

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abiraterone G.L. Pharma 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati.

INN. *Abirateronum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 241 mg laktoosi ja 12 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Ovaalse kujuga lilla õhukese polümeerikattega tablett, pikkusega ligikaudu 19 mm ja laiusena 11 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „A7TN“ ja teisel küljel „500“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Abiraterone G.L. Pharma on näidustatud koos prednisooni või prednisolooniga:

- esmakordselt diagnoositud, kõrge riskiga metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kes on pärast ebaõnnestunud androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või väheste sümptomitega, ning kellel keemiaravi ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on progresseerunud dotsetakseelil põhineva keemiaravi ajal või järgselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit võib määrata vastava ettevalmistusega tervishoiutöötaja.

Annustamine

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

Prednisooni või prednisolooni annustamine

Metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi (*metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) raviks kasutatakse Abiraterone G.L. Pharma't koos 5 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (*metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) raviks kasutatakse Abiraterone G.L.Pharma't koos 10 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

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

Jälgimissoovitused

Transaminaaside sisaldust seerumis tuleb kontrollida enne ravi alustamist Abiraterone G.L.Pharma'ga, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Vererõhku, kaaliumisisaldust seerumis ja vedelikupeetust tuleb kontrollida kord kuus. Patsiente, kellel on suurem risk südame paispuudulikkuse tekkeks, peab siiski jälgima iga 2 nädala järel ravi esimese kolme kuu jooksul ja seejärel kord kuus (vt lõik 4.4).

Eelneva hüpokaleemiaga patsientidel või patsientidel, kellel tekib hüpokaleemia ravi ajal Abiraterone G.L.Pharma'ga, tuleb kaaluda kaaliumisisalduse hoidmist tasemel $\geq 4,0$ mM.

Patsientidel, kellel tekib ≥ 3 . astme toksilisus, k.a hüpertensioon, hüpokaleemia, tursed ja muu mittemineralokortikoidne toksilisus, tuleb ravi katkestada ja ravida asjakohaselt. Ravi Abiraterone G.L.Pharma'ga ei tohi uuesti alustada enne, kui toksilissümptomid on vähenenud 1. astmeni või algtasemeni.

Kui Abiraterone G.L.Pharma, prednisooni või prednisolooni ööpäevane annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmisel päeval tavapärase ööpäevase annusega.

Hepatotoksilisus

Patsientidel, kellel ravi ajal tekib hepatotoksilisus (alaniini aminotransferaasi e ALAT aktiivsuse suurenemine või aspartaaminotransferaasi e ASAT aktiivsuse suurenemine enam kui 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi kohe katkestada (vt lõik 4.4). Pärast maksatalitluse laboratoorsete näitajate normaliseerumist võib ravi uuesti alustada vähendatud annusega 500 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle ravi uuesti alustati, tuleb kontrollida transaminaaside aktiivsust seerumis vähemalt iga kahe nädala järel esimese kolme kuu jooksul ning seejärel kord kuus. Kui vähendatud 500 mg annusega tekib hepatotoksilisus uuesti, tuleb ravi lõpetada.

Kui patsientidel tekib mis tahes ajal ravi vältel raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine enam kui 20 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi Abiraterone G.L.Pharma'ga lõpetada ja patsiente ei tohi sellega enam ravida.

Maksakahjustus

Eelneva kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass A) ei ole annust vaja kohandada.

On näidatud, et mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klass B) suurendab pärast abirateroonatsetaadi ühekordse 1000 mg suukaudse annuse manustamist süsteemset saadavust ligikaudu neli korda (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi mitmekordsete annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass B või C). Annuse kohandamist ei ole võimalik prognoosida. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb Abiraterone G.L. Pharma kasutamist hoolega kaaluda ning ravist saadav kasu peab selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi Abiraterone G.L.Pharma't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

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

Lapsed

Puudub Abiraterone G.L. Pharma asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

Abiraterone G.L. Pharma't manustatakse suu kaudu.

Tabletid tuleb võtta vähemalt üks tund enne või vähemalt kaks tundi pärast söömist. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedad ja rasestumisvõimelised naised (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C; vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).
- Abiraterooni ja prednisooni või prednisolooni ning Ra-223 koosmanustamine on vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mineralokortikoidide liiast tingitud hüpertensioon, hüpokaleemia, vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Abiraterone G.L. Pharma võib põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust (vt lõik 4.8) CYP17 inhibeerimisest tuleneva mineralokortikoidide sisalduse suurenemise tõttu (vt lõik 5.1). Kortikosteroidi samaaegne manustamine pärsib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) mõju, mille tulemuseks on nende kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme vähenemine. Ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravis, kelle kaasuvaid haigusi võivad raskendada vererõhu tõus, hüpokaleemia (nt südameglükosiide manustavad patsiendid) või vedelikupeetus (nt südamepuudulikkusega, raske või ebastabiilse stenokardiaga, hiljuti müokardiinfarkti või ventrikulaarset arütmiaid põdenud ning raske neerukahjustusega patsiendid).

