

## 1. HEITI LYFS

Abiraterone STADA 500 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver 500 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af abirateron acetati.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 500 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 64,6 mg af laktósa (68 mg sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Abiraterone STADA 500 mg filmuhúðaðar töflur

Fjólubláar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, ígreypstar með „500“ á annarri hlið, 18,9 mm x 9,5 mm.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Abiraterone STADA er ætlað til meðferðar ásamt prednisóni eða prednisólóni við:

- nýgreindu hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum og verulegum áhættuþáttum (high risk) hjá fullorðnum karlmönnum, ásamt andrógenbælandi meðferð (sjá kafla 5.1).
- krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, hjá fullorðnum karlmönnum, sem eru án einkenna eða með væg einkenni þegar andrógenbælandi meðferð hefur brugðist og ekki hefur enn verið mælt með krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1).
- krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm, á eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem byggist á docetaxel.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viðeigandi heilbrigðisstarfsmaður skal ávísa lyfinu.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1.000 mg (tvær 500 mg töflur) sem taka skal í einum skammti einu sinni á sólarhring og má ekki taka með mat (sjá „Lyfjagjöf“ hér fyrir neðan). Ef töflurnar eru teknar með mat eykst útsetning fyrir abirateroni (sjá kafla 4.5 og 5.2).

#### *Skammtar prednisóns eða prednisólóns*

Við hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum er Abiraterone STADA notað ásamt 5 mg af prednisóni eða prednisólóni á dag.

Við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, er Abiraterone STADA notað ásamt 10 mg af prednisóni eða prednisólóni á dag.

Eistnabælingu með leysihormóni gulbúshormóns (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) hliðstæðum á að halda áfram meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum þegar eistnabæling hefur ekki verið gerð með skurðaðgerð.

#### *Ráðlagt eftirlit*

Mæla skal transamínasa í sermi áður en meðferð hefst, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðarinnar og mánaðarlega eftir það. Hafa skal mánaðarlegt eftirlit með blóðþrýstingi, kalíum í sermi og vökvasöfnun. Hins vegar skal fylgjast með sjúklingum sem eru í verulegri hættu á að fá hjartabilun, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar og á mánaðarfresti eftir það (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun fyrir eða ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Abiraterone STADA stendur þarf að huga að því að halda kalíumgildinu  $\geq 4,0$  mM.

Hjá sjúklingum sem fá  $\geq 3$ . stigs eitúráhrif, m.a. háþrýsting, blóðkalíumlækkun, bjúg og önnur eitúráhrif, sem eru ekki af völdum steinefnabarkstera, skal gera hlé á meðferð og gera viðeigandi ráðstafanir.

Meðferð með Abiraterone STADA á ekki að hefja aftur fyrr en einkenni eiturvekunar hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upprunalegu ástandi.

Ef sólarhringsskammtur af Abiraterone STADA, prednisóni eða prednisólóni gleymist skal halda meðferð áfram daginn eftir með venjulegum sólarhringsskammti.

#### *Eiturverkanir á lifur*

Hjá sjúklingum sem fá eiturverkanir á lifur meðan á meðferð stendur (hækkun alanín amínótransferasa [ALAT] eða aspartat amínótransferasa [ASAT] umfram 5-föld eðlileg efri mörk [ULN]), skal tafarlaust gera hlé á meðferð (sjá kafla 4.4). Meðferð má hefja að nýju, eftir að niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi eru aftur orðnar eins og þær voru hjá sjúklingi fyrir meðferð, og þá með minnkuðum skammti, 500 mg (einni töflu) einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem eru að fá meðferð að nýju skal mæla transamínasa í sermi á að minnsta kosti tveggja vikna fresti í þrjá mánuði og mánaðarlega eftir það. Ef eiturverkanir á lifur koma fram aftur á minnkuðum skammti, 500 mg á sólarhring, skal hætta meðferð.

Ef verulegar eiturverkanir á lifur (ALAT eða ASAT 20-föld ULN) koma fram hjá sjúklingi meðan á meðferð stendur, skal hætta meðferðinni og sjúklingar eiga ekki að fá meðferð að nýju.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga sem hafa vægt skerta lifrarstarfsemi, Child-Pugh flokk A.

Sýnt hefur verið fram á að miðlungsmikið skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eykur útsetningu fyrir abirateroni u.þ.b. 4-falt eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku af abirateron acetati (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um klínískt öryggi og verkun við gjöf margra skammta af abirateron acetati hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokk B eða C). Ekki er hægt að veita ráðleggingar um aðlögun skammta. Meta skal vandlega notkun Abiraterone STADA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki skal nota Abiraterone STADA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og verulega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

## Börn

Notkun Abiraterone STADA á ekki við hjá börnum.

## Lyfjagjöf

Abiraterone STADA er til inntöku.

Töflurnar verður að taka í einu lagi, einu sinni á dag, á fastandi maga. Taka verður Abiraterone STADA að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir að fæðu er neytt og ekki má neyta fæðu í a.m.k. eina klukkustund eftir töku Abiraterone STADA. Gleypa á Abiraterone STADA töflur heilar með vatni.

### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Konur sem eru eða gætu verið þunguðar (sjá kafla 4.6).
- Verulega skert lifrarstarfsemi [Child-Pugh flokkur C (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2)].
- Abirateron ásamt prednisóni eða prednisólóni má ekki nota ásamt Ra-223.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hár blóðþrýstingur, blóðkalíumlækkun, vökvasöfnun og hjartabilun vegna of mikils magns saltstera Abirateron getur valdið háum blóðþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun (sjá kafla 4.8) sem er afleiðing aukinnar blóðþéttni saltstera vegna CYP17 hömlunar (sjá kafla 5.1). Samhliða gjöf barkstera bælir nýrillbarkarhvata (ACTH (adrenocorticotropic hormone)) sem dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við hækkun blóðþrýstings, blóðkalíumlækkun (t.d. sjúklingar á hjartaglykósíðum) eða vökvasöfnun (t.d. sjúklingar með hjartabilun, verulega eða hvikula hjartaöng, nýlegt hjartadrep eða hjartsláttaröreglu frá sleglum og sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi).

Abirateron á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma. Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá III. stigs rannsóknunum á abirateroni, einnig sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem hafði leitt til hjartadreps, segamyndun í slagæðum síðastliðna 6 mánuði, verulega eða hvikula hjartaöng, hjartabilun sem flokkast í NYHA (New York Heart Association) flokk III eða IV (rannsókn 301) eða flokk II til IV (rannsóknir 3011 og 302) og þeir sem höfðu útfallsbrot hjarta < 50%. Í rannsóknum 3011 og 302 voru sjúklingar með gáttatíf eða aðrar hjartsláttartruflanir, sem þurftu lyfjameðferð, útilokaðir. Öryggi við notkun hjá sjúklingum með útfallsbrot vinstri slegils < 50% eða hjartabilun af NYHA flokki III eða IV (í rannsókn 301) eða hjartabilun af NYHA flokki II til IV (rannsóknir 3011 og 302), var ekki staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Íhuga skal að meta starfsemi hjartans (t.d. hjartaómun) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með verulega hættu á hjartabilun (t.d. sögu um hjartabilun, háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða ástand eins og blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta). Áður en meðferð með abirateroni hefst þarf að meðhöndla hjartabilun þannig að hjartastarfsemi verði sem ákjósanlegust. Leiðréttá skal og ná stjórn á háþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun. Meðan á meðferð stendur skal á tveggja vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og á mánaðarfresti eftir það fylgjast með blóðþrýstingi, kalíumgildum í sermi, vökvasöfnun (þyngdaraukning, bjúgur í útlimum) og öðrum einkennum hjartabilunar og leiðréttá frávik. Lenging á QT bili hefur komið fram hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun í tengslum við abirateron meðferð. Meta skal klínískt starfsemi hjartans, veita viðeigandi meðferð og íhuga að hætta þessari meðferð ef dregur klínískt marktækt úr starfsemi hjartans (sjá kafla 4.2).

### Eiturverkanir á lifur og skert lifrarstarfsemi

Umtalsverð aukning á blóðþéttni lifrarensíma sem leiddi til þess að meðferð var hætt eða skammtar minnkaðir, átti sér stað í klínískum samanburðarrannsóknnum (sjá kafla 4.8). Mæla skal þéttni transamínasa í sermi áður en meðferð er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuðina og mánaðarlega eftir það. Ef klínísk einkenni eða vísbendingar um eiturverkanir á lifur koma fram skal mæla transamínasa í sermi, án tafar. Ef ALAT eða ASAT fer á einhverjum tímapunkti yfir 5-föld ULN, skal stöðva meðferð án tafar og hafa náðið eftirlit með lifrarstarfsemi. Aðeins má hefja meðferð að nýju eftir að niðurstöður lifrarprófa hafa náð upphaflegum gildum hjá sjúklingi og þá með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

Ef alvarlegar eiturverkanir á lifur eiga sér stað hjá sjúklingi (ALAT eða ASAT 20-föld ULN) einhvern tíma meðan á meðferð stendur, skal hætta meðferð og ekki veita viðkomandi sjúklingi meðferð aftur.

Sjúklingar með virka lifrabólgu af völdum veira eða lifrabólgu af völdum veira með einkennum voru útilokaðir frá klínískum rannsóknnum þannig að ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun abiraterons hjá þessum hópi.

Ekki liggja fyrir gögn um klínískt öryggi og verkun margra skammta af abirateroni acetati handa sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C). Meta skal vandlega notkun abiraterons hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að veða þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki skal nota abirateron hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá bráðri lifrabilun og svæsinni lifrabólgu, stundum banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8).

### Barksterameðferð hætt og viðbrögð við streituvaldandi aðstæðum

Gæta skal varúðar og hafa eftirlit með því hvort vanstarfssemi verður í nýrnahettum ef sjúklingar hætta á meðferð með prednisóni eða prednisólóni. Ef meðferð með abirateroni er haldið áfram eftir að barksterameðferð er hætt skal hafa eftirlit með einkennum of mikils magns steinefnabarkstera hjá sjúklingum (sjá upplýsingar hér fyrir framan).

Hjá sjúklingum sem eru á prednisóni eða prednisólóni og eru útsettir fyrir óvenjulegu álagi getur þurft að auka skammta barkstera fyrir, á meðan og eftir slíkar aðstæður.

### Beinþéttni

Minnkuð beinþéttni getur komið fram hjá karlmönnum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Notkun abiraterons ásamt sykurstera gæti aukið þessi áhrif.

### Fyrri notkun ketoconazols

Búast má við minni svörun hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með ketoconazoli við krabbameini í blöðruhálskirtli.

### Blóðsykurshækkun

Notkun sykurstera getur aukið blóðsykurshækkun, því skal mæla blóðsykur reglulega hjá sjúklingum með sykursýki.

### Blóðsykurslækkun

Greint hefur verið frá blóðsykurslækkun þegar abirateron ásamt prednisóni/prednisólóni var gefið sjúklingum með sykursýki sem notuðu pioglitazon eða repagliníð (sjá kafla 4.5). Þess vegna skal fylgjast með blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki.

### Notkun samhliða krabbameinslyfjameðferð

Öryggi og verkun abiraterons samhliða krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

### Óþol fyrir hjálparefnum

Lyfið inniheldur laktósa.

Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### Hugsanleg áhætta

Blóðleysi og truflun á kynlífi geta komið fram hjá karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þ.m.t. þeim sem eru á meðferð með abirateroni.

### Áhrif á beinagrindarvöðva

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með abirateroni. Flest tilvik komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar og gengu til baka eftir að abirateron meðferð var hætt. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem þekkt er að tengjast vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

### Milliverkanir við önnur lyf

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 virkja meðan á meðferð stendur, nema ekkert annað meðferðarúrræði sé fyrir hendi, vegna hættu á að útsetning fyrir abirateroni minnki (sjá kafla 4.5).

### Samsetningin abirateron og prednisón/prednisólón ásamt Ra-223

EKKI MÁ nota abirateron og prednisón/prednisólón ásamt Ra-223 (sjá kafla 4.3) vegna aukinnar hættu á beinbrotum og tilhneigingar til aukinnar dánartíðni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem eru án einkenna eða með væg einkenni eins og kom fram í klínískum rannsóknum.

Mælt er með að eftirfylgjandi meðferð með Ra-223 sé ekki hafin í a.m.k. 5 daga eftir síðustu gjöf abiraterons ásamt prednisóni/prednisólóni.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Áhrif fæðu á abirateron

Ef lyfið er tekið inn með mat veldur það marktækri aukningu á frásogi abiraterons. Öryggi og verkun þegar það er tekið inn með mat hefur ekki verið staðfest því má ekki taka lyfið inn með mat (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Milliverkanir við önnur lyf

#### *Hugsanleg áhrif annarra lyfja á útsetningu fyrir abirateroni*

Í klínískri rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörf hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu formeðferð með öflugum CYP3A4 virkja, rifampicini 600 mg á sólarhring í 6 daga og í kjölfarið stakan 1.000 mg skammt af abirateron acetati lækkaði meðalplasma  $AUC_{\infty}$  fyrir abirateron um 55%.

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) meðan á meðferð stendur nema ef annað meðferðarúrræði er ekki fyrir hendi.

Í annarri klínískri rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samhliða gjöf ketoconazols sem er öflugur CYP3A4 hemill engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf abiraterons.

#### *Hugsanleg áhrif á útsetningu annarra lyfja*

Abirateron er hemill á lyfjaumbrotsensímin CYP2D6 og CYP2C8 í lifur.

Í rannsókn sem gerð var til að ákvarða áhrif abirateron acetats (ásamt prednisóni) á stakan skammt af CYP2D6 hvarfefninu dextrometorfani var útsetning fyrir dextrometorfani (AUC) u.þ.b. 2,9-falt aukin. AUC<sub>24</sub> fyrir dextrorfan, virkt umbrotsefni dextrometorfans, jókst um u.þ.b. 33%.

Gæta skal varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem virkjast eða umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6, sérstaklega lyfjum sem hafa þröngt lækningalegt bil. Íhuga skal að minnka skammta lyfja sem hafa þröngt lækningalegt bil og umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainíð, codein, oxycodon og tramadol (síðastnefndu lyfin þrjú eru háð CYP2D6 til myndunar virkra verkjastillandi umbrotsefna).

Í rannsókn á milliverkunum CYP2C8 hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir pioglitazon um 46% og AUC minnkaði um 10% fyrir M-III og M-IV sem eru virk umbrotsefni pioglitazons, þegar pioglitazon var gefið ásamt stökum 1.000 mg skammti af abirateron acetati. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til eiturverkana sem tengjast hvarfefni CYP2C8 sem eru með þröngt verkunarbil, ef þau eru notuð samhliða. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8 eru pioglitazon og repagliníð (sjá kafla 4.4).

Sýnt var fram á *in vitro* að aðalumbrotsefnin, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat, hömluðu OATP1B1 lifrurupptöku flutningskerfinu sem getur aukið þéttni lyfja sem skilin eru út fyrir tilstilli OATP1B1. Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til að staðfesta milliverkanir vegna flutningskerfis.

#### *Notkun samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QT bil*

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT bil skal gæta varúðar við gjöf abiraterons ásamt lyfjum sem vitað er að lengja QT bil eða lyfjum sem geta valdið torsades de pointes eins og lyf í flokki IA (t.d. quinidin, disopyramíð) eða í flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilíð, ibutilíð) sem eru lyf við hjartsláttartruflunum, metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv.

#### *Notkun samhliða spironolacton*

Spironolacton binst andrógenviðtökum og getur aukið gildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)). Notkun samhliða abirateroni er ekki ráðlögð (sjá kafla 5.1).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun abiraterons á meðgöngu og lyfið er ekki ætlað til notkunar fyrir konur á barneignaraldri.

### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ekki er vitað hvort abirateron eða umbrotsefni þess berist í sæði. Sjúklingurinn verður að nota verjur ef hann hefur samfarir við þungaða konu. Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri verður að nota verjur ásamt annarri öruggri getnaðarvörn. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

### Meðganga

Abirateron er ekki ætlað konum og á ekki að nota handa konum sem eru eða gætu verið þungaðar (sjá kafla 4.3 og 5.3).

### Brjóstagjöf

Abirateron er ekki ætlað til notkunar fyrir konur.

### Frjósemi

Abirateron asetat hefur áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum, en áhrifin ganga til baka að fullu (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Abirateron hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í greiningu á aukaverkunum í samsettum III. stigs rannsóknum með abirateroni voru aukaverkanir sem komu fram hjá  $\geq 10\%$  sjúklinga bjúgur á útlimum, blóðkalíumlækkun, hár blóðþrýstingur, þvagfærasýking og hækkun alanín amínótransferasa og/eða hækkun aspartat amínótransferasa.

Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru m.a. truflanir á hjartastarfsemi, eiturverkun á lifur, beinbrot og ofnæmislungnablöðrubólga (allergic alveolitis).

Abirateron getur valdið háum blóðþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun en það eru lyfjafræðileg áhrif verkunarháttar þess. Í III. stigs rannsóknum sáust þær aukaverkanir af steinefnabarksterum sem búist var við, oftar hjá sjúklingum sem voru á meðferð með abirateron acetati en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu: blóðkalíumlækkun 18% samanborið við 8%, hár blóðþrýstingur 22% samanborið við 16% og vökvasöfnun (bjúgur á útlimum) 23% samanborið við 17%. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu: kom blóðkalíumlækkun 3. og 4. stigs CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (útgáfa 4.0) fyrir hjá 6% samanborið við 1%, hár blóðþrýstingur 3. og 4. stigs CTCAE (útgáfa 4.0) kom fyrir hjá 7% samanborið við 5% og vökvasöfnun (bjúgur í útlimum) 3. og 4. stigs kom fyrir hjá 1% samanborið við 1% sjúklinga. Yfirleitt var hægt að veita meðferð við aukaverkunum af völdum steinefnabarkstera með góðum árangri. Samhliða notkun barkstera dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana (sjá kafla 4.4).

### Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem voru á meðferð með LHRH hliðstæðu, eða höfðu gengist undir brotnám eistna. Sjúklingunum var gefinn 1.000 mg skammtur á sólarhring af abirateroni ásamt litlum skammti af prednisóni eða prednisólóni (5 eða 10 mg á sólarhring, eftir ábendingu).

Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og reynsla eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir flokkaðar eftir tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1: Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	mjög algengar	þvagfærasýkingar
	algengar	sýklasótt
Önæmiskerfi	tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmisviðbrögð
Innkirtlar	sjaldgæfar	skert nýrnahettustarfsemi
Efnaskipti og næring	mjög algengar	blóðkalíumlækkun
	algengar	þríglýseríðahækkun í blóði
Hjarta	algengar	hjartabilun*, hjartaöng, gáttatif, hraður hjartsláttur
	sjaldgæfar	önnur hjartsláttaróregla
	tíðni ekki þekkt	hjartadrep, lenging á QT bili (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	mjög algengar	hár blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mjög sjaldgæfar	ofnæmislungnablöðrubólga <sup>a</sup>
Meltingarfæri	mjög algengar	niðurgangur
	algengar	meltingartruflanir
Lifur og gall	mjög algengar	hækkun alanín amínótransferasa og/eða hækkun aspartat amínótransferasa <sup>b</sup>
	mjög sjaldgæfar	svæsin lifrabólga, bráð lifrabilun
Húð og undirhúð	algengar	útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	sjaldgæfar	vöðvakvilli, rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	algengar	blóð í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	mjög algengar	bjúgur á útlimum
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	algengar	beinbrot**

\* Hjartabilun felur einnig í sér hjartabilun með bjúg, vanstarfsemi vinstri slegils og minnkað útfallsbrot

\*\* Beinbrot fela í sér beinþynningu og öll beinbrot að frátöldum sjúklegum (pathological) beinbrotum

<sup>a</sup> Tilkyrningar við reynslu eftir markaðssetningu

<sup>b</sup> Hækkun alanín amínótransferasa og/eða hækkun aspartat amínótransferasa felur í sér ALAT hækkun, ASAT hækkun og óeðlilega lifrarstarfsemi.

Eftirfarandi 3. stigs CTCAE (útgáfa 4.0) aukaverkanir komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati: blóðkalíumlækkun 5%, þvagfærasýking 2%, hækkun alanín amínótransferasa og/eða hækkun aspartat amínótransferasa 4%, hár blóðþrýstingur 6%, beinbrot 2%, bjúgur á útlimum, hjartabilun og gáttatif 1% hver. Aukning þríglýseríða í blóði og hjartaöng, hvort tveggja 3. stigs CTCAE (útgáfa 4.0), komu fyrir hjá < 1% sjúklinga. Þvagfærasýkingar, hækkun alanín amínótransferasa og/eða hækkun aspartat amínótransferasa, blóðkalíumlækkun, hjartabilun, gáttatif og beinbrot allt 4. stigs CTCAE (útgáfa 4.0), komu fyrir hjá < 1% sjúklinga.

Tíðni háþrýstings og blóðkalíumlækkunar var meiri hjá hormónaháðum (rannsókn 3011). Greint var frá háþrýstingi hjá 36,7% sjúklinga sem voru hormónaháðir (rannsókn 3011) samanborið við 11,8% í rannsókn 301 og 20,2% í rannsókn 302. Blóðkalíumlækkun kom fram hjá 20,4% sjúklinga sem voru hormónaháðir (rannsókn 3011) samanborið við 19,2% í rannsókn 301 og 14,9% í rannsókn 302.

Tíðni og alvarleiki aukaverkana var meiri hjá undirhópi sjúklinga með upphafs ECOG frammistöðumat 2 og einnig hjá öldruðum (≥ 75 ára).



## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Áhrif á hjarta*

Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá þremur III. stigs rannsóknunum, einnig sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem hafði leitt til hjartadrepis, segamyndun í slagæðum síðastliðna 6 mánuði, verulega eða hvikula hjartaöng, hjartabilun sem flokkast í NYHA flokk III eða IV (rannsókn 301) eða flokk II til IV (rannsóknir 3011 og 302) og þeir sem höfðu útfallsbrot hjarta < 50%. Allir sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina (bæði þeir sem fengu meðferð með virku lyfi og þeir sem fengu lyfleysu) fengu samhliða andrógenbælandi meðferð, aðallega með notkun LHRH hliðstæða, sem hefur verið sett í samband við sykursýki, hjartadrep, heillaslag og skyndilegan hjartadauða. Tíðni aukaverkana á hjarta og æðar í III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat samanborið við lyfleysu var eftirfarandi: gáttatif 2,6% á móti 2,0%, hraður hjartsláttur 1,9% á móti 1,0%, hjartaöng 1,7% á móti 0,8%, hjartabilun 0,7% á móti 0,2% og hjartsláttartruflanir 0,7% á móti 0,5%.

### *Eiturverkanir á lifur*

Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á lifur, með hækkunum á ALAT, ASAT og heildarbilirúbíni, hjá sjúklingum á meðferð með abirateron acetati. Í III. stigs klínísku rannsóknunum voru 3. og 4. stigs eiturverkanir á lifur (t.d. ASAT eða ALAT hækkunir > 5 x eðlileg efri mörk eða hækkun bilirubins > 1,5 x eðlileg efri mörk) skráðar hjá um það bil 6% sjúklinga sem fengu abirateron acetat og dæmigert var að það væri á fyrstu 3 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Í rannsókn 3011 komu fram 3. eða 4. stigs eiturverkanir á lifur hjá 8,4% sjúklinga sem fengu meðferð með abirateroni. Tíu sjúklingar sem fengu abirateron hættu meðferðinni vegna eiturverkana á lifur, tveir voru með 2. stigs eiturverkun á lifur, sex með 3. stigs eiturverkun á lifur og tveir með 4. stigs eiturverkun á lifur. Enginn sjúklingur lést af völdum eiturverkana á lifur í rannsókn 3011. Í III. stigs klínísku rannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu hækkun ALAT og ASAT gildi við upphaf meðferðar líklegri til að fá hækkunir á niðurstöðum lifrarprófa en þeir sem byrjuðu á meðferð með eðlileg gildi. Þegar hækkunir á annaðhvort ALAT eða ASAT > 5-föld eðlileg efri mörk, eða hækkunir á bilirúbíni > 3-föld eðlileg efri mörk komu fram, var gert hlé á meðferð með abirateron acetati eða henni hætt. Í tveimur tilvikum urðu verulegar hækkunir á niðurstöðum lifrarprófa (sjá kafla 4.4). Hjá þessum tveimur sjúklingum sem höfðu eðlilega lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar urðu hækkunir á ALAT og ASAT sem námu 15 til 40-föld eðlileg efri mörk og bilirúbín hækkunir 2 til 6-föld eðlileg efri mörk. Þegar notkun abirateron acetats var hætt urðu niðurstöður lifrarprófa aftur eðlilegar hjá báðum sjúklingunum og annar sjúklingurinn fékk meðferð að nýju án þess að hækkunirnar endurtækju sig. Í rannsókn 302 kom 3. eða 4. stigs hækkun á ALAT eða ASAT fram hjá 35 (6,5%) sjúklingum sem fengu abirateron acetat.

Hækkun amínótransferasa gekk til baka hjá öllum nema 3 sjúklingum (2 með fjölda nýrra meinvarpa í lifur og einn með ASAT hækkun u.þ.b. 3 vikum eftir síðasta abirateron acetat skammt). Í III. stigs klínísku rannsóknunum var meðferð hætt vegna ALAT og ASAT hækkunar eða óeðlilegrar lifrarstarfsemi hjá 1,1% sjúklinga sem fengu abirateron acetat og 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu, ekki var greint frá dauðsföllum vegna eiturverkana á lifur.

Í klínískum rannsóknum var dregið úr hættunni á eiturverkunum á lifur með því að útiloka sjúklinga með lifrabólgu eða marktækt óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa við upphaf rannsókna. Í rannsókn 3011 voru sjúklingar útilokaðir sem voru með ALAT og ASAT gildi í upphafi rannsókna > 2,5 x eðlileg efri mörk, bilirubin > 1,5 x eðlileg efri mörk og þeir sem voru með virka veirulifrabólgu eða veirulifrabólgu með einkennum eða langvinnan lifrarsjúkdóm, skínuholsvökva eða blæðingatrufanir af völdum truflunar á lifrarstarfsemi. Í rannsókn 301 voru sjúklingar útilokaðir sem voru með ALAT eða ASAT gildi í upphafi rannsókna  $\geq 2,5$  x eðlileg efri mörk án meinvarpa í lifur og > 5 x eðlileg efri mörk þegar meinvörp voru til staðar í lifur. Í rannsókn 302 voru sjúklingar með meinvörp í lifur ekki gjaldgengir og sjúklingar með gildi ALAT og ASAT  $\geq 2,5$  x eðlileg efri mörk við upphaf rannsókna voru útilokaðir. Brugðist var við óeðlilegum niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi af krafti, með því að gera hlé á meðferð og hefja hana ekki aftur fyrr en niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi voru aftur orðnar eins og þær voru hjá

viðkomandi sjúklingi við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2). Sjúklingar sem höfðu hækkunir á ALAT eða ASAT > 20 x eðlileg efri mörk voru ekki settir á meðferð aftur. Öryggi þess að setja slíka sjúklinga aftur á meðferð er ekki þekkt. Verkunarháttur eitruverkana á lifur er ekki þekktur.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun abiraterons hjá mönnum.

Ekkert sértækt mótefni er til. Ef ofskömmun á sér stað skal gera hlé á meðferð og veita almenna stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirlit með tilliti til hjartsláttaróreglu, blóðkalíumlækkunar og einkenna um vökvasöfnun. Einnig skal meta lifrarstarfsemi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á innkirtla, aðrir and-hormónar og skyld efni, ATC flokkur: L02BX03.

#### Verkunarháttur

Abirateron acetat umbrotnar *in vivo* í abirateron, sem er hemill á myndun andrógens. Nánar tiltekið er abirateron sértækur hemill á ensímið 17 $\alpha$ -hýdroxýlase/C17,20-lýasa (CYP17). Þetta ensím er tjáð og nauðsynlegt í myndun andrógena í æxlisvef í eistum, nýrnahettum og blöðruhálskirtli. CYP17 hvetur umbreytingu pregnenólóns og prógesteróns í testósterón forstígsefni, DHEA og andróstendíón, í hvoru tilviki fyrir sig, með 17 $\alpha$ -hýdroxýleringu og rofi á C17,20 tenginu. Hömlun á CYP17 leiðir einnig til aukinnar myndunar steinefnabarkstera í nýrnahettum (sjá kafla 4.4).

Andrógen-næmt krabbamein í blöðruhálskirtli svarar meðferð sem dregur úr andrógenþéttni í blóði. Andrógenbælandi meðferð, svo sem meðferð með LHRH hliðstæðum eða brotnám eistna, dregur úr myndun andrógena í eistum en hefur ekki áhrif á andrógenmyndun í nýrnahettum eða í æxlinu. Meðferð með abirateroni minnkar magn testósteróns í sermi niður fyrir greinanleg gildi (með þeim mælitækjum sem eru almennt notuð) þegar það er gefið ásamt LHRH hliðstæðum (eða eftir brotnám eistna).

#### Lyfhrif

Abirateron lækkar gildi testósteróns og annarra andrógena í sermi niður fyrir þau gildi sem nást með notkun LHRH hliðstæða eingöngu eða með brotnámi eistna. Þetta er vegna sértækrar hömlunar á CYP17 ensíminu sem er nauðsynlegt fyrir myndun andrógens. Mótefnavaki sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (PSA) er notaður sem merkiefni hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein. Í III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem innihélt taxan og bar ekki árangur, varð að minnsta kosti 50% lækkun á PSA gildum frá upphafsgildum hjá 38% sjúklinga sem voru á meðferð með abirateron acetati, samanborið við 10% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Verkun og öryggi

Verkun var staðfest í þremur klínískum, fjölsetra, slembiröðuðum III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsóknir 3011, 302 og 301) hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki. Í rannsókn 3011 voru sjúklingar með nýgreint (innan 3 mánaða frá slembivali) hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum með mikla áhættuþætti varðandi sjúkdómshorfur. Skilgreining á miklum áhættuþáttum varðandi sjúkdómshorfur var að hafa minnst 2 af eftirfarandi 3 áhættuþáttum: (1) Gleason-stig  $\geq 8$ ; (2) 3 eða fleiri skemmdir við beinaskann; (3) mælanleg meinvörp í innnyflum (að undanskildum eitlasjúkdómi). Í hópnum sem fékk virka efnið var abirateron gefið í skammtinum 1.000 mg á dag ásamt litlum skammti af prednisóni 5 mg einu sinni á dag til viðbótar við andrógenbælandi meðferð (LHRH-örva eða eistanám) sem var til samræmis við hefðbundna meðferð. Sjúklingar í viðmiðunarhópnum fengu andrógenbælandi meðferð og lyfleysu í stað bæði abiraterons og prednisóns. Í rannsókn 302 voru sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið docetaxel en í rannsókn 301 voru sjúklingar sem höfðu áður fengið docetaxel. Sjúklingar voru á meðferð með LHRH hliðstæðu eða höfðu gengist undir brotnám eistna. Í þeim armi rannsóknarinnar sem fékk virkt lyf, voru gefin 1.000 mg af abirateroni á sólarhring ásamt litlum skammti af prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring. Sjúklingar í samanburðarhópi fengu lyfleysu og lítinn skammt af prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring.

Breytingar sem verða á þéttni PSA í sermi segja ekki alltaf til um klínískan árangur einar og sér. Í öllum rannsóknunum var því mælt með því að sjúklingarnir yrðu áfram á rannsóknarmeðferð þar til skilyrðum um að hætta meðferð væri fullnægt, þ.e. eins og þau eru tilgreind fyrir hvora rannsókn hér fyrir neðan.

Í öllum rannsóknunum var notkun spironolactons ekki leyfð þar sem spironolacton binst andrógenviðtaka og getur aukið PSA gildi.

### ***Rannsókn 3011 (sjúklingar með nýgreint hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og verulegum áhættuþáttum)***

Í rannsókn 3011 (n=1.199) var miðgildi aldurs sjúklinga 67 ár. Fjöldi sjúklinga sem fékk abirateron flokkað eftir kynþætti var 832 (69,4%) af hvítum kynstofni, 246 (20,5%) af asískum kynstofni, 25 (2,1%) af svörtum kynstofni eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna, 80 (6,7%) voru af öðrum kynstofni, hjá 13 (1,1%) var kynstofn óþekktur/ekki tilgreindur og 3 (0,3%) voru af kynstofni frumbyggja Bandaríkjanna eða Alaska. ECOG frammistöðumat var 0 eða 1 hjá 97% sjúklinga. Sjúklingar með þekkt meinvörp í heila, ómeðhöndlaðan háþrýsting, verulegan hjartasjúkdóm eða hjartabilun af NYHA flokki II-IV voru útilokaðir. Sjúklingar sem höfðu áður fengið lyfjameðferð, geislameðferð eða gengist undir skurðaðgerð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum voru útilokaðir að undanskildum þeim sem höfðu fengið allt að 3 mánaða andrógenbælandi meðferð eða 1 lotu af líknandi geislameðferð eða skurðaðgerð við einkennum af völdum meinvarpa. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun og tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS). Miðgildi verkjagildis við upphaf mælt samkvæmt BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) var 2,0 hjá bæði meðferðarhópnum og lyfleysuhópnum. Auk mælinga á aðalendapunktum verkunar var ávinningur einnig metinn samkvæmt tíma fram að áhrifum á bein, tíma fram að næstu meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli, tíma þar til krabbameinslyfjameðferð hefst, tíma fram að versnun verkja og tíma fram að hækkun PSA. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, samþykki var dregið til baka, óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða dauðsfall.

Tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var skilgreindur sem tími frá slembivali fram að versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er. Versnun samkvæmt röntgengreiningu felur í sér versnun samkvæmt beinaskanna (samkvæmt breyttu PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)) eða versnun skemmda í mjúkvef samkvæmt tölvusneiðmynd eða segulómun (samkvæmt RECIST 1.1).

Verulegur munur var á rPFS milli meðferðarhópanna tveggja (sjá töflu 2 og mynd 1).

**Tafla 2: Tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu – Lagskipt greining; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)**

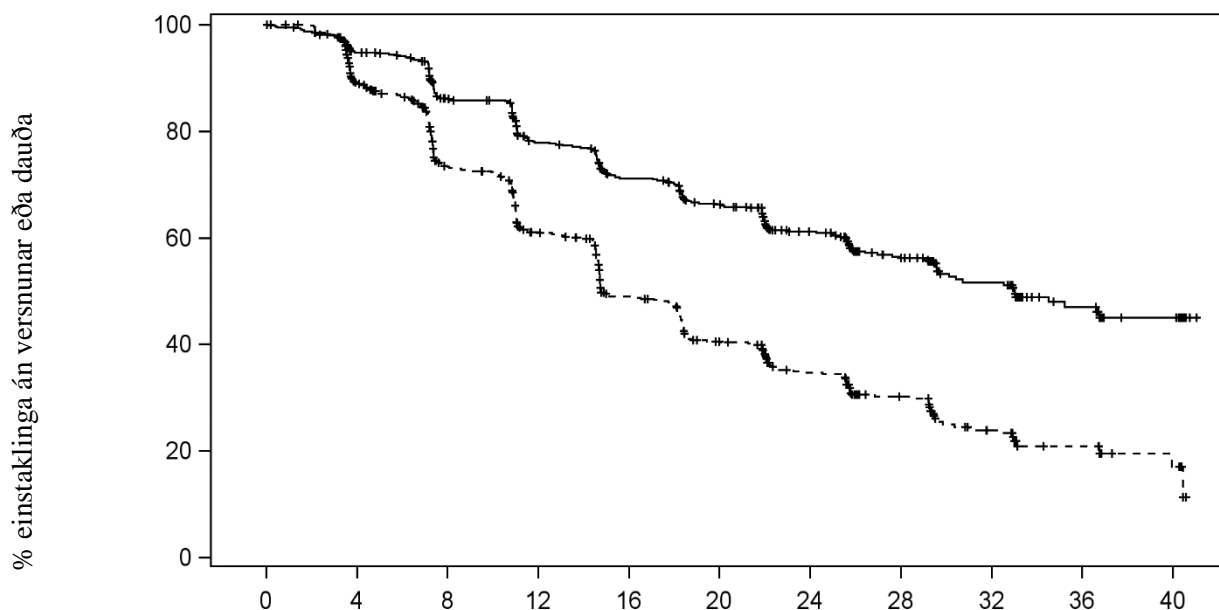
	AA-P	Lyfleysa
Slembivaldir þátttakendur	597	602
Tilvik	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Takmarkað (censored)	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tími fram að tilviki (mánuðir)		
Miðgildi (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Á bilinu	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p gildi <sup>a</sup>	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394; 0,550)	

Athugið: += mæling er takmörkuð (censored), NE=ekki hægt að meta. Versnun samkvæmt röntgengreiningu og dauðsfall er haft í huga við skilgreiningu á rPFS tilviki. AA-P = þeir sem fengu abirateron acetat og prednisón.

<sup>a</sup> p gildi er úr log-rank prófi lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0/1 eða 2) og skemmdum í innflym (ekki til staðar eða til staðar).

<sup>b</sup> Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er AA-P í hag.

**Mynd 1: Kaplan-Meier línurit fyrir tíma lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)**



	Mánuðir frá slembiröðun										
Einstaklingar í áhættu	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Abirateron acetat	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Lyfleysa	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

—+— Abiraterone Acetate    - - - - - Placebo  
Abirateron acetat                      Lyfleysa

Tölfræðilega marktæk bæting á heildarlifun, AA-P ásamt andrógenbælandi meðferð í hag, kom fram með 34% minnkun á hættu á dauðsfalli samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (áhættuhlutfall=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; p<0,0001) (sjá töflu 3 og mynd 2).

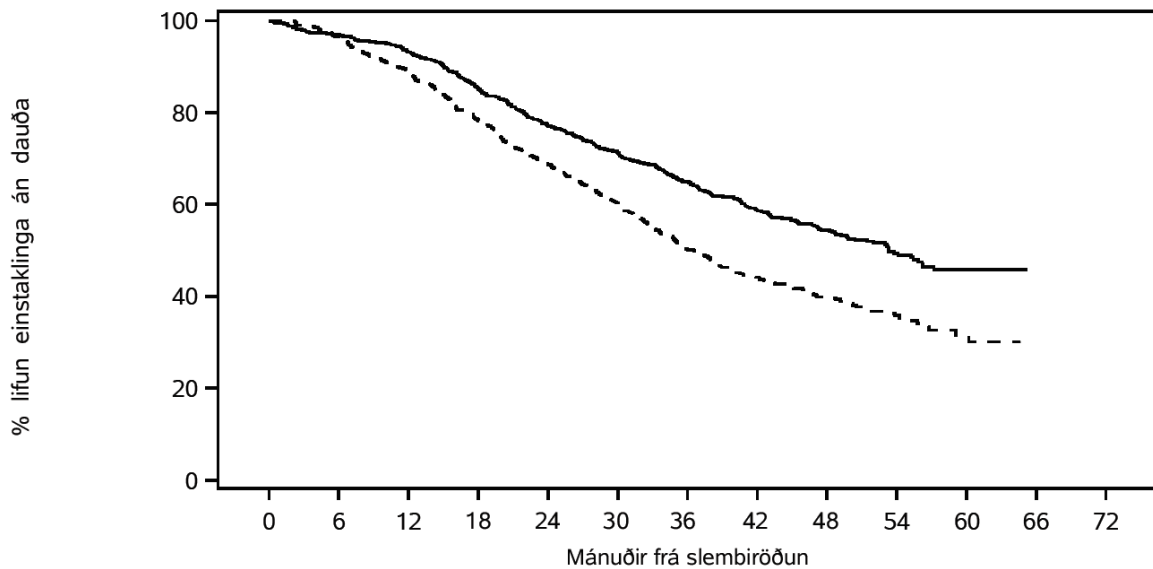
**Tafla 3: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateroni eða lyfleysu í rannsókn PCR3011 (samkvæmt meðferðaráætlun)**

Heildarlifun	Abirateron ásamt prednisóni (N=597)	Lyfleysa (N=602)
Dauðsföll (%)	275 (46%)	343 (57%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56; 0,78)	

NE=ekki hægt að meta

<sup>1</sup> Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er abirateroni ásamt prednisóni í hag.

**Mynd 2: Kaplan-Meier línurit fyrir heildarlifun; meðferðarþýði í greiningu á rannsókn PCR3011**



Einstaklingar í áhættu

Abirateron acetat	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
Lyfleysa	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

———— Abirateron acetat      - - - - Lyfleysa

Greining á undirhóp var ávallt abirateron meðferð í hag. Meðferðaráhrif AA-P á rPFS og heildarlifun hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum voru hagstæð og með samræmdum hætti hjá öllum þátttakendum að undanskildum undirhóp með ECOG frammistöðumat 2 þar sem engin tilhneiging í átt að ávinningi kom í ljós, hins vegar er þetta litla úrtak (n=40) of takmarkað til að hægt sé að draga marktæka ályktun.

Auk bættrar heildarlifunar og rPFS var sýnt fram á ávinning fyrir abirateron miðað við lyfleysumeðferð í öllum framsýnum aukaendapunktum.

*Rannsókn 302 (sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð)*

Í þessari rannsókn voru sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð, voru án einkenna eða með væg einkenni og ekki hafði enn verið mælt klínískt með krabbameinslyfjameðferð. 0-1 stig samkvæmt BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) sem versti verkur á síðustu 24 klst. voru metin sem án einkenna og 2-3 stig voru metin sem væg einkenni.

Í rannsókn 302 (n=1.088) var miðgildi aldurs sjúklinga sem tóku þátt 71 ár hjá þeim sem fengu abirateron ásamt prednisóni eða prednisólóni og 70 ár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni. Fjöldi sjúklinga sem fékk abirateron flokkað eftir kynþætti var 520 (95,4%) hvítir, 15 (2,8%) svartir, 4 (0,7%) af asískum uppruna og 6 (1,1%) aðrir. Gildi á ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) frammistöðumati var 0 hjá 76% sjúklinga og 1 hjá 24% sjúklinga í báðum hópunum. Fimmtíu prósent sjúklinganna var eingöngu með meinvörp í beinum og 31% til viðbótar voru með meinvörp í beinum og mjúkvæfjum eða eitlum og 19% sjúklinga voru eingöngu með meinvörp í mjúkvæfjum eða eitlum. Sjúklingar með meinvörp í innnyflum voru útilokaðir. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun og tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS). Auk þessara aðalendapunkta var ávinningur metinn með því að mæla tíma þar til notkun óþíata vegna krabbameinsverkja hófst, tíma þar til byrjað var á krabbameinslyfjameðferð, tíma þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um  $\geq 1$  stig og tíma að PSA hækkun byggd á viðmiðum PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Meðferð með rannsóknarlyfi var hætt þegar klínísk versnun var ótvíræð. Einnig gat meðferð verið hætt samkvæmt ákvörðun rannsakanda þegar versnun var staðfest með röntgengreiningu.

Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS) var metin með raðmyndgreiningum (sequential imaging studies), samkvæmt PCWG2 skilmerki (fyrir sár í beinum) og breytt RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) skilmerki (fyrir sár í mjúkvæfjum). Við greiningu á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var notast við miðlægan úrlestur (centrally-reviewed) á versnun samkvæmt röntgengreiningu.

Í áformaðri greiningu á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu voru 401 tilvik, 150 (28%) sjúklingar fengu meðferð með abirateroni og 251 (46%) sjúklingur sem fékk lyfleysu var með vísbendingar um versnun samkvæmt röntgengreiningu eða hafði látist. Marktækur munur á meðferðarhópunum kom í ljós á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (sjá töflu 4 og mynd 3).

**Tafla 4: Rannsókn 302: Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort abirateroni eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna**

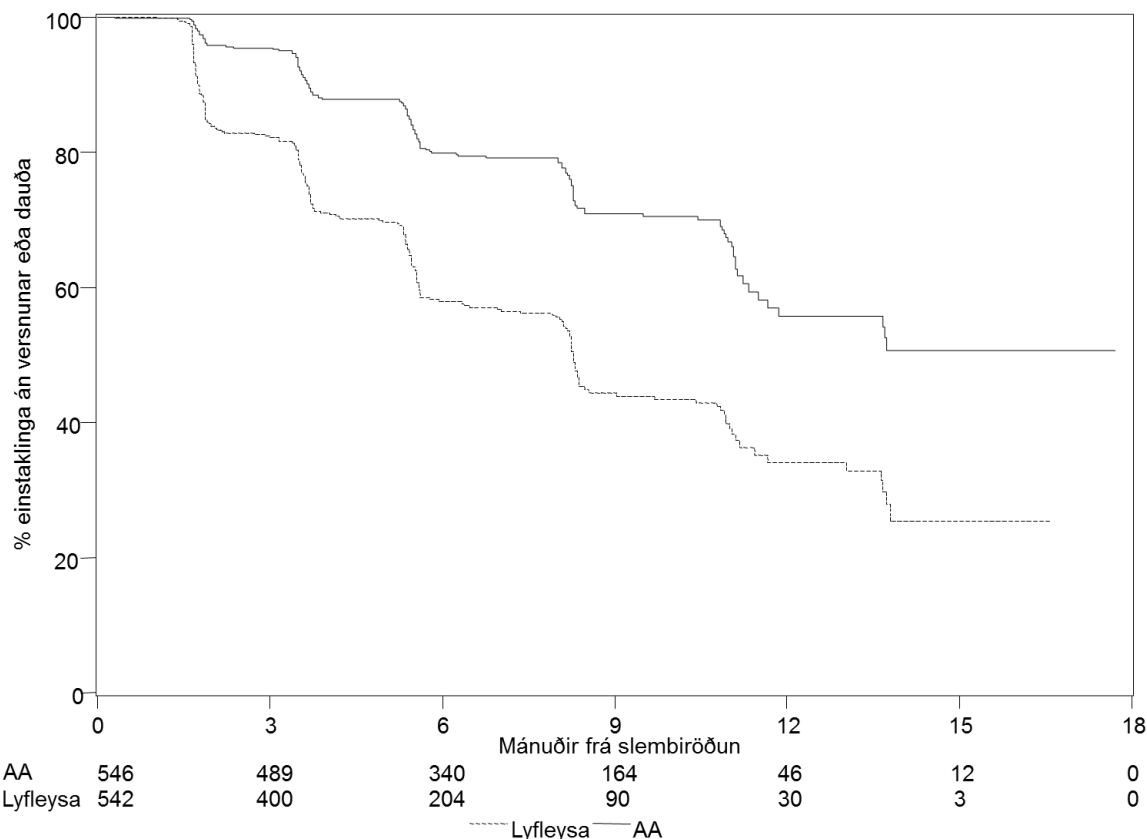
	Abirateron (N=546)	Lyfleysa (N=542)
<b>Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)</b>		
Versnun eða dauðsfall	150 (28%)	251 (46%)
Miðgildi rPFS í mánuðum (95% CI)	Ekki náð (11,66; ekki metið)	8,3 (8,12; 8,54)
p gildi*	< 0,0001	
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,425(0,347; 0,522)	

\* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

\*\* Áhættuhlutfall < 1 abirateroni í hag

**Mynd 3: Kaplan Meier línurit fyrir lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort abirateroni eða lyfleysu ásamt**

**prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna**



AA=Abirateron

Hins vegar var gögnum frá einstaklingum enn safnað þar til eftir dagsetningu annarrar milligreiningar heildarlifunar. Mat rannsakanda á lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu var gert með eftirfylgni næmnigreiningar eins og fram kemur í töflu 5 og mynd 4.

Versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsföll komu fram hjá 607 einstaklingum: 271 (50%) í abirateron acetat hópnum og 336 (62%) í lyfleysuhópnum. Meðferð með abirateron acetati dró úr hættu á versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsföllum um 47% samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). Miðgildi lifunar án versunar samkvæmt röntgengreiningu var 16,5 mánuðir í abirateron acetat hópnum og 8,3 mánuðir í lyfleysuhópnum.

**Tafla 5: Rannsókn 302: Lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort abirateroni eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna (við aðra milligreiningu á heildarlifun – samkvæmt rannsakanda)**

	Abirateron (N=546)	Lyfleysa (N=542)
<b>Lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)</b>		
Versnun eða dauðsfall	271 (50%)	336 (62%)
Miðgildi rPFS í mánuðum (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)

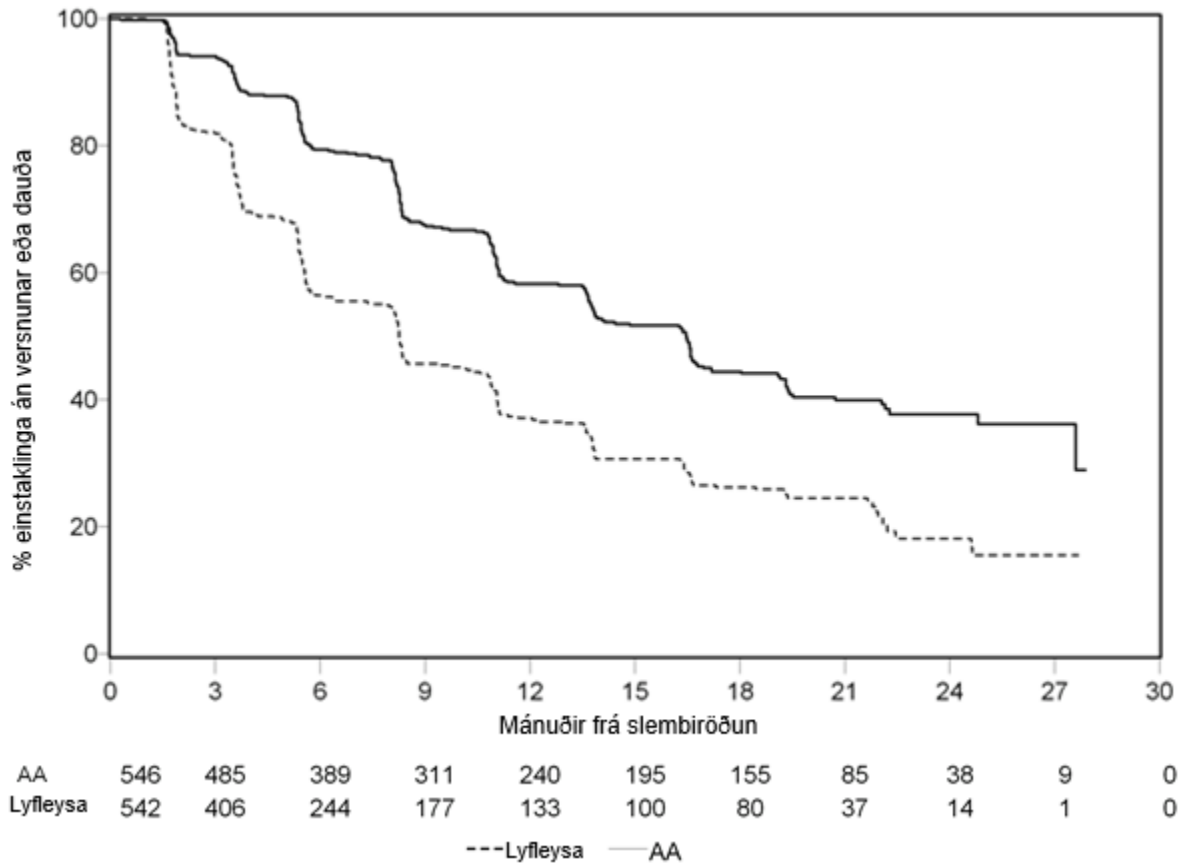
p gildi\*  
Áhættuhlutfall\*\*(95% CI)

< 0,0001  
0,530(0,451; 0,623)

\* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

\*\* Áhættuhlutfall < 1 abirateroni í hag

**Mynd 4: Kaplan Meier línurit yfir lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort abirateroni eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnáam eistna (við aðra milligreiningu á heildarlifun – samkvæmt rannsakanda)**



AA=Abirateron

Fyrirfram ákveðin milligreining á heildarlifun var gerð eftir 333 dauðsföll. Rannsóknin var óblinduð og byggð á því hversu mikill klínískur ávinningur kom fram og sjúklingum í lyfleysuhópnum var boðin meðferð með abirateron. Heildarlifun var lengri eftir abirateron en eftir lyfleysu með 25% minni líkum á dauðsföllum (áhættuhlutfall = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), en heildarlifun hafði ekki náð viðmiðunarmarki og niðurstöður milligreiningar náðu ekki fyrirfram skilgreindum stöðvunarmörkum m.t.t. tölfræðilegs marktækis (sjá töflu 6). Áfram var fylgst með lifun eftir milligreininguna.

Fyrirfram ákveðin lokagreining á heildarlifun var gerð eftir 741 dauðsfall (miðgildi tíma í eftirfylgni var 49 mánuðir). Sextíu og fimm prósent (354 af 546) sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með abirateroni höfðu látist, samanborið við 71% (387 af 542) sjúklinga sem höfðu fengið lyfleysu. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan ávinning í heildarlifun hjá hópnum sem fékk abirateron sem var 19,4% minnkun á hættu á dauða (áhættuhlutfall = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) og aukning á miðgildi heildarlifunar um 4,4 mánuði (abirateron 34,7 mánuðir, lyfleysa 30,3 mánuðir) (sjá töflu 6 og mynd 5).



Sýnt var fram á þessa aukningu þótt 44% sjúklinganna í lyfleysuhópnum fengu abirateron í kjölfarið sem meðferð.

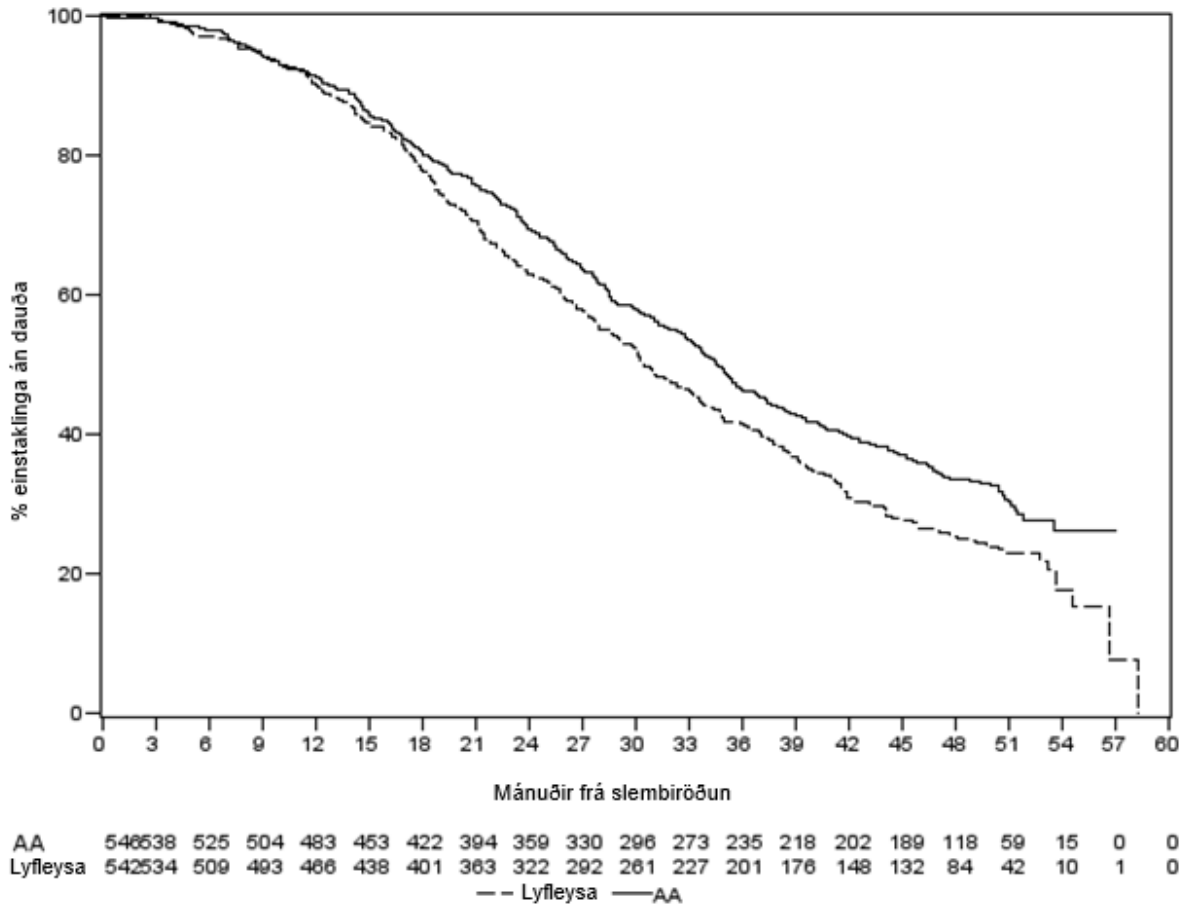
**Tafla 6: Rannsókn 302: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateroni eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna**

	<b>Abirateron (N=546)</b>	<b>Lyfleysa (N=542)</b>
<b>Milligreining á lifun</b>		
Dauðsföll (%)	147 (27%)	186 (34%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	Ekki náð (ekki metið; ekki metið)	27,2 (25,95; ekki metið)
p gildi*	0,0097	
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,752(0,606; 0,934)	
<b>Lokagreining á lifun</b>		
Dauðsföll	354 (65%)	387 (71%)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p gildi*	0,0033	
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

\* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

\*\* Áhættuhlutfall < 1 abirateroni í hag

**Mynd 5: Kaplan Meier línurit yfir lifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateroni eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna, lokagreining**



AA=Abirateron

Til viðbótar við þá auknu heildarlifun sem fram kom og lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu, var sýnt fram á ávinning af abirateroni í samanburði við lyfleysu varðandi alla aðra endapunkta sbr. eftirfarandi:

Tímabil fram að PSA hækkun byggð á PCWG2 viðmiði: Miðgildi tímabils fram að PSA hækkun var 11,1 mánuður hjá sjúklingum sem fengu abirateron og 5,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,488; 95% CI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Tímabil fram að PSA hækkun var u.þ.b. tvöfalt lengra eftir abirateron meðferð (áhættuhlutfall = 0,488). Hlutfall einstaklinga með staðfesta PSA svörum var herra í abirateron hópnun en í lyfleysuhópnun (62% samanborið við 24%;  $p < 0,0001$ ). Hjá einstaklingum með mælanlegan sjúkdóm í mjúlkvefjum fengu marktækt fleiri fullkomna æxlissvörun og æxlissvörun að hluta til eftir abirateron meðferð.

Tímabil fram að notkun ópiata vegna verkja af völdum krabbameins: Miðgildi tímabils fram að notkun ópiata vegna verkja af völdum krabbameins í blöðruhálskirtli þegar lokagreining fór fram var 33,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu abirateron og var 23,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Tímabil þar til byrjað var á krabbameinslyfjameðferð: Miðgildi tímabils fram að krabbameinslyfjameðferð var 25,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu abirateron og 16,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Tímabil þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um  $\geq 1$  stig: Miðgildi tímabils þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um  $\geq 1$  stig var 12,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu abirateron og 10,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,821; 95% CI: [0,714; 0,943],  $p=0,0053$ ).

Eftirfarandi rannsóknarendapunktur sýndu tölfræðilega marktæka kosti abirateron meðferðar:

Hlutlæg svörun: Hlutlæg svörun var skilgreind sem hlutfall einstaklinga með mælanlegan sjúkdóm og sem fengu fullkomna svörun eða hlutasvörun samkvæmt RECIST viðmiðum (stærð eitils við upphaf rannsóknarinnar varð að vera  $\geq 2$  cm til þess að geta talist markeittill). Hlutfall einstaklinga með mælanlegan sjúkdóm í upphafi og sem fengu hlutlæga svörun var 36% í abirateron hópnum og 16% í lyfleysuhópnum ( $p < 0,0001$ ).

Verkur: Meðferð með abirateroni dró marktækt úr líkum á versnun meðalslæmra verkja um 18% samanborið við lyfleysu ( $p=0,0490$ ). Miðgildi tímabils fram að versnun var 26,7 mánuðir í abirateron hópnum og 18,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Tímabil fram að versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig): Meðferð með abirateroni dró úr líkum á versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig) um 22% samanborið við lyfleysu ( $p=0,0028$ ). Miðgildi tímabils fram að versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig) var 12,7 mánuðir í abirateron hópnum og 8,3 mánuðir í lyfleysuhópnum.

*Rannsókn 301 (sjúklingar sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður)*

Í rannsókn 301 voru sjúklingar sem höfðu áður fengið docetaxel. Ekki var skilyrði að sjúkdómurinn hefði versnað hjá sjúklingunum meðan þeir voru á docetaxeli, vegna þess að eiturverkun af völdum þessarar krabbameinslyfjameðferðar gæti hafa leitt til þess að meðferð var hætt. Sjúklingar voru hafðir áfram á rannsóknarmeðferðinni þar til PSA hækkaði (staðfest 25% hækkun frá upphafsgildi/lægsta gildi sjúklings) ásamt sjúkdómsframgangi byggðum á niðurstöðum myndgreiningarrannsókna skilgreindum í rannsóknaráætluninni og auknum einkennum eða klínískum sjúkdómsframgangi. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með ketoconazoli við krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá rannsókninni. Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina var 69 ár (á bilinu 39-95 ár). Fjöldi sjúklinga, sem var meðhöndlaður með abirateroni, var eftir kynþætti: hvítir 737 (93,2%), svartir 28 (3,5%), asískir 11 (1,4%) og aðrir kynþættir 14 (1,8%). Ellefu prósent sjúklinganna sem teknir voru inn í rannsóknina höfðu ECOG (eastern cooperative oncology group performance score) gildi fyrir frammistöðu sem var 2; hjá 70% var um sjúkdómsframgang staðfestan með myndgreiningarrannsókn að ræða, með eða án PSA hækkunar; 70% höfðu fengið eina fyrri krabbameinslyfjameðferð og 30% höfðu fengið tvær. Meinvörp í lifur voru til staðar hjá 11% sjúklinga sem fengu meðferð með abirateroni.

Fyrirfram ákveðin greining var gerð eftir 552 dauðsföll og þá höfðu 42% (333 af 797) sjúklinga sem fengu meðferð með abirateroni látist, samanborið við 55% (219 af 398) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tölfræðilega marktæk hækkun á miðgildi heildarlifunar varð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateroni (sjá töflu 7).

**Tafla 7: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna**

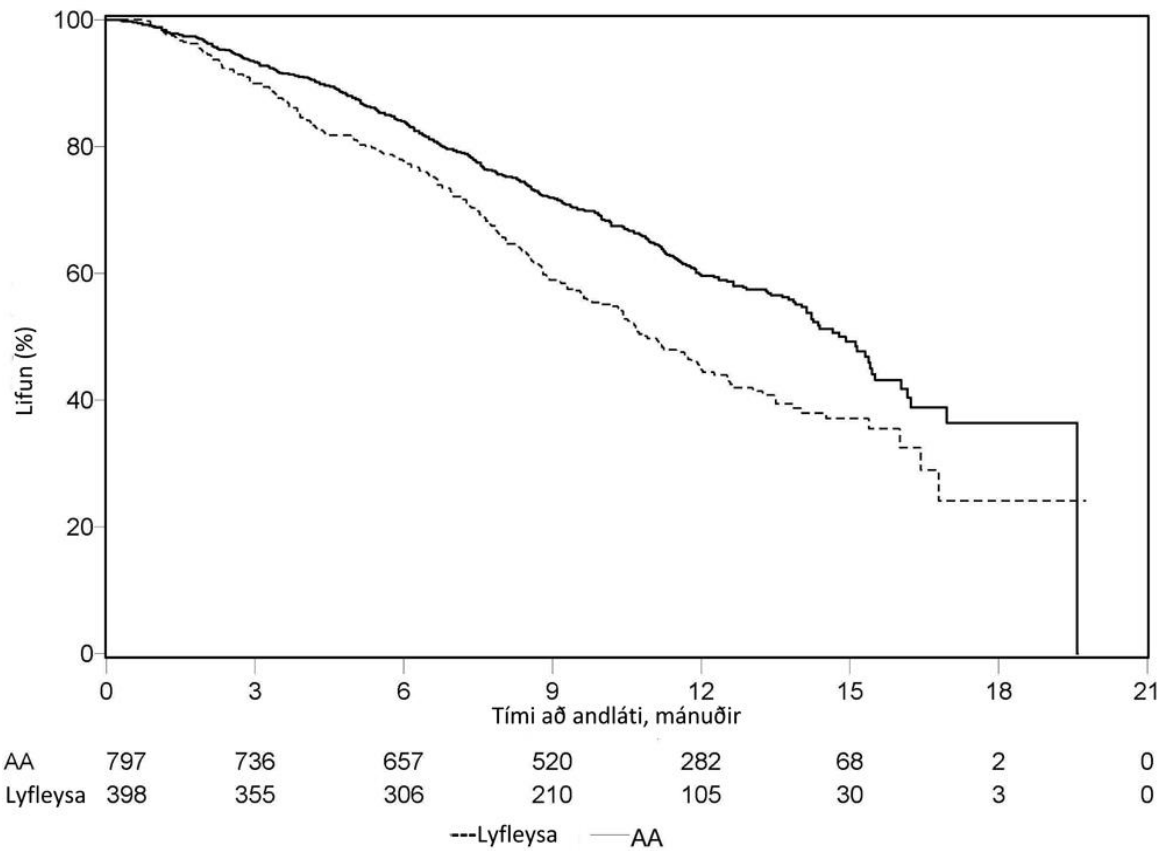
	<b>Abirateron (N=797)</b>	<b>Lyfleysa (N=398)</b>
<b>Fyrsta greining á lifun</b>		
Dauðsföll (%)	333 (42%)	219 (55%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p gildi <sup>a</sup>	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Uppfærð greining á lifun</b>		
Dauðsföll (%)	501 (63%)	274 (69%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0-1 eða 2), verkjamati (engir verkir eða verkir til staðar), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða (1 eða 2), og tegund sjúkdómsframgangs (PSA eingöngu eða greining samkvæmt myndgreiningu).

<sup>b</sup> Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er abirateroni í hag.

Á öllum tímapunktum þegar mat fór fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar, var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með abirateroni á lífi, samanborið við hlutfall sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá mynd 6).

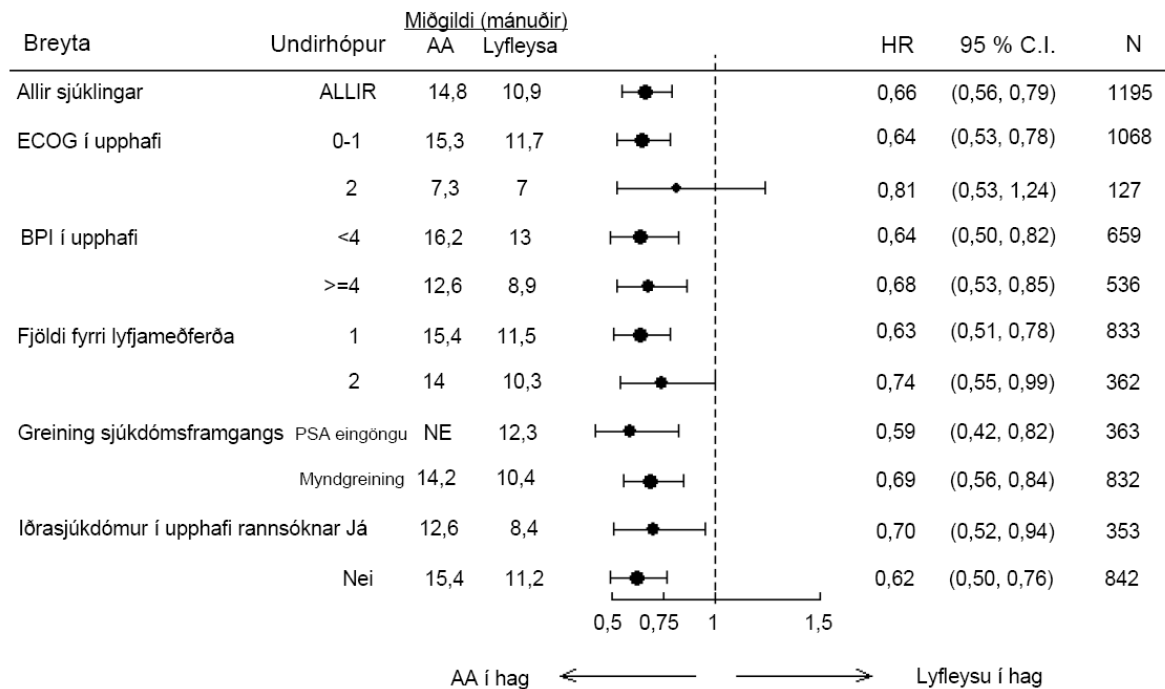
**Mynd 6: Kaplan Meier línurit yfir lifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna**



AA=Abirateron

Greining á lifun í undirhópum sýndi samsvarandi árangur með tilliti til lifunar, af meðferð með abirateroni (sjá mynd 7).

### Mynd 7: Heildarlifun flokkuð eftir undirhópum: áhættuhlutfall og 95% öryggismörk



AA=abirateron; BPI=verkjaskrá, styttri útgáfa (Brief Pain Inventory); C.I.=öryggismörk (confidence interval); ECOG=gildi á frammiðumati (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR=áhættuhlutfall (hazard ratio); NE=ekki hægt að meta (not evaluable)

Til viðbótar við þá auknu heildarlifun sem fram kom, voru niðurstöður varðandi aðra endapunkta abirateroni í hag og var um tölfræðilega marktækan mun að ræða eftir leiðréttingu fyrir endurteknum prófunum, sjá eftirfarandi:

Sjúklingar sem fengu abirateron höfðu í heild marktækt hærri PSA svörun (skilgreind sem  $\geq 50\%$  lækun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu,  $38\%$  samanborið við  $10\%$ ,  $p < 0,0001$ .

Miðgildi tímalengdar fram að sjúkdómsframgangi samkvæmt PSA var  $10,2$  mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateroni og  $6,6$  mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (HR= $0,580$ ; 95% CI: [ $0,462$ ;  $0,728$ ],  $p < 0,0001$ ).

Miðgildi tímalengdar lifunar án sjúkdómsframgangs samkvæmt myndgreiningarrannsóknnum var  $5,6$  mánuðir hjá sjúklingum sem fengu abirateron og  $3,6$  mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR= $0,673$ ; 95% CI: [ $0,585$ ;  $0,776$ ],  $p < 0,0001$ ).

#### Verkir

Hlutfall sjúklinga sem fékk verkjastillingu var tölfræðilega marktækt herra í hópnum sem fékk abirateron en í hópnum sem fékk lyfleysu ( $44\%$  samanborið við  $27\%$ ,  $p=0,0002$ ). Skilgreining á því að sjúklingur fengi verkjastillingu var að orðið hefði að minnsta kosti  $30\%$  minnkun á verkjum frá upphaflegu gildi fyrir BPI-SF gildi fyrir sárasta verk á síðastliðnum 24 klukkustundum án hækkunar á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð með fjögurra vikna millibili. Aðeins sjúklingar sem höfðu verkjagildi sem var  $\geq 4$  í upphafi og að minnsta kosti eitt verkjagildi eftir það voru metnir (N=512) með tilliti til verkjastillingar.

Hlutfall sjúklinga sem fengu aukna verki var lægra í hópi þeirra sem fengu meðferð með abirateroni en í hópi þeirra sem fengu lyfleysu eftir 6 mánuði (22% samanborið við 28%), 12 mánuði (30% samanborið við 38%) og 18 mánuði (35% samanborið við 46%). Auknir verkir voru skilgreindir sem að minnsta kosti 30% aukning frá upphaflegu BPI-SF gildi fyrir sárasta verk á síðastliðnum 24 klukkustundum án lækkunar á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð, eða  $\geq 30\%$  aukning á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð. Tíminn fram að auknum verkjum við 25% mörkin voru 7,4 mánuðir í hópnum sem fékk abirateron, samanborið við 4,7 mánuði í lyfleysuhópnum.

### Áhrif á bein

Hlutfall sjúklinga sem urðu fyrir áhrifum á bein var lægra í hópi þeirra sem fengu meðferð með abirateroni en hópi þeirra sem fengu lyfleysu eftir 6 mánuði (18% samanborið við 28%), 12 mánuði (30% samanborið við 40%) og 18 mánuði (35% samanborið við 40%). Tími fram að fyrstu beinbreytingu við 25% mörkin í abirateron hópnum var tvisvar sinnum sá tími sem leið í samanburðarhópnum, 9,9 mánuðir samanborið við 4,9 mánuði. Beinbreyting var skilgreind sem beinbrot vegna æxlis, þrýstingur á mænu, líknandi geislun á bein eða skurðaðgerð á beini.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur abirateron hjá öllum undirhópum barna við langt gengnu blöðruhálskirtilskrabbameini. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Eftir gjöf abirateron acetats hafa lyfjahvörf abiraterons verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum og einstaklingum án krabbameins með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Abirateron acetat umbrotnar hratt *in vivo* í abirateron sem er hemill á myndun andrógens (sjá kafla 5.1).

### Frásög

Eftir inntöku abirateron acetats á fastandi maga tekur um það bil 2 klukkustundir að ná hámarksþéttni abiraterons í plasma.

Gjöf abirateron acetats með mat, samanborið við á fastandi maga, leiðir til allt að 10-faldrar [AUC] og allt að 17-faldrar  $C_{max}$  aukningar á meðalútsetningu fyrir abirateroni, en það er háð fituinnihaldi máltíðarinnar. Með tilliti til eðlilegs breytileika innihalds og samsetningar máltíða, getur það leitt til mjög breytilegrar útsetningar fyrir lyfinu að taka abirateron með máltíðum. Af þessari ástæðu má ekki taka Abiraterone STADA með mat. Taka verður Abiraterone STADA í einu lagi, einu sinni á dag, á fastandi maga. Taka verður Abiraterone STADA að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir neyslu matar og ekki má neyta matar í a.m.k. eina klukkustund eftir töku Abiraterone STADA. Töflurnar verður að gleypa heilar með vatni (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Próteinbinding  $^{14}\text{C}$ -abiraterons í plasma hjá mönnum er 99,8%. Sýnilegt dreifingarrúmmál er um það bil 5.630 lítrar, sem bendir til þess að dreifing abiraterons í vefi sé umfangsmikil.

### Umbrot

Eftir inntöku  $^{14}\text{C}$ -abirateron acetats í hylkjum, verður vatnsrof á abirateron acetati yfir í abirateron, sem síðan umbrotnar með súlfun, hýdroxýleringu og oxun, aðallega í lifur. Meirihluti geislavirkinnar í blóði (um það bil 92%) er á formi umbrotsefna abiraterons. Af 15 greinanlegum umbrotsefnum, eiga 2 aðalumbrotsefni, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat, um það bil 43% af heildargeislavirkninni, hvort fyrir sig.

### Brotthvarf

Meðalhelmingunartími abiraterons í plasma er um það bil 15 klukkustundir samkvæmt upplýsingum um heilbrigða einstaklinga. Eftir inntöku 1.000 mg af <sup>14</sup>C-abirateron acetati, endurheimtast 88% af geislavirkninni í saur og um það bil 5% í þvagi. Aðalefnasamböndin sem koma fram í saur eru óbreytt abirateron acetat og abirateron (um það bil 55% og 22% af gefnum skammti, hvort fyrir sig).

### Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf abirateron acetats voru skoðuð hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh flokk A) eða miðlungsmikið (Child-Pugh flokk B) skerta lifrarstarfsemi fyrir meðferð og hjá heilbrigðum einstaklingum í samanburðarhópi. Um það bil 11% aukning varð á útsetningu fyrir abirateroni eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um það bil 260% hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Meðalhelmingunartími abiraterons lengist í um það bil 18 klukkustundir hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og í um það bil 19 klst. hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahlvörf abirateron voru skoðuð í annarri rannsókn á einstaklingum sem voru fyrir með verulega (n=8) skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C) og samanburðarhópi 8 heilbrigðra einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. AUC fyrir abirateron jókst um u.þ.b. 600% og hlutfall óbundins lyfs jókst um 80% í einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum sem hafa vægt skerta lifrarstarfsemi fyrir meðferð. Meta skal vandlega notkun abirateron acetats hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki skal nota abirateron acetat hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Hjá sjúklingum sem fá eiturvekanir á lifur meðan á meðferð stendur getur þurft að gera hlé á meðferð og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4.).

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður var gerður á lyfjahlvörfum abirateron acetats hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru á reglulegri blóðskilun og þöruðum einstaklingum í samanburðarhópi með eðlilega nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir abirateroni eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku jókst ekki hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru á blóðskilun. Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og verulega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá slíkum sjúklingum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í öllum dýraránskum á eiturvekunum dró marktækt úr þéttni testósteróns í blóði. Afleiðingin varð minni þyngd líffæra, form- og/eða vefjameinafræðilegar breytingar á æxlunarfærum, nýrnahettum, heiladingli og mjólkurkirtlum. Breytingarnar gengu alveg eða að hluta til baka. Breytingar á æxlunarfærum og andrógennæmum líffærum eru í samræmi við lyfjafræði abiraterons. Allar hormónabreytingar sem tengjast meðferðinni gengu til baka eða voru á undanhaldi eftir 4 vikna batatímabil.

Í rannsóknum á frjósemi hjá karl- og kvenrottum kom fram að abirateron acetat dró úr frjósemi, sem gekk fullkomlega til baka 4 til 16 vikum eftir að gjöf abirateron acetats var hætt.



Í rannsókn á eiturverkunum á þroska hjá rottum kom fram að abirateron acetat hafði áhrif á meðgöngu, dró m.a. úr fósturþyngd og lifun. Áhrif á ytri kynfæri komu í ljós þótt abirateron acetat væri ekki vansköpunarvaldandi.

Allar niðurstöður úr þessum rannsóknum á eituráhrif á frjósemi og þroska hjá rottum tengjast lyfjafræðilegum áhrifum abiraterons.

Að undanskildum þeim breytingum á æxlunarferum sem fram koma í öllum dýrarannsóknum á eiturverkunum, benda forklínískar upplýsingar ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi samkvæmt 6 mánaða rannsókn á erfðabreyttum (Tg.rasH2) músum. Í 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun í rottum, jók abirateron acetat nýgengi millifrumukrabbameins í eistum. Þessar niðurstöður eru taldar tengjast lyfjafræðilegri virkni abiraterons og eru sértækar fyrir rottur. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi í kvenrottum.

#### Mat á áhættu fyrir lífríkið

Virka innihaldsefnið abirateron hefur í för með sér áhættu fyrir vatnsumhverfi, einkum fiska.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi  
Natríumlaurýlsúlfat  
Póvídón (E1201)  
Örkristallaður sellulósi (E460)  
Laktósaehýdrat  
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)  
Magnesíumsterat (E470b)

#### Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól (E1203)  
Títantvíoxíð (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talkúm (E553b)  
Járnoxíð, rautt (E172)  
Járnoxíð, svart (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

Þynnupakkningar: 3 ár.

Glös: 2 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Filmuhúðuðu töflurnar eru í:

- Ál-OPA/Ál/PVC eða Ál-PVC/PE/PVDC þynnum sem innihalda 10, 14, 56, 60 eða 112 filmuhúðaðar töflur.

- Ál-OPA/Ál/PVC eða Ál-PVC/PE/PVDC rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 10x1, 14x1, 56x1, 60x1 eða 112x1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Þetta lyf getur haft í för með sér áhættu fyrir vatnsumhverfi (sjá kafla 5.3).

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Þýskaland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/21/056/01

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. maí 2021.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

19. september 2024.