrasjon med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Anbefalt overvåkning

Serumtransaminaser bør måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned. Blodtrykk, serumkalium og væskeretensjon bør sjekkes hver måned. Pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt bør imidlertid sjekkes annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med underliggende hypokalemi eller som utvikler hypokalemi under behandling med abirateron, bør det vurderes å opprettholde pasientens kaliumnivå $\geq 4,0$ mM.

Hos pasienter som utvikler grad ≥ 3 toksisitet, inkludert hypertensjon, hypokalemi, ødem og annen ikke-mineralkortikoidtoksisitet, bør behandlingen stoppes og relevante medisinske tiltak iverksettes. Behandling med abirateron bør ikke startes igjen før toksisitetssymptomene har gått tilbake til grad 1 eller baseline.

Dersom en daglig dose av Abirateron Sandoz, prednison eller prednisolon blir glemt, skal behandlingen fortsettes neste dag med den vanlige døgndosen.

Levertoksisitet

Hos pasienter som utvikler levertoksisitet under behandling (alaninaminotransferase [ALAT]-økning eller aspartataminotransferase [ASAT]-økning over 5 ganger øvre normalgrense [ULN]), bør behandlingen stoppes omgående (se pkt. 4.4). Når leverfunksjonsprøvene er tilbake til pasientens baseline, kan behandling startes igjen med en redusert dose på 500 mg (én tablett) én gang daglig. Hos pasienter som behandles igjen bør serumtransaminaser måles minst annenhver uke i tre måneder og deretter hver måned. Hvis levertoksisitet igjen oppstår ved den reduserte dosen på 500 mg daglig, skal behandlingen seponeres.

Hos pasienter som utvikler alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) under behandling skal behandlingen seponeres, og pasienten skal ikke behandles igjen.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh klasse A.

Det er vist at moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) medfører en ca. firedoblet økning av den systemiske eksponeringen av abirateron etter orale enkeltdoser med 1000 mg abirateronacetat (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen data på den kliniske sikkerheten og effekten av gjentatt dosering med abirateronacetat ved administrasjon til pasienter med moderat eller sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Dosejustering kan ikke forutsies. Bruk av abirateron bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). Abirateron skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med prostatakreft og sterkt nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke abirateron i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Abirateron Sandoz er til oral bruk.

Tablettene skal tas minst én time før eller minst to timer etter matinntak. Tablettene skal svelges hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Kvinner som er eller kan være gravide (se pkt. 4.6).
- Sterkt nedsatt leverfunksjon [Child-Pugh klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].
- Abirateron sammen med prednison eller prednisolon er kontraindisert i kombinasjon med Ra-223.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertensjon, hypokalemi, væskeretensjon og hjertesvikt som følge av mineralkortikoidoverskudd

Abirateron kan forårsake hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon (se pkt. 4.8) som følge av økte mineralkortikoidnivåer grunnet CYP17-hemming (se pkt. 5.1). Samtidig bruk av et kortikosteroid hemmer adrenokortikotropt hormon (ACTH) og medfører redusert forekomst og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene. Forsiktighet er påkrevd ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres ved økt blodtrykk, hypokalemi (f.eks. de som bruker hjerteglykosider) eller væskeretensjon (f.eks. hjertesvikt, alvorlig eller ustabil angina pectoris, nylig hjerteinfarkt eller ventrikelarytmi og de med sterkt nedsatt nyrefunksjon).

Abirateron bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulær sykdom i anamnesen. Fase 3-studiene med abirateron ekskluderte pasienter med ukontrollert hypertensjon, klinisk signifikant hjertesykdom bekreftet som hjerteinfarkt, arterielle trombosekomplikasjoner de siste 6 månedene, alvorlig eller ustabil angina, New York Heart Association (NYHA) klasse III eller IV hjertesvikt (studie 301) eller klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) eller ejeksjonsfraksjonsmålinger < 50 %. I studie 3011 og 302 ble pasienter med atrieflimmer eller annen behandlingskrevende hjertearytmi ekskludert. Sikkerhet hos pasienter med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) < 50 % eller hjertesvikt i NYHA-klasse III eller IV (studie 301) eller NYHA-klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) ble ikke fastslått (se pkt. 4.8 og 5.1).

Før behandling av pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt (f.eks. anamnese med hjertesvikt, ukontrollert hypertensjon eller hjertekomplikasjoner som iskemisk hjertesykdom), bør det vurderes å foreta en hjertefunksjonsundersøkelse (f.eks. ekkokardiogram). Før behandling med abirateron bør hjertesvikt behandles og hjertefunksjon optimaliseres. Hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon bør korrigeres og kontrolleres. Under behandling bør blodtrykk, serumkalium, væskeretensjon (vektøkning, perifert ødem) og andre tegn og symptomer på stuvningssvikt sjekkes annenhver uke i 3 måneder og deretter hver måned og avvik korrigeres. QT-forlengelse er observert hos pasienter som har fått hypokalemi i forbindelse med behandling med abirateron. Foreta hjertefunksjonsundersøkelse hvis klinisk indisert, iverksett relevant behandling og vurder seponering av denne behandlingen ved klinisk signifikant reduksjon i hjertefunksjon (se pkt. 4.2).

Levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon

Markert økning i leverenzymen som medførte behandlingsseponering eller dosejustering forekom i kontrollerte kliniske studier (se pkt. 4.8). Serumtransaminasenivåer bør måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned. Ved utvikling av kliniske symptomer eller tegn på levertoksisitet bør serumtransaminaser måles omgående. Ved ALAT- eller ASAT-økning over 5 ganger ULN bør behandling stoppes omgående og leverfunksjonen overvåkes nøye. Først når leverfunksjonsprøvene er tilbake til pasientens baseline kan behandling startes igjen med et redusert dosenivå (se pkt. 4.2).

Hos pasienter som utvikler alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) under behandling skal behandlingen seponeres, og pasienten skal ikke behandles igjen.

Pasienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt ble ekskludert fra kliniske studier, så det foreligger ingen data til støtte for bruk av abirateron hos denne populasjonen.

Det foreligger ingen data vedrørende klinisk sikkerhet og effekt av gjentatte doser av abirateronacetat gitt til pasienter med moderat eller sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Bruk av

abirateron bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). Abirateron skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Det har vært rapporter etter markedsføring om sjeldne tilfeller av akutt leversvikt og fulminant hepatitt, noen med fatalt utfall (se pkt. 4.8).

Kortikosteroidseponering og håndtering av stressituasjoner

Forsiktighet anbefales og mulig binyrebarkinsuffisiens bør overvåkes hos pasienter som seponerer prednison eller prednisolon. Hvis behandling med abirateron fortsettes etter kortikosteroidseponering, bør pasienten overvåkes for symptomer på mineralkortikoidoverskudd (se ovenfor).

Hos pasienter på prednison eller prednisolon som utsettes for uvanlig stress, kan en økt dose av kortikosteroider være indisert før, under og etter stressituasjoner.

Bentetthet

Redusert bentetthet kan forekomme hos menn med metastaserende, avansert prostatakrefte. Bruk av abirateron i kombinasjon med et glukokortikoid kan øke denne effekten.

Tidligere bruk av ketokonazol

Lavere responsrate kan forventes hos pasienter som tidligere har fått behandling med ketokonazol mot prostatakrefte.

Hyperglykemi

Bruk av glukokortikoider kan øke hyperglykemi, og blodsukkeret bør derfor måles hyppig hos pasienter med diabetes.

Hypoglykemi

Tilfeller av hypoglykemi har blitt rapportert ved bruk av abirateron pluss prednison/prednisolon hos pasienter med underliggende diabetes som fikk pioglitazon eller repaglinid (se pkt. 4.5). Blodsukkeret bør derfor overvåkes hos pasienter med diabetes.

Bruk sammen med kjemoterapi

Sikkerhet og effekt ved samtidig bruk av abirateron og cytotoksisk kjemoterapi er ikke fastslått (se pkt. 5.1).

Intoleranse overfor hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp laktasemangel) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Potensiell risiko

Anemi og seksuell dysfunksjon kan forekomme hos menn med metastaserende prostatakrefte, inkludert de som gjennomgår behandling med abirateron.

Skjelettmuskeleffekter

Tilfeller av myopati og rabdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med abirateron. De fleste tilfeller oppstod i løpet av de første 6 behandlingsmånedene og opphørte etter seponering av abirateron.

Forsiktighet anbefales hos pasienter som samtidig behandles med legemidler med kjent sammenheng med myopati/rabdomyolyse.

Interaksjoner med andre legemidler

På grunn av fare for redusert eksponering av abirateron skal sterke induktorer av CYP3A4 unngås under behandlingen, med mindre det ikke finnes noen terapeutiske alternativer (se pkt. 4.5).

Kombinasjon av abirateron og prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron og prednison/prednisolon i kombinasjon med Ra-223 er kontraindisert (se pkt. 4.3). Dette er fordi det i kliniske studier er observert økt risiko for frakturer og en tendens til økt mortalitet hos asymptomatiske eller lett symptomatiske prostatakreftpasienter.

Det anbefales at påfølgende behandling med Ra-223 ikke startes opp før minst 5 dager etter siste administrasjon av abirateron i kombinasjon med prednison/prednisolon.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

Effekt av mat på abirateronacetat

Bruk sammen med mat øker absorpsjonen av abirateronacetat signifikant. Effekt og sikkerhet når det gis sammen med mat er ikke fastslått, og derfor skal dette legemidlet ikke tas sammen med mat (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaksjoner med andre legemidler

Potensial for at andre legemidler påvirker abiraterons eksponering

I en klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie av friske forsøkspersoner, som var forhåndsbehandlet med den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin 600 mg daglig i 6 dager etterfulgt av en enkelt dose med abirateronacetat 1000 mg, var gjennomsnittlig AUC_{∞} av abirateron i plasma redusert med 55 %.

Sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) skal unngås under behandling, med mindre det ikke finnes noen terapeutiske alternativer.

I en separat klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie av friske forsøkspersoner, hadde samtidig administrering av ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4, ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til abirateron.

Potensial for at andre legemidlers eksponering påvirkes

Abirateron er en hemmer av de legemiddelmetaboliserende leverenzymene CYP2D6 og CYP2C8. I en studie av effekt av abirateronacetat (pluss prednison) på en enkeltdose av CYP2D6-substratet deksametofan, økte systemisk deksametofaneksponering (AUC) ca. 2,9 ganger. AUC_{24} for deksametofan, deksametofans aktive metabolitt, økte ca. 33 %.

Forsiktighet anbefales ved bruk sammen med legemidler som aktiveres eller metaboliseres av CYP2D6, spesielt legemidler med smal terapeutisk indeks. Dosereduksjon bør vurderes for legemidler med smal terapeutisk indeks som metaboliseres av CYP2D6. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2D6 er metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksykodon og tramadol (de tre sistnevnte legemidlene er avhengige av CYP2D6 for å danne sine aktive analgetiske metabolitter).

I en CYP2C8 legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner økte AUC for pioglitazon med 46 %, og AUC for M-III og M-IV, de aktive metabolittene til pioglitazon, økte med 10 % hver når pioglitazon ble gitt sammen med en enkeltdose på 1000 mg abirateronacetat.

Pasientene bør overvåkes for tegn på toksisitet relatert til et CYP2C8-substrat med smal terapeutisk indeks dersom de brukes samtidig. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2C8 er pioglitazon og repaglinid (se pkt. 4.4).

In vitro er hovedmetabolittene abirateronsulfat og N-oksidadirateronsulfat vist å hemme leveropptakstransportør OATP1B1, noe som kan medføre økt konsentrasjon av legemidler som elimineres via OATP1B1. Det foreligger ingen kliniske data som bekrefter transportørbasert

interaksjon.

Bruk sammen med legemidler som forlenger QT-tiden

Da androgensuppressiv behandling kan forlenge QT-tiden, bør det utvises forsiktighet ved bruk av abirateron sammen med legemidler som forlenger QT-tiden eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, som bl.a. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika.

Bruk sammen med spironolakton

Spironolakton bindes til androgenreseptoren og kan øke nivået av prostataspesifikt antigen (PSA).
Bruk sammen med abirateron er ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det foreligger ingen humandata på bruk av abirateron ved graviditet, og dette legemidlet er ikke til bruk hos fertile kvinner.

Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ukjent om abirateron eller metabolitter finnes i sæd. Pasienter som er seksuelt aktive med en gravid kvinne skal bruke kondom. Pasienter som er seksuelt aktive med en fertil kvinne skal bruke kondom sammen med en annen sikker prevensjonsmetode. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Abirateron er ikke til bruk hos kvinner og er kontraindisert hos kvinner som er eller kan være gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Abirateron er ikke til bruk hos kvinner.

Fertilitet

Abirateron påvirket fertilitet hos hann- og hunnrotter, men disse effektene var helt reversible (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Abirateron har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en analyse av bivirkninger basert på samlede abirateron fase 3-studier, var bivirkninger sett hos ≥ 10 % av pasientene perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon, urinveisinfeksjon, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase.

Andre viktige bivirkninger er hjertesykdommer, levertoksisitet, frakturer og allergisk alveolitt.

Abirateron kan gi hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon som en farmakodynamisk følge av virkningsmekanismen. I fase 3-studier ble forventede mineralkortikoidbivirkninger sett hyppigere hos pasienter behandlet med abirateronacetat enn hos pasienter behandlet med placebo: hypokalemi 18 % mot 8 %, hypertensjon 22 % mot 16 % og væskeretensjon (perifert ødem) 23 % mot 17 %. Hos pasienter behandlet med abirateronacetat mot pasienter behandlet med placebo: CTCAE (versjon 4.0) grad 3 og 4 hypokalemi ble sett hos henholdsvis 6 % mot 1 %.

CTCAE (versjon 4.0) grad 3 og 4 hypertensjon ble sett hos henholdsvis 7 % mot 5 % og væskeretensjon (perifert ødem) grad 3 og 4 ble sett hos henholdsvis 1 % mot 1 % av pasientene.

Mineralkortikoidreaksjoner kan vanligvis behandles med godt resultat. Samtidig bruk av et kortikosteroid reduserer forekomsten og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabellform

I studier av pasienter med metastaserende, avansert prostatakreft som brukte en LHRH-analog, eller tidligere var behandlet med orkiektomi, ble abirateron gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison eller prednisolon (enten 5 eller 10 mg daglig avhengig av indikasjon).

Bivirkninger sett i kliniske studier og etter markedsføring er presentert nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier og etter markedsføring

Organklassesystem	Bivirkning og frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>svært vanlige</u> : urinveisinfeksjon
	<u>vanlige</u> : sepsis
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>ikke kjent</u> : anafylaktiske reaksjoner
Endokrine sykdommer	<u>mindre vanlige</u> : binyreinsuffisiens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>svært vanlige</u> : hypokalemi
	<u>vanlige</u> : hypertriglyseridemi
Hjertesykdommer	<u>vanlige</u> : hjertesvikt*, angina pectoris, atrieflimmer, takykardi
	<u>mindre vanlige</u> : andre former for arytmi
	<u>ikke kjent</u> : hjerteinfarkt, QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	<u>svært vanlige</u> : hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>sjeldne</u> : allergisk alveolitt ^a
Gastrointestinale sykdommer	<u>svært vanlige</u> : diaré
	<u>vanlige</u> : dyspepsi
Sykdommer i lever og galleveier	<u>svært vanlige</u> : økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase ^b
	<u>sjeldne</u> : fulminant hepatitt, akutt leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	<u>vanlige</u> : utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>mindre vanlige</u> : myopati, rabdomyolyse
Sykdommer i lever og galleveier	<u>vanlige</u> : hematuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>svært vanlige</u> : perifert ødem
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<u>vanlige</u> : frakturer**

* Hjertesvikt omfatter også stuvningssvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon og redusert ejeksjonsfraksjon

** Frakturer omfatter osteoporose og alle frakturer med unntak av patologiske frakturer

^a Spontanrapporter etter markedsføring

^b Økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase omfatter økt ALAT, økt ASAT og leverfunksjonsforstyrrelser.

Følgende bivirkninger av CTCAE (versjon 4.0) grad 3 forekom hos pasienter behandlet med abirateronacetat: hypokalemi 5 %, urinveisinfeksjon 2 %, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase 4 %, hypertensjon 6 %, frakturer 2 %, perifert ødem, hjertesvikt og atrieflimmer, alle 1 %. CTCAE (versjon 4.0) grad 3 hypertriglyseridemi og angina pectoris forekom hos < 1 % av pasientene. CTCAE (versjon 4.0) grad 4 urinveisinfeksjon, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase, hypokalemi, hjertesvikt, atrieflimmer og frakturer forekom hos < 1 % av pasientene.

En høyere forekomst av hypertensjon og hypokalemi ble sett hos den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011). Hypertensjon ble sett hos 36,7 % av pasientene i den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 11,8 % og 20,2 % i studie 301 og 302.

Hypokalemi ble sett hos 20,4 % av pasientene i den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 19,2 % og 14,9 % i studie 301 og 302.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger var høyere i undergruppene av pasienter med baseline ECOG-funksjonsstatus grad 2 samt hos eldre pasienter (≥ 75 år).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære reaksjoner

De tre fase 3-studiene ekskluderte pasienter med ukontrollert hypertensjon, klinisk signifikant hjertesykdom bekreftet som hjerteinfarkt, arterielle trombosekomplikasjoner de siste 6 månedene, alvorlig eller ustabil angina, NYHA-klasse III eller IV hjertesvikt (studie 301) eller klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) eller ejeksjonsfraksjonsmålinger < 50 %. Alle inkluderte pasienter (både pasienter behandlet med aktiv kontroll og placebo) fikk samtidig androgensuppressiv behandling, hovedsakelig ved bruk av LHRH-analoger, som har vært forbundet med diabetes, hjerteinfarkt, cerebrovaskulære komplikasjoner og plutselig hjertedød. Forekomsten av kardiovaskulære bivirkninger i fase 3-studiene hos pasienter som tok abirateronacetat sammenlignet med pasienter som tok placebo, var som følger: atrieflimmer 2,6 % mot 2,0 %, takykardi 1,9 % mot 1,0 %, angina pectoris 1,7 % mot 0,8 %, hjertesvikt 0,7 % mot 0,2 % og arytmier 0,7 % mot 0,5 %.

Levertoksisitet

Levertoksisitet med økt ALAT, ASAT og totalbilirubin er rapportert hos pasienter behandlet med abirateronacetat. I kliniske fase 3-studier ble levertoksisitet grad 3 og 4 (f.eks. ALAT- eller ASAT-økning > 5 x øvre normalgrense eller bilirubinøkning > 1,5 x øvre normalgrense) rapportert hos ca. 6 % av pasientene som fikk abirateronacetat, vanligvis de første 3 månedene etter behandlingsstart. I studie 3011 ble levertoksisitet grad 3 eller 4 sett hos 8,4 % av pasientene behandlet med abirateron. Ti pasienter som fikk abirateron seponerte på grunn av levertoksisitet; to hadde levertoksisitet grad 2, seks hadde levertoksisitet grad 3 og to hadde levertoksisitet grad 4. Ingen pasienter døde av levertoksisitet i studie 3011. I de kliniske fase 3-studiene var pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT ved baseline mer utsatt for å få økninger i leverfunksjonsprøver enn de som startet med normalverdier. Ved ALAT- eller ASAT-økning > 5 x øvre normalgrense eller bilirubinøkning > 3 x øvre normalgrense ble behandling med abirateronacetat utsatt eller seponert. I to tilfeller forekom markerte økninger i leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.4). Disse to pasientene med normal leverfunksjon ved baseline fikk ALAT- eller ASAT-økninger 15 til 40 x øvre normalgrense og bilirubinøkning 2 til 6 x øvre normalgrense. Ved seponering av abirateronacetat ble leverfunksjonsprøvene normalisert hos begge pasienter, og den ene pasienten ble behandlet igjen uten tilbakefall av økningene. I studie 302 ble det observert grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-økninger hos 35 (6,5 %) pasienter behandlet med abirateronacetat.

Aminotransferaseøkninger opphørte hos alle bortsett fra 3 pasienter (2 med nye multiple levermetastaser og 1 med ASAT-økning ca. 3 uker etter siste dose med abirateronacetat). I de kliniske fase 3-studiene ble seponering av behandlingen som følge av ALAT- og ASAT-økning eller leverfunksjonsforstyrrelser rapportert hos 1,1 % av pasientene som ble behandlet med abirateronacetat og 0,6 % av pasientene behandlet med placebo. Det ble ikke rapportert om dødsfall

knyttet til levertoksisitet.

I kliniske studier ble faren for levertoksisitet begrenset ved eksklusjon av pasienter med hepatitt eller signifikante leverfunksjonsforstyrrelser ved baseline. I 3011-studien ble pasienter med baseline ALAT og ASAT $> 2,5 \times$ øvre normalgrense, bilirubin $> 1,5 \times$ øvre normalgrense eller de med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt eller kronisk leversykdom, ascites eller blødningsforstyrrelser sekundært til leverdysfunksjon ekskludert. I 301-studien ble pasienter med baseline ALAT og ASAT $\geq 2,5 \times$ øvre normalgrense i fravær av levermetastaser og $> 5 \times$ øvre normalgrense ved levermetastaser ekskludert. I 302-studien kunne pasienter med levermetastaser ikke inkluderes, og pasienter med baseline ALAT og ASAT $\geq 2,5 \times$ øvre normalgrense ble ekskludert. Utvikling av unormale leverfunksjonsprøver hos pasienter som deltok i kliniske studier ble strengt håndtert med krav om at behandlingen skulle avbrytes og ikke startes igjen før leverfunksjonsprøvene var tilbake til pasientens baseline (se pkt. 4.2). Pasienter med ALAT- eller ASAT-økninger $> 20 \times$ øvre normalgrense ble ikke behandlet igjen. Sikkerheten ved videre behandling hos slike pasienter er ukjent. Mekanismen ved levertoksisitet er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av abirateron hos mennesker.

Det er intet spesifikt antidot. Ved overdosering skal behandling avbrytes og generelle støttetiltak iverksettes, inkludert overvåking for arytmi, hypokalemi og tegn og symptomer på væskeretensjon. Leverfunksjonen bør også sjekkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: endokrin terapi, andre hormonantagonister og beslektede substanser, ATC-kode: L02B X03

Virkningsmekanisme

Abirateronacetat omdannes *in vivo* til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntese. Spesifikt hemmer abirateron enzymet 17 alfa-hydroksylase/C17,20-lyase (CYP17) selektivt. Dette enzymet uttrykkes i og er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatakjertel. CYP17 katalyserer omdannelse av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstendion, ved 17 α -hydroksylering og spalting av C17,20-bindingen. CYP17-hemming medfører også økt mineralkortikoidproduksjon i binyrene (se pkt. 4.4).

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgennivået. Androgensuppressiv terapi, som behandling med LHRH-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjonen i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjonen i binyrene eller i tumorer. Behandling med abirateron reduserer serumtestosteron til nivåer under deteksjonsgrensen (for kommersielle tester) når det gis sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamiske effekter

Abirateron reduserer serumtestosteron og andre androgener til et nivå under det som oppnås ved bruk

av LHRH-analoger alene eller ved orkiektomi. Dette skyldes den selektive hemmingen av CYP17-enzymet som er nødvendig for androgenbiosyntese. PSA fungerer som en biomarkør hos pasienter med prostatakreft. I en klinisk fase 3-studie med pasienter som ikke hadde hatt effekt ved tidligere kjemoterapi med taksaner, hadde 38 % av pasientene behandlet med abirateronacetat og 10 % av pasientene behandlet med placebo minst 50 % fall fra baseline i PSA-nivå.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt ble fastslått i tre randomiserte, placebokontrollerte, multisenter, kliniske fase 3-studier (studie 3011, 302 og 301) med pasienter med mHSPC eller mCRPC. Studie 3011 inkluderte pasienter med nydiagnostisert (innenfor siste 3 måneder før randomisering) mHSPC og høyrisiko prognostiske faktorer. Høyrisikoprognose ble definert som å ha minst 2 av følgende 3 risikofaktorer: (1) Gleason-score ≥ 8 , (2) 3 eller flere lesjoner på skjelettscan, (3) målbar visceral (unntatt lymfeknutesykdom) metastase. I gruppen som fikk aktiv behandling ble abirateron gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison 5 mg én gang daglig i tillegg til ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), som var standardbehandlingen. Pasientene i kontrollgruppen fikk ADT og placebo for både abirateron og prednison. Studie 302 inkluderte docetaxel-naïve pasienter, mens studie 301 inkluderte pasienter som tidligere hadde fått docetaxel. Pasientene brukte en LHRH-analog eller var tidligere behandlet med orkiektomi. I gruppen som fikk aktiv behandling ble abirateron gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig. Kontrollpasientene fikk placebo og en lav dose prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.

Uavhengige endringer i serumkonsentrasjon av PSA indikerer ikke alltid klinisk effekt. I alle studiene ble det derfor anbefalt at pasientene fortsatte med studiebehandlingene til seponeringskriteriene ble oppfylt som spesifisert nedenfor for hver studie.

I alle studier var bruk av spironolakton ikke tillatt da spironolakton bindes til androgenreseptoren og kan øke PSA-nivået.

Studie 3011 (pasienter med nydiagnostisert høyrisiko mHSPC)

I studie 3011 (n = 1199) var medianalderen til de inkluderte pasientene 67 år. Antall pasienter behandlet med abirateron fordelt på folkegruppe var kaukasoide 832 (69,4 %), asiater 246 (20,5 %), svarte eller afroamerikanere 25 (2,1 %), andre 80 (6,7 %), ukjent/ikke rapportert 13 (1,1 %) og amerikanske indianere eller alaskere 3 (0,3 %). ECOG-funksjonsstatus var 0 eller 1 for 97 % av pasientene. Pasienter med kjente hjernemetastaser, ukontrollert hypertensjon, signifikant hjertesykdom eller NYHA-klasse II-IV hjertesvikt ble ekskludert. Pasienter tidligere behandlet med farmakoterapi, strålebehandling eller kirurgi mot metastaserende prostatakreft ble ekskludert, med unntak av inntil 3 måneder med ADT eller 1 kur med palliativ stråling eller kirurgi til behandling av symptomer som følge av metastaserende sykdom. Koprime effektendepunkter var totaloverlevelse (OS) og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). Median baseline smerte-score, målt med BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) smerteskjema var 2,0 i både behandlings- og placebogruppen. I tillegg til de koprime endepunktmålene, ble effekt også vurdert ved hjelp av tid til skjelettrelatert hendelse (SRE), tid til påfølgende prostatakreftbehandling, tid til oppstart av kjemoterapi, tid til smerteprogresjon og tid til PSA-progresjon. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon, tilbaketrukket samtykke eller forekomst av uakseptabel toksisitet eller dødsfall.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse ble definert som tid fra randomisering til forekomst av radiografisk progresjon eller dødsfall uavhengig av årsak. Radiografisk progresjon omfattet progresjon ved skjelettscan (i henhold til modifisert PCWG2) eller progresjon av bløtvevslesjoner ved CT eller MR (i henhold til RECIST 1.1).

Det ble observert en signifikant forskjell i rPFS mellom behandlingsgruppene (se tabell 2 og figur 1).

Tabell 2: Radiografisk progresjonsfri overlevelse – stratifisert analyse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)

	AA-P	Placebo
Forsøkspersoner randomisert	597	602
Hendelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Utelatt	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid til hendelse (måneder)		
Median (95 % KI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Spredning	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

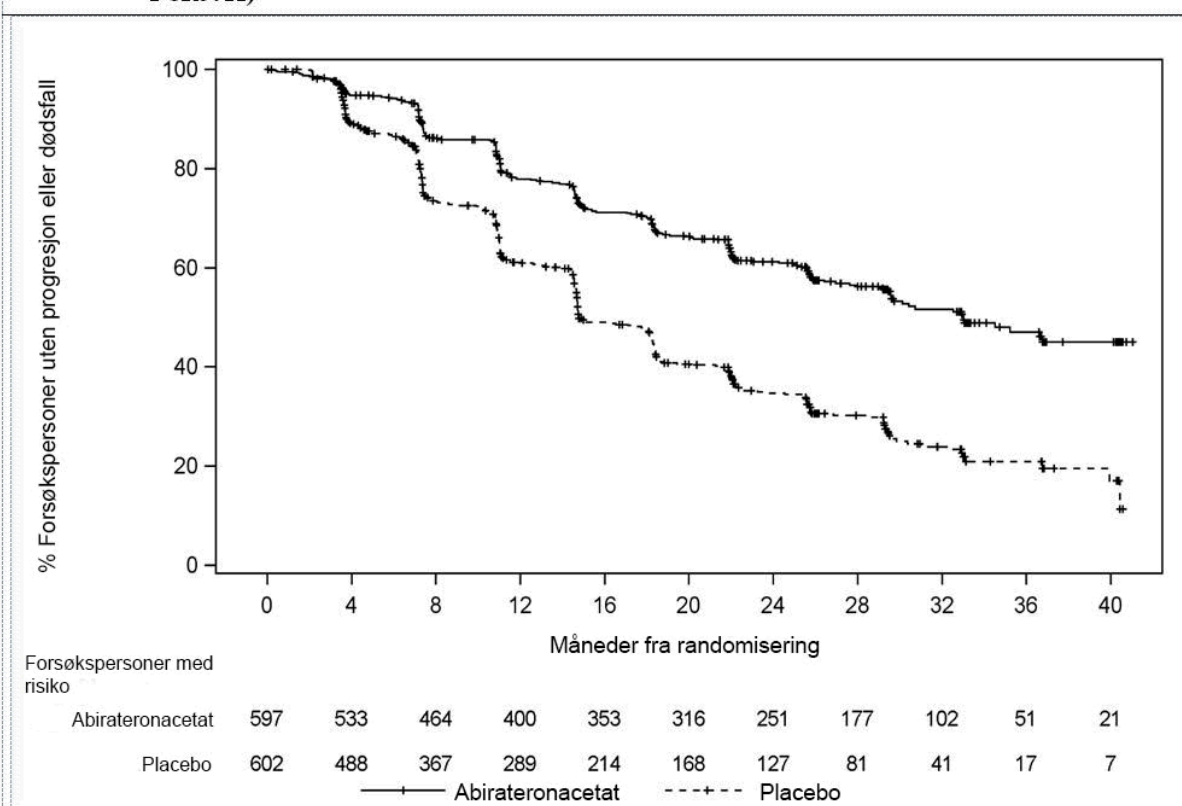
Merk: + = utelatt observasjon, NE = kan ikke anslås. Radiografisk progresjon og dødsfall vurderes ved definisjon av rPFS- hendelse. AA-P = forsøkspersoner som fikk abirateronacetat og prednison.

^a p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0/1 eller 2) og visceral lesjon (fravær eller nærvær).

^b Risikoforhold er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av AA-P.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)

Figur 1: Kaplan Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)



En statistisk signifikant bedring i OS i favør av AA-P pluss ADT ble sett med 34 % reduksjon i risiko for dødsfall sammenlignet med placebo pluss ADT (HR = 0,66, 95 % KI: 0,56; 0,78, $p < 0,0001$), (se tabell 3 og figur 2).

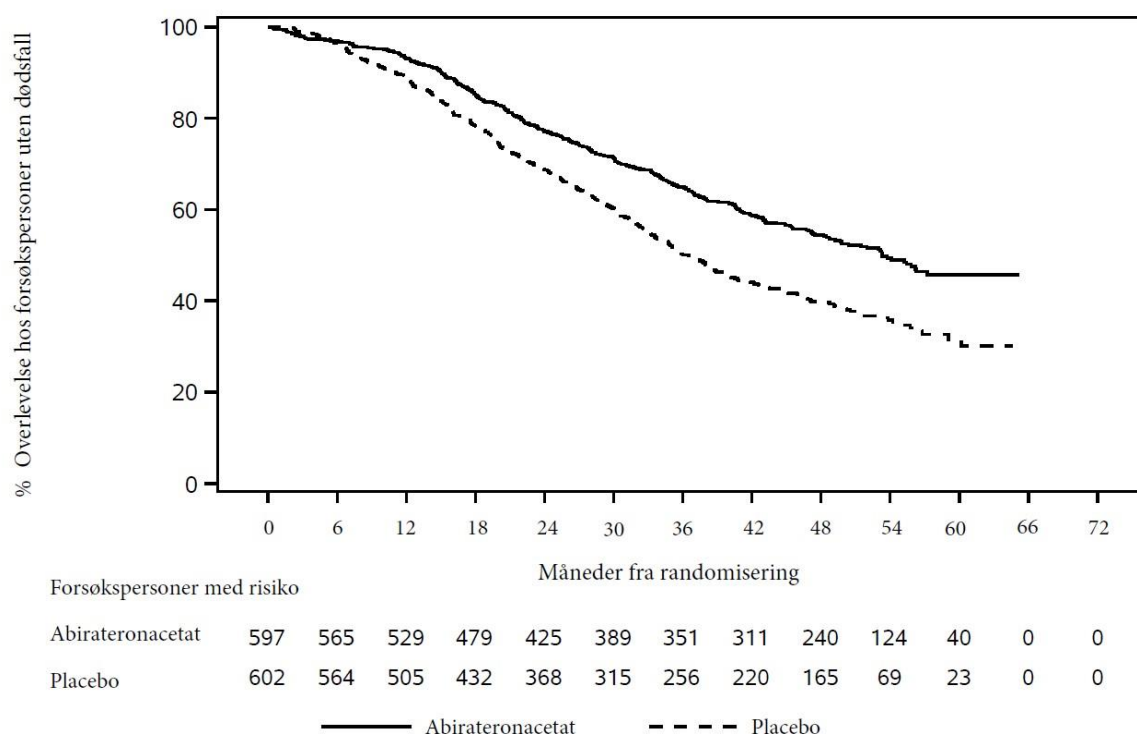
Tabell 3 Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i studie PCR3011 (intent-to-treat-analyse)

Totaloverlevelse	Abirateron med prednison (N = 597)	Placebo (N = 602)
Dødsfall (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Medianoverlevelse (måneder)	53,3	36,5
(95 % KI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Risikoforhold (95 % KI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = kan ikke anslås

¹ Risikoforhold er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av abirateron med prednison.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse, intent-to-treat-populasjon ved analyse av studie PCR3011



Subgruppeanalyser er gjennomgående i favør av behandling med abirateron. Behandlingseffekten av AA-P på rPFS og OS på tvers av de forhåndsdefinerte undergruppene var gunstig og sammenfallende med samlet studiepopulasjon, unntatt for undergruppen ECOG-score 2, hvor det ikke ble sett noen tendens til effekt, men den lille utvalgsstørrelsen ($n=40$) begrenser muligheten til å trekke relevante konklusjoner.

I tillegg til de observerte forbedringene i totaloverlevelse og rPFS, ble det påvist effekt av behandling med abirateron mot placebo for alle forhåndsdefinerte sekundære endepunkter.

Studie 302 (kjemoterapi-naïve pasienter)

Denne studien inkluderte kjemoterapi-naïve pasienter med ingen eller lette symptomer, hvor kjemoterapi fortsatt ikke var klinisk indisert. En score på 0-1 på BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) smerteskjema for verste smerte de siste 24 timene ble ansett som ingen symptomer, og en score på 2-3 ble ansett som lette symptomer.

I studie 302 (n=1088) var medianalderen til de inkluderte pasientene 71 år for pasienter behandlet med abirateron pluss prednison eller prednisolon og 70 år for pasienter behandlet med placebo pluss prednison eller prednisolon. Antall pasienter behandlet med abirateron fordelt etter rase var kaukasiere 520 (95,4 %), svarte 15 (2,8 %), asiatiske 4 (0,7 %) og andre 6 (1,1 %). ECOG-funksjonsstatus (The Eastern Cooperative Oncology Group) var 0 for 76 % av pasientene og 1 for 24 % av pasientene i begge grupper. Femti prosent av pasientene hadde kun skjelettmetastaser, ytterligere 31 % av pasientene hadde skjelett- og bløtvevs- eller lymfeknutemetastaser og 19 % av pasientene hadde kun bløtvevs- eller lymfeknutemetastaser. Pasienter med viscerale metastaser ble ekskludert. Koprime effektendepunkter var totaloverlevelse og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). I tillegg til de koprime endepunktmålene, ble effekt også vurdert ved hjelp av tid til opiatbruk mot kreftsmerte, tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi, tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng og tid til PSA-progresjon basert på PCWG2-kriterier (Prostate Cancer Working Group-2). Studiebehandlingen ble seponert ved utvetydig klinisk progresjon. Behandlingen kunne også seponeres ved bekreftet radiografisk progresjon basert på utprøvers vurdering.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) ble vurdert ved hjelp av sekvensielle billedanalysestudier definert ved PCWG2-kriterier (for skjelettlesjoner) og modifiserte RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (for bløtvevslesjoner). Ved analyse av rPFS ble det brukt sentralt evaluert radiografisk progresjonsvurdering.

Ved den planlagte rPFS-analysen var det 401 hendelser, 150 (28 %) av pasientene behandlet med abirateron og 251 (46 %) av pasientene behandlet med placebo hadde radiografiske holdepunkter for progresjon eller var døde. Det ble observert en signifikant forskjell i rPFS mellom behandlingsgruppene (se tabell 4 og figur 3).

Tabell 4 Studie 302: Radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

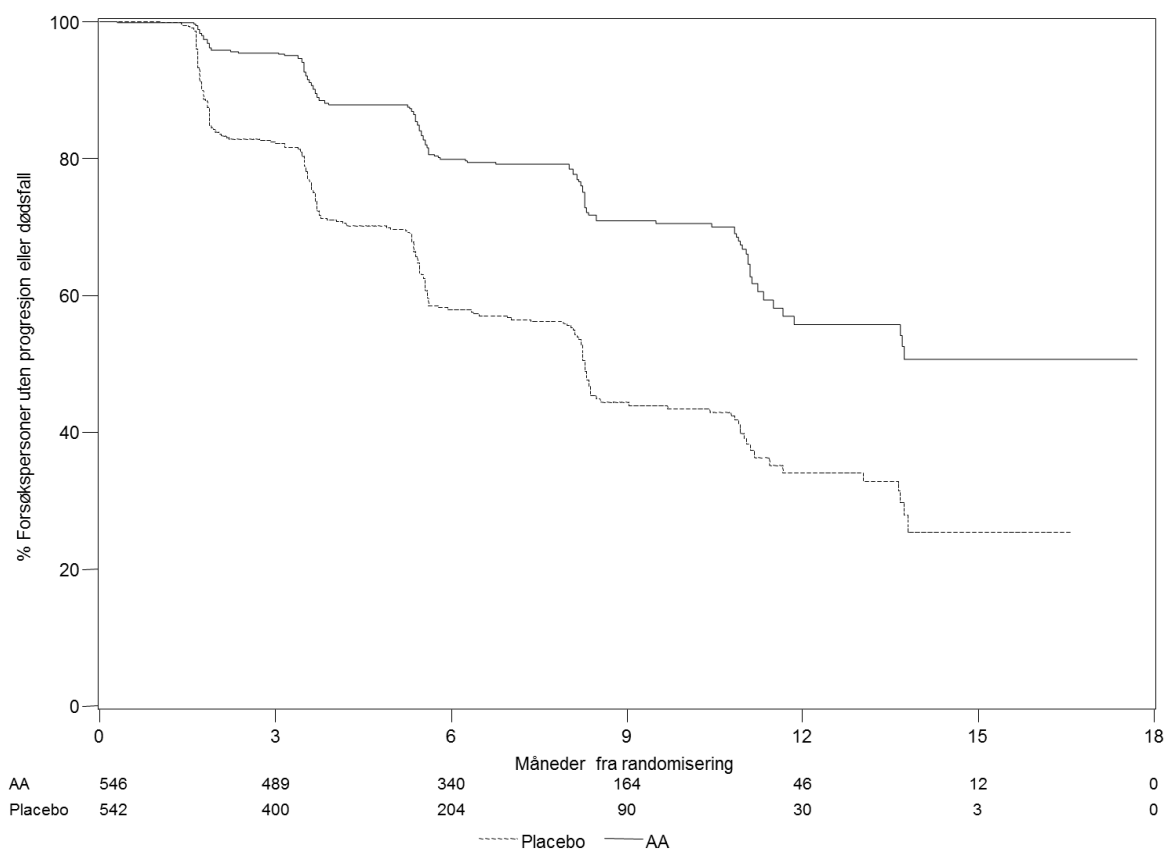
	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)		
Progresjon eller dødsfall	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-verdi*	< 0,0001	
Risikoforhold** (95 % KI) ^b	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ikke anslått.

*p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

**Risikoforhold < 1 er i favør av abirateron.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi.



AA = abirateron

Data fra forsøkspersoner ble imidlertid innhentet helt frem til tidspunktet for den andre interimanalysen av totaloverlevelse (OS). Utprøvers radiografiske vurdering av rPFS gjennomført som en oppfølgingsanalyse av sensitivitet er presentert i tabell 5 og figur 4.

Sekshundreogsyv (607) forsøkspersoner fikk radiografisk progresjon eller døde: 271 (50 %) i abirateronacetatgruppen og 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat reduserte risikoen for radiografisk progresjon eller dødsfall med 47 % sammenlignet med placebo (risikoforhold (HR)=0,530; 95 % KI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Median rPFS var 16,5 måneder i abirateronacetatgruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

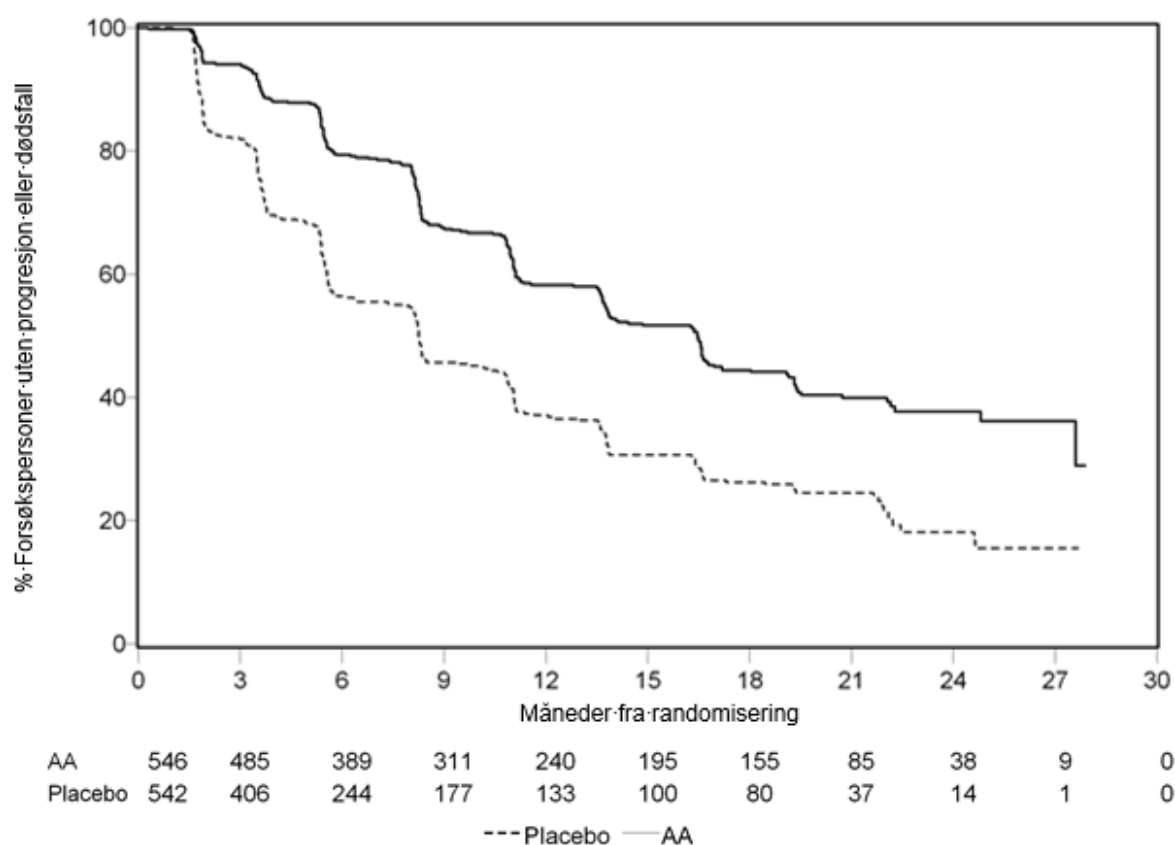
Tabell 5 Studie 302: Radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi (den andre interimanalysen av utprøvers OS-vurdering)

	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)		
Progresjon eller dødsfall	271 (50 %)	336 (62 %)
Median rPFS i måneder	16,5	8,3
(95 % KI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-verdi*	< 0,0001	
Risikoforhold** (95 % KI) ^b	0,530 (0,451; 0,623)	

*p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

**Risikoforhold < 1 er i favør av abirateron.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi (den andre interimanalysen av utprøvers OS-vurdering)



AA = abirateron

En planlagt interimanalyse (IA) av OS ble gjennomført etter 333 observerte dødsfall. Studien var ublindert med hensyn til størrelse av observert klinisk effekt, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt behandling med abirateron. Totaloverlevelse var lengre for abirateron enn placebo med 25 % risikoreduksjon for dødsfall (HR = 0,752; 95 % KI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), men data på OS var ikke modne, og interimresultatene nådde ikke den forhåndsdefinerte stoppgrensen for statistisk signifikans (se tabell 4). Overlevelse ble fulgt videre etter denne IA.

Den planlagte endelige analysen av OS ble gjennomført etter at 741 dødsfall var observert (median oppfølging på 49 måneder). Sekstifem prosent (354 av 546) av pasientene behandlet med abirateron, sammenlignet med 71 % (387 av 542) av pasientene behandlet med placebo, døde. En statistisk signifikant OS-fordel i favør av gruppen behandlet med abirateron ble vist med 19,4 % reduksjon i risiko for dødsfall (HR = 0,806; 95 % KI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) og en bedring i median OS på 4,4 måneder (abirateron 34,7 måneder, placebo 30,3 måneder) (se tabell 6 og figur 5). Denne bedringen ble vist selv om 44 % av pasientene i placebogruppen fikk abirateron etterpå.

Tabell 6 Studie 302: Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

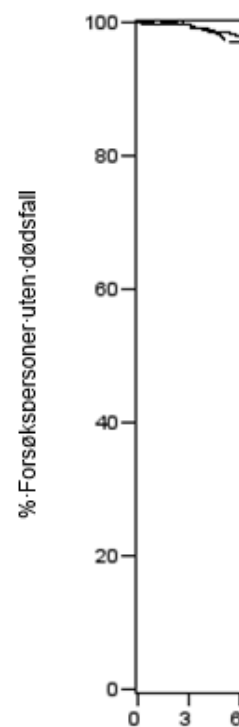
	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Interim overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medianoverlevelse (måneder)	Ikke nådd	27,2
(95 % KI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-verdi*	0,0097	
Risikoforhold** (95 % KI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Endelig ovelevelsesanalyse		
Dødsfall	354 (65 %)	387 (71 %)
Median totaloverlevelse i	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
måneder (95 % KI)		
p-verdi*	0,0033	
Risikoforhold** (95 % KI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ikke anslått

*p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

**Risikoforhold < 1 er i favør av abirateron.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for overlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi, endelig analyse



AA 546538 5
Placebo 542534 5

AA = abirateron

I tillegg til de observerte forbedringene i totaloverlevelse og rPFS ble det påvist effekt av behandling med abirateron i forhold til placebo for alle sekundære endepunktmål som følger:

Tid til PSA-progresjon basert på PCWG2-kriterier: Median tid til PSA-progresjon var 11,1 måneder for pasienter som fikk abirateron og 5,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,488, 95 % KI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$) Tid til PSA-progresjon var omtrent doblet ved abirateron-behandling (HR = 0,488). Andelen av forsøkspersoner med bekreftet PSA-respons var større i abirateron-gruppen enn i placebogruppen (62 % mot 24 %, $p < 0,0001$). Hos forsøkspersoner med målbar bløtvevssykdom ble det observert signifikant økt antall komplett og delvis tumorrespons ved abirateron-behandling.

Tid til opiatbruk mot kreftsmarter: Median tid til opiatbruk mot prostatakreftsmarter på tidspunktet for den endelige analysen var 33,4 måneder for pasienter som fikk abirateron og 23,4 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,721, 95 % KI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi: Median tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi var 25,2 måneder for pasienter som fikk abirateron og 16,8 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,580, 95 % KI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng: Median tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng var 12,3 måneder for pasienter som fikk abirateron og 10,9 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,821, 95 % KI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Følgende studieendepunkter viste en statistisk signifikant fordel i favør av abirateron-behandling:

Objektiv respons: Objektiv respons ble definert som andelen av forsøkspersoner med målbar sykdom som fikk komplett eller delvis respons i henhold til RECIST-kriteriene (baseline lymfeknutestørrelse måtte være ≥ 2 cm for å bli ansett som en mållesjon). Andelen av forsøkspersoner med målbar sykdom ved baseline som hadde en objektiv respons var 36 % abirateron-gruppen og 16 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Smerter: Behandling med abirateron reduserte signifikant risikoen for gjennomsnittlig smerteintensitetsprogresjon med 18 % sammenlignet med placebo ($p = 0,0490$). Median tid til progresjon var 26,7 måneder i abirateron-gruppen og 18,4 måneder i placebogruppen.

Tid til reduksjon av FACT-P (totalscore): Behandling med abirateron reduserte risikoen for reduksjon av FACT-P (totalscore) med 22 % sammenlignet med placebo ($p = 0,0028$). Median tid til reduksjon av FACT-P (totalscore) var 12,7 måneder i abirateron-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

Studie 301 (pasienter som tidligere hadde fått kjemoterapi)

Studie 301 inkluderte pasienter som tidligere hadde fått docetaxel. Det var ikke et krav at pasientene skulle ha vist sykdomsprogresjon på docetaxel, da toksisitet fra denne kjemoterapien kan ha ført til seponering. Pasientene fortsatte med studiebehandlingene inntil det forelå PSA-progresjon (bekreftet 25 % økning i pasientens baseline/laveste nivå) sammen med protokolldefinert radiografisk progresjon og symptomatisk eller klinisk progresjon. Pasienter som tidligere var behandlet med ketokonazol mot prostatakraft ble ekskludert fra denne studien. Det primære effektendepunktet var totaloverlevelse.

Medianalderen til de inkluderte pasientene var 69 år (39 - 95 år). Antall pasienter behandlet med abirateron fordelt etter rase var kauasiere 737 (93,2 %), svarte 28 (3,5 %), asiatiske 11 (1,4 %) og andre 14 (1,8 %). Elleve prosent av de inkluderte pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2, 70 % hadde radiografiske holdepunkter for sykdomsprogresjon med eller uten PSA-progresjon, 70 % hadde én gang tidligere fått cytotoksisk kjemoterapi og 30 % hadde fått to. Levermetastaser ble påvist hos 11 % av pasientene behandlet med abirateron.

I en planlagt analyse foretatt etter 552 observerte dødsfall, var 42 % (333 av 797) av pasientene behandlet med abirateron og 55 % (219 av 398) av pasientene behandlet med placebo, døde. En statistisk signifikant bedring i median totaloverlevelse ble sett hos pasienter behandlet med abirateron (se tabell 7).

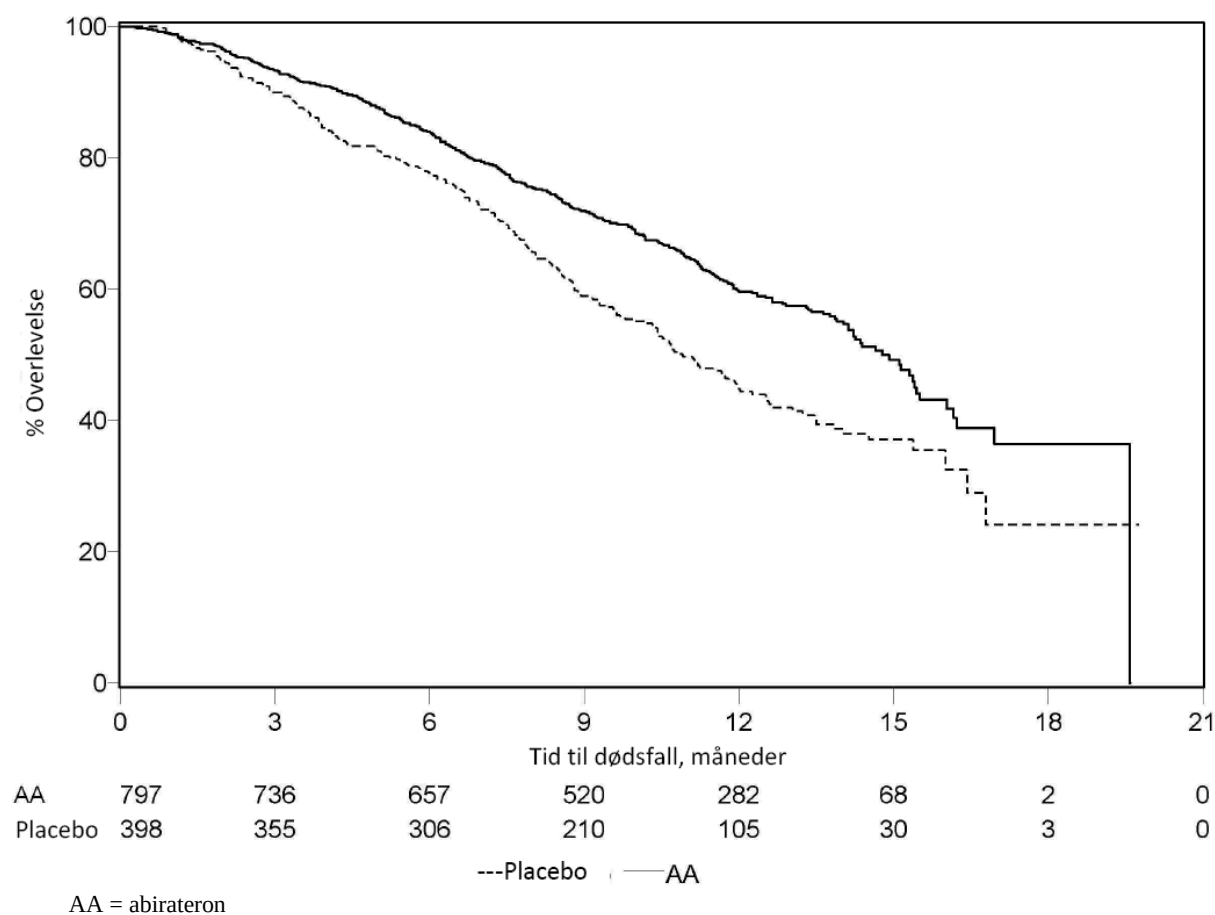
Tabell 7 Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi		
	ABIRATERON (N = 797)	Placebo (N = 398)
Primær overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Oppdatert overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0-1 vs. 2), smertescore (fraværende vs. nærværende), antall tidligere kjemoterapiregimer (1 vs. 2) og type sykdomsprogresjon (kun PSA vs. radiografisk).

^b Risikoforhold kommer fra en stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av abirateron.

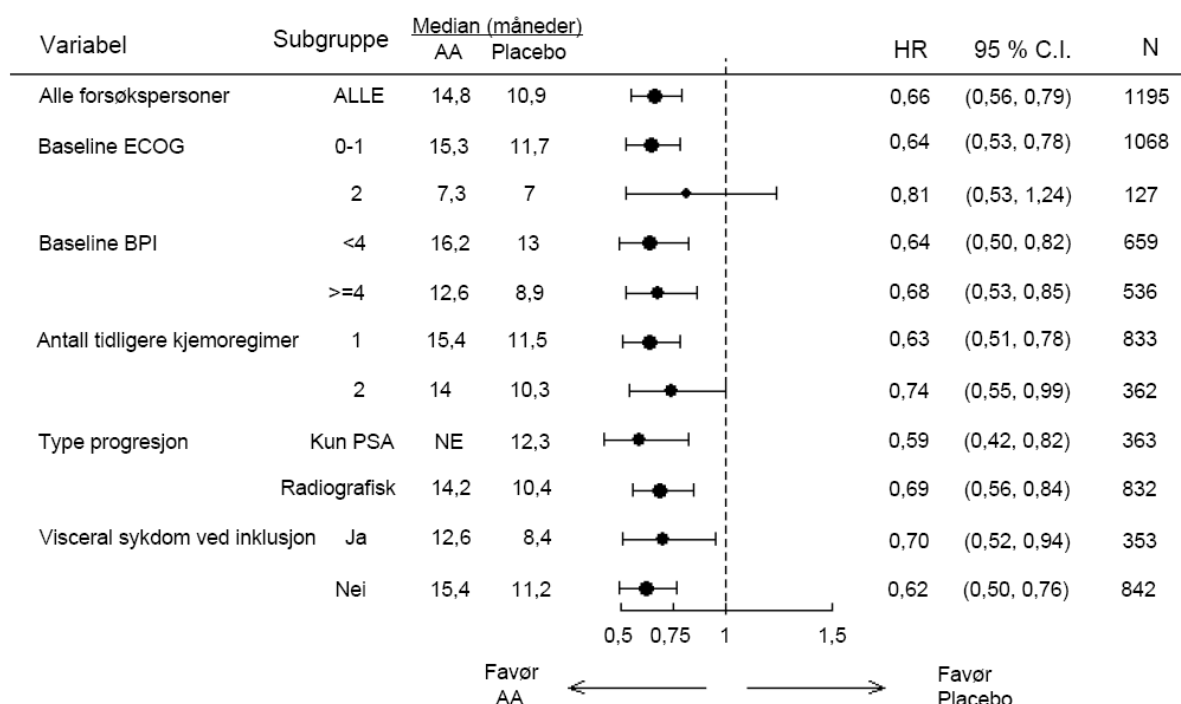
Ved alle evalueringstidspunkter etter de første behandlingsmånedene var en høyere andel av pasientene behandlet med abirateron i live, sammenlignet med andelen av pasienter behandlet med placebo (se figur 6).

Figur 6: Kaplan-Meier-kurver for overlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi



Subgruppeanalyse av overlevelse viste konsistent bedre overlevelse ved behandling med abirateron (se figur 7).

Figur 7: Totaloverlevelse etter subgruppe: risikoforhold og 95 % konfidensintervall



AA = abirateron, BPI = Brief Pain Inventory smerteskjema, KI = konfidensintervall, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsscore, HR = risikoforhold, NE = ikke evaluerbar

I tillegg til den observerte bedringen i totaloverlevelse, var alle sekundære studieendepunkter i favør av abirateron, og statistisk signifikant etter justering for gjentatte tester som følger:

Pasienter som fikk abirateron hadde signifikant høyere total PSA-responsgrad (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 38 % mot 10 %, $p < 0,0001$.

Median tid til PSA-progresjon var 10,2 måneder for pasienter behandlet med abirateron og 6,6 måneder for pasienter behandlet med placebo (HR = 0,580; 95 % KI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Median radiografisk progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder for pasienter behandlet med abirateron og 3,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,673; 95 % KI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Smerter

Andelen av pasienter med smertelindring var statistisk signifikant høyere i abirateron-gruppen enn i placebogruppen (44 % mot 27 %, $p = 0,0002$). En responder med hensyn til smertelindring ble definert som en pasient som fikk minst 30 % reduksjon fra baseline i BPI-SF verste smerteintensitet de siste 24 timene uten økning i analgetikabruk ved to påfølgende vurderinger med fire ukers mellomrom. Kun pasienter med baselinesmerte ≥ 4 og minst én smertereregistrering etter baseline ble analysert (N = 512) med hensyn til smertelindring.

En lavere andel av pasientene behandlet med abirateron hadde smerteprogresjon sammenlignet med pasienter som fikk placebo etter 6 (22 % mot 28 %), 12 (30 % mot 38 %) og 18 måneder (35 % mot 46 %). Smerteprogresjon var definert som en økning fra baseline ≥ 30 % i BPI-SF verste smerteintensitet de siste 24 timene uten reduksjon i analgetikabruk ved to påfølgende kontroller, eller en økning ≥ 30 % i analgetikabruk ved to påfølgende kontroller. Tid til smerteprogresjon i 25-

persentilen var 7,4 måneder i abirateron-gruppen og 4,7 måneder i placebogruppen.

Skjelettrelaterte hendelser

En lavere andel av pasientene i abirateron-gruppen hadde skjelettrelaterte hendelser sammenlignet med placebogruppen etter 6 måneder (18 % mot 28 %), 12 måneder (30 % mot 40 %) og 18 måneder (35 % mot 40 %). Tid til første skjelettrelaterte hendelse i 25-persentilen i abirateron-gruppen var dobbelt så lang som i kontrollgruppen, 9,9 måneder mot 4,9 måneder. En skjelettrelatert hendelse var definert som en patologisk fraktur, ryggmargskompresjon, palliativ stråling av skjelett eller ortopedisk kirurgi.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med abirateron i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved avansert prostatakreft. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til abirateron og abirateronacetat er undersøkt hos friske forsøkspersoner, pasienter med metastaserende, avansert prostatakreft og forsøkspersoner uten kreft med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Abirateronacetat omdannes raskt *in vivo* til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntese (se pkt. 5.1).

Absorpsjon

Etter oralt inntak av abirateronacetat i fastende tilstand nås maksimal plasmakonsentrasjon av abirateron etter ca. 2 timer.

Inntak av abirateronacetat sammen med mat, sammenlignet med inntak i fastende tilstand, medførte inntil 10 ganger [AUC] og inntil 17 ganger [C_{max}] høyere gjennomsnittlig systemisk abirateroneksposering, avhengig av måltidets fettinnhold. Gitt vanlig variasjon i måltiders innhold og sammensetning, kan inntak av abirateron sammen med måltider medføre svært varierende eksponering. Abirateron skal derfor ikke tas sammen med mat. Det skal tas minst én time før eller minst to timer etter matinntak. Tablettene skal svelges hele med vann (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av ^{14}C -abirateron i humant plasma er 99,8 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 5630 l og indikerer at abirateron har omfattende distribusjon til perifert vev.

Biotransformasjon

Etter oralt inntak av ^{14}C -abirateronacetat som kapsler hydrolyseres abirateronacetat til abirateron, som gjennomgår metabolisme som omfatter sulfatering, hydroksylering og oksidering, primært i lever. Mesteparten av den sirkulerende radioaktiviteten (ca. 92 %) finnes i form av metabolitter av abirateron. Av 15 påvisbare metabolitter representerer 2 hovedmetabolitter, abirateronsulfat og N-oksidadirateronsulfat, hver ca. 43 % av den totale radioaktiviteten.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid for abirateron i plasma er ca. 15 timer basert på data fra friske forsøkspersoner. Etter oralt inntak av ^{14}C -abirateronacetat 1000 mg gjenfinnes ca. 88 % av den radioaktive dosen i feces og ca. 5 % i urin. Hovedforbindelsene i feces er uendret abirateronacetat og abirateron (henholdsvis ca. 55 % og 22 % av den gitte dosen).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til abirateronacetat ble undersøkt hos forsøkspersoner med underliggende lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) og hos friske forsøkspersoner. Systemisk abirateroneksposering etter en oral enkeltdose på 1000 mg økte med henholdsvis ca. 11 % og 260 % hos forsøkspersoner med underliggende lett og moderat nedsatt leverfunksjon.

Gjennomsnittlig halveringstid for abirateron er forlenget til ca. 18 timer hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon og til ca. 19 timer hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon.

I en annen studie ble de farmakokinetiske egenskapene til abirateron undersøkt hos forsøkspersoner med pre-eksisterende alvorlig (n = 8) nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og hos 8 friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon. AUC for abirateron økte med omtrent 600 %, og fraksjonen av fritt medikament økte med 80 % hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon i sammenligning med forsøkspersoner med normal leverfunksjon.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med underliggende lett nedsatt leverfunksjon. Bruk av abirateronacetat bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 4.4). Abirateronacetat skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Hos pasienter som utvikler levertoksisitet under behandling kan seponering av behandlingen eller dosejustering være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til abirateronacetat ble sammenlignet hos pasienter med terminal nyresykdom i et stabilt hemodialyseopplegg og tilsvarende forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Systemisk abirateroneksponering etter en oral enkeltdose på 1000 mg var ikke høyere hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom i dialyse. Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert sterkt nedsatt nyrefunksjon, krever ingen dosereduksjon (se pkt. 4.2). Det foreligger imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med prostatakraft og sterkt nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I alle dyrestudier av toksisitet var sirkulerende testosteronnivåer signifikant redusert. Som følge av dette ble det sett reduksjon i organvekt og morfologiske og/eller histopatologiske forandringer i kjønnsorganer, binyrer, hypofyse og brystkjertler. Alle forandringer var helt eller delvis reversible. Forandringene i kjønnsorganer og androgenfølsomme organer er forenlige med abiraterons farmakologi. Alle behandlingsrelaterte hormonforandringer var reversible eller opphørte etter 4 ukers pause.

I fertilitetsstudier med både hann- og hunnrotter medførte abirateronacetat en fertilitetsreduksjon, som var helt reversibel innen 4 til 16 uker etter at abirateronacetat ble seponert.

I en utviklingstoksisitetsstudie med rotter påvirket abirateronacetat drektighet, inkludert redusert fostervekt og overlevelse. Påvirkning av eksterne kjønnsorganer ble observert selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudiene utført med rotter var alle effekter relatert til abiraterons farmakologiske aktivitet.

Bortsett fra forandringer i kjønnsorganer sett i alle dyrestudier av toksisitet, indikerer prekliniske data ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale. Abirateronacetat var ikke karsinogent i en 6-månedersstudie med transgene (Tg.rasH2) mus. I en 24-måneders karsinogenitetsstudie med rotter økte abirateronacetat forekomsten av interstitialcellesvulster i testiklene. Dette funnet anses å være relatert til abiraterons farmakologiske virkning og spesifikt for rotter. Abirateronacetat var ikke karsinogent hos hunnrotter.

Virkestoffet abirateron viser en miljørisiko for vannmiljøet, spesielt for fisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Povidon (E 1201)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Drasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning: 2 år
Boks: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene leveres i:

- Blister av aluminium-OPA/alu/PVC eller aluminium-PVC/PE/PVDC som inneholder 56, 60, 84 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

- Perforerte endose-blister av aluminium-OPA/alu/PVC eller aluminium-PVC/PE/PVDC som inneholder 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1 eller 112 x 1 filmdrasjerte tabletter.

- Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), med oksygenabsorberende beholder og barnesikret kork av polypropylen (PP), som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13222

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.06.2021

10. OPPDATERINGSDATO

28.06.2021