Abiraterone G.L. Pharma't tuleb kardiovaskulaarse haiguse anamneesiga patsientidel kasutada ettevaatusega. Abiraterone G.L. Pharma'ga läbi viidud III faasi uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli ravile allumatu hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalse tromboosi juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või III või IV klassi südamepuudulikkus New Yorgi südameassotsiatsiooni (NYHA) klassifikatsiooni alusel (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmaht < 50%. Uuringutesse 3011 ja 302 ei kaasatud atriaalse fibrillatsiooni või muud ravi vajava südame arütmia patsiente. Ravimi ohutus patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusmaht (LVEF) on < 50% või kellel on NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni järgi III või IV astme südamepuudulikkus (uuring 301) või NYHA II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringutes 3011 ja 302), ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Südame paispuudulikkuse suure riskiga (nt südamepuudulikkus anamneesis, ravile allumatu hüpertensioon või südameprobleemid, nagu isheemiline südamehaigus) patsientidele tuleb enne ravi alustamist kaaluda südamealutluse hindamist (nt ehkardiogramm). Enne ravi alustamist Abiraterone G.L. Pharma'ga tuleb ravida südamepuudulikkust ja optimeerida südamealutlus. Hüpertensioon, hüpokaleemia ja vedelikupeetus tuleb korrigeerida ja ohjata. Ravi ajal tuleb esimese kolme kuu jooksul iga kahe nädala tagant ja hiljem kord kuus jälgida vererõhku, kaaliumisisaldust seerumis, vedelikupeetust (kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed), samuti ka teisi südame paispuudulikkuse nähte ja sümptomeid ning kõrvalekaldeid korrigeerida. Patsientidel, kellel Abiraterone G.L. Pharma raviga seoses tekib hüpokaleemia, on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Südamealutlust tuleb hinnata vastavalt kliinilisele näidustusele, määrata asjakohane ravi ja kliiniliselt olulise südamealutluse halvenemise korral kaaluda selle ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus ja maksakahjustus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärset tõus, mis viis ravimi annuse muutmiseni või selle kasutamise lõpetamiseni (vt lõik 4.8). Transaminaaside aktiivsus seerumis tuleb määrata enne ravi alustamist, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Kui kliinilised sümptomid või nähud viitavad hepatotoksilisuse tekkimisele, tuleb kohe määrata transaminaaside aktiivsus seerumis. Kui mis tahel ajal suureneb ALAT või ASAT enam

kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi kohe katkestada ja maksatalitlust hoolikalt jälgida. Ravimi manustamist võib uuesti alustada alles pärast patsiendi maksatalitluse näitajate taastumist algväärtuseni ja seda peab tegema vähendatud annusega (vt lõik 4.2).

Kui patsientidel tekib mis tahes ajal ravi jooksul raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine enam kui 20 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi lõpetada ja patsiente ei tohi selle ravimiga uuesti ravida.

Kliinilistesse uurinugtesse ei kaasatud aktiivse või sümptomaatilise viirushepatiidiga patsiente; seega puuduvad andmed, mis toetaksid Abiraterone G.L. Pharma kasutamist selles populatsioonis.

Puuduvad kliinilised andmed abirateroonatsetaadi mitme annuse manustamise ohutuse ja efektiivsuse kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh klass B või C). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellel ravist saadav kasu peaks selgelt ületama võimalikud riskid, peab Abiraterone G.L. Pharma kasutamist ettevaatusega hindama (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi Abiraterone G.L. Pharma't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Turuletulekujärgselt on harva teatatud ägedast maksapuudulikkusest ja fulminantsest hepatiidist, mis mõnel juhul on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

Kortikosteroidide kasutamise lõpetamine ja tegelemine stressisituatsioonidega

Kui patsient lõpetab prednisooni või prednisolooni kasutamise, tuleb olla ettevaatlik ja patsienti jälgida adrenokortikaalse puudulikkuse suhtes. Kui pärast kortikosteroidide kasutamise lõpetamist jätkatakse ravi Abiraterone G.L. Pharma'ga, tuleb patsiente jälgida mineralokortikoidide liiast tingitud sümptomite suhtes (vt teave eespool).

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

Luutihedus

Metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga meestel võib väheneda luutihedus. Abiraterone G.L. Pharma kasutamine koos glükokortikoididega võib seda toimet tugevdada.

Ketokonasooli eelnev kasutamine

Ravivastus võib olla nõrgem patsientidel, kelle eesnäärmevähki on eelnevalt ravitud ketokonasooliga.

Hüperglükeemia

Glükokortikoidide manustamine võib suurendada hüperglükeemiat, mistõttu tuleb suhkurtõvega patsientidel sageli mõõta vere suhkrusisaldust.

Hüpoglükeemia

Teatatud on hüpoglükeemia juhtudest, kui Abiraterone G.L. Pharma't ja prednisooni või prednisolooni manustati koos pioglitasoniga või repagliniidiga eelneva suhkurtõvega patsientidele (vt lõik 4.5), mistõttu tuleb suhkurtõvega patsientidel jälgida vere suhkrusisaldust.

Kasutamine koos keemiaraviga

Abiraterone G.L. Pharma ohutus ja efektiivsus samaaegsel kasutamisel koos tsütotoksilise keemiaraviga ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Võimalikud riskid

Metastaatilise eesnäärmevähiga meestel, k.a Abiraterone G.L. Pharma'ga ravitavatel, võivad tekkida aneemia ja seksuaaltalitluse häired.

Toime skeletilihastele

Abiraterone G.L. Pharma'ga ravitud patsientidel on teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi juhtudest. Enamik juhtudest tekkis esimesel 6 ravikuul ja möödus ravi lõpetamisel Abiraterone G.L. Pharma'ga.

Vajalik on ettevaatus patsientide puhul, kellele samal ajal manustatakse müopaatia või rabdomüolüüsi tekkega teadaolevalt seotud ravimeid.

Koostoimed teiste ravimitega

Abiraterooni süsteemse saadavuse vähenemise riski tõttu tuleb ravi ajal vältida CYP3A4 tugevaid indutseerijaid, v.a juhul, kui ravialternatiivi ei ole (vt lõik 4.5).

Abiraterooni ja prednisooni või prednisolooni ning Ra-223 koosmanustamine

Abiraterooni ja prednisooni või prednisolooni ning Ra-223 koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest kliinilistes uuringutes on täheldatud luumurdude riski suurenemist ja kalduvust suuremale suremusele asümptomaatilistel või kergete sümptomitega eesnäärmevähiga patsientidel.

Järgnevat ravi Ra-223-ga ei soovitata alustada vähemalt 5 päeva pärast Abiraterone G.L. Pharma ja prednisooni või prednisolooni viimast manustamist.

Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi täieliku puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit manustada.

Ravim sisaldab 24 mg naatriumi kahest 500 mg õhukese polümeerikattega tablettist koosneva ööpäevase annuse kohta, mis on võrdne 1% Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toidu mõju abirateroonatsetaadile

Manustamine koos toiduga suurendab märkimisväärselt abirateroonatsetaadi imendumist. Ravimi tõhusust ja ohutust manustamisel koos toiduga ei ole kindaks tehtud, mistõttu seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed teiste ravimitega

Teiste ravimite võimalik mõju abiraterooni süsteemsele saadavusele

Kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus, milles terved vabatahtlikud manustasid eelravi CYP3A4 tugeva indutseerija rifampitsiiniga 600 mg ööpäevas 6 päeva jooksul ja millele järgnes abirateroonatsetaadi 1000 mg üksikannusena, vähenes abiraterooni keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{∞}) vereplasmas 55%.

Ravi ajal tuleb vältida CYP3A4 tugevate indutseerijate (nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal, naistepuna ehk *Hypericum perforatum*) manustamist, v.a juhul, kui ei ole teisi ravialternatiive.

Teises kliinilises farmakokineetilise koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooli koosmanustamisel kliiniliselt olulist toimet abiraterooni farmakokineetikale.

Võimalik mõju teiste ravimite süsteemsele saadavusele

Abirateroon on maksas ravimeid metaboliseerivate ensüümide CYP2D6 ja CYP2C8 inhibiitor. Uuringus, kus hinnati abirateroonatsetaadi (koos prednisooniga) toimet ensüümi CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani ühekordsele annusele, suurenes dekstrometorfaani süsteemne saadavus (AUC) ligikaudu 2,9 korda. Dekstrometorfaani aktiivse metaboliidi dekstrorfaani AUC_{24} suurenes ligikaudu 33%.

Ettevaatlik tuleb olla manustamisel koos ravimitega, mida aktiveeritakse või metaboliseeritakse ensüümi CYP2D6 vahendusel, eelkõige kitsa terapeutilise indeksiga ravimitega. Kaaluda tuleb kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite annuse vähendamist. CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvad ravimid on muuhulgas metoprolol, propranolol, desipramiin,

venlafaksiin, haloperidool, risperidoon, propafenoon, flekainiid, kodeiin, oksükodoon ja tramadool (viimased kolm ravimit vajavad ensüümi CYP2D6 aktiivsete analgeetiliste metaboliitide moodustamiseks).

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

Patsiente tuleb samaaegsel manustamisel jälgida kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C8 substraadiga seotud mürgistusnähtude suhtes. CYP2D8 vahendusel metaboliseeruvad ravimid on muuhulgas näiteks pioglitason ja repagliniid (vt lõik 4.4).

In vitro on näidatud, et peamised metaboliidid abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat inhibeerivad hepaatilise transporteri OATP1B1 kasutuselevõttu ja selle tulemusena võib OATP1B1 vahendusel elimineeritavate ravimite kontsentratsioon suurened. Kliinilised andmed transporteril põhineva koostoime kinnitamiseks puuduvad.

Manustamine koos QT-intervalli pikendavate ravimitega

Androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, seetõttu tuleb olla ettevaatlik Abiraterone G.L.Pharma't manustamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või võivad põhjustada pöörduvate tippude tahhükardiat (*torsades de pointes*), nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, mofifloksatsiin, antipsühhootikumid jne.

Manustamine koos spironolaktooniga

Spironolaktoon seondub androgeeni retseptoriga ja võib suurendada prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust. Manustamine koos Abiraterone G.L.Pharma'ga ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Puuduvad andmed Abiraterone G.L. Pharma kasutamise kohta raseduse ajal ja rasestumisvõimelised naised ei tohi seda ravimit kasutada.

Meeste ja naiste kontratseptsioon

Ei ole teada, kas abiraterooni või selle metaboliite on spermas. Kui patsient on seksuaalvahekorras raseda naisega, peab ta kasutama kondoomi. Kui patsient on seksuaalvahekorras rasestumisvõimelise naisega, peab ta kasutama kondoomi koos teise tõhusa rasestumisvastase meetodiga. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Rasedus

Abiraterone G.L. Pharma ei ole naistele manustamiseks ja on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Abiraterone G.L. Pharma ei ole mõeldud naiste raviks.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Abiraterone G.L. Pharma ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Abiraterone G.L. Pharma III faasi uuringute koondandmete kõrvaltoimete analüüsist selgus, et $\geq 10\%$ patsientidest täheldatud kõrvaltoimed olid perifeerne turse, hüpokaleemia, hüpertensioon, kuseteede infektsioon ningalaniini aminotransferaasi aktiivsuse ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Teised olulised kõrvaltoimed on muuhulgas südame häired, hepatotoksilisus, luumurrud ja allergiline alveoliit.

Abiraterone G.L. Pharma võib oma toimemehhanismi farmakodünaamika tõttu põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. III faasi uuringutes täheldati eeldatavaid mineralokortikoidseid kõrvaltoimeid sagedamini patsientidel, keda raviti abirateroonatsetaadiga, võrreldes patsientidega, kes said platseebot: vastavalt hüpokaleemia 18% vs 8%, hüpertensioon 22% vs 16% ja vedelikupeetus (perifeerne turse) 23% vs 17%. Patsientidel, keda raviti abirateroonatsetaadiga, ja patsientidel, kes said platseebot, täheldati kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumite klassifikatsiooni (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE; versioon 4.0) järgi 3. ja 4. astme hüpokaleemiat vastavalt 6% vs 1%, 3. ja 4. astme hüpertensiooni vastavalt 7% vs 5% ning 3. ja 4. astme vedelikupeetust (perifeerseid turseid) vastavalt 1% vs 1%. Mineralokortikoidseid toimeid sai üldiselt edukalt ravida. Kortikosteroidide samaaegne manustamine vähendab nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Uuringutes patsientidel, kellel oli metastaatiline kaugelearenenud eesnäärmevähk ja kes manustasid LHRH analoogi või kellel oli eelnevalt tehtud orhidektoomia, manustati Abiraterone G.L. Pharma't annuses 1000 mg ööpäevas koos väikeses annuses prednisooniga või prednisolooniga (sõltuvalt näidustusest kas 5 või 10 mg ööpäevas).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduse alusel. Esinemissageduse kategooria on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage: kuseteede infektsioon sage: sepsis
Immuunsüsteemi häired	teadmata: anafülaktiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	aeg-ajalt: neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage: hüpokaleemia sage: hüpertriglütserideemia
Südame häired	sage: südamepuudulikkus*, stenokardia, kodade fibrillatsioon, tahhükardia aeg-ajalt: muud arütmiaid teadmata: müokardiinfarkt, QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	väga sage: hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	harv: allergiline alveoliit ^a
Seedetrakti häired	väga sage: kõhulahtisus sage: düspepsia

Maksa ja sapiteede häired	väga sage:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^b harv: fulminantne hepatiit, äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe häired	sage: lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	aeg-ajalt: müopaatia, rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	sage: hematuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage: perifeerne turse
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	sage: luumurrud**

* Südamepuudulikkus sisaldab ka südame paispuudulikkust, vasaku vatsakese funktsioonihäiret ja väljutusmahu langust

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

^a Spontaansed teated turuletulekujärgsest kogemusest

^b Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine hõlmab ALAT suurenemist, ASAT suurenemist ja maksatalitluse kõrvalekaldeid.

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

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus oli kõrgem nendes patsientide alarühmades, kus ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 2, samuti eakatel patsientidel (≥ 75-aastastel).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Kolmesse III faasi uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli ravimata hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või NYHA III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtus < 50%. Kõik patsiendid, kes uuringutesse kaasati (nii ravirühma kui ka platseebot saanud patsiendid), said samaaegselt antiandrogeenset deprivatsioonravi, valdavalt koos LHRH analoogidega, mida on seostatud suhkurtõve, müokardiinfarkti, ajuinsuldi ja südame äkksurmaga. Kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete sagedus III faasi uuringutes oli abirateroonatsetaati manustanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega järgmine: atriaalne fibrillatsioon 2,6% vs 2,0%, tahhükardia 1,9% vs 1,0%, stenokardia 1,7% vs 0,8%, südamepuudulikkus 0,7% vs 0,2% ja arütmia 0,7% vs 0,5%.

Hepatotoksilisus

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel on täheldatud hepatotoksilisust koos ALAT, ASAT aktiivsuse suurenemise ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisega. III faasi kliiniliste uuringute lõikes täheldati 3. ja 4. astme hepatotoksilisust (nt ALAT või ASAT suurenemine > 5 korda üle normi ülemise piiri või bilirubiini sisalduse suurenemine > 1,5 korda üle normi ülemise piiri) ligikaudu 6% patsientidest, kes manustasid abirateroonatsetaati ja tavaliselt tekkis see esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Uuringus 3011 täheldati 3. või 4. astme hepatotoksilisust 8,4% abirateroonatsetaadiga

ravitud patsientidest. Kümme abirateroonatsetaadiga ravitud patsienti katkestasid ravi hepatotoksilisuse tõttu: neist kahel oli 2. astme hepatotoksilisus, kuuel 3. astme hepatotoksilisus ja kahel 4. astme hepatotoksilisus. Uuringus 3011 ei surnud hepatotoksilisuse tagajärjel ükski patsient. III faasi kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle ALAT või ASAT olid juba algselt kõrged, suurem tõenäosus väärtuste suurenemiseks maksatalitluse laboratoorsetes uuringutes. Kui täheldati ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemist > 5-korda üle normi ülemise piiri või bilirubiini sisalduse suurenemist > 3-korda üle normi ülemise piiri, katkestati või lõpetati abirateroonatsetaadi kasutamine. Kahel juhul ilmnas maksatalitluse laboratoorsete uuringute tulemustes märkimisväärne suurenemine (vt lõik 4.4). Neil kahel patsiendil, kelle maksatalitluse laboratoorsete uuringute algväärtused olid normis, tekkis ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine enam kui 15...40 korda üle normi ülemise piiri ja bilirubiini sisalduse suurenemine enam kui 2...6 korda üle normi ülemise piiri. Ravi lõpetamisel normaliseerusid mõlema patsiendi maksatalitluse laboratoorsete uuringute tulemused ja ühel patsiendil alustati ravi uuesti ilma näitajate suurenemise kordumiseta. Uuringus 302 täheldati 3. või 4. astme ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemist abirateroonatsetaadiga ravitud 35 (6,5%) patsiendil. Aminotransferaaside tõus lahenes kõigil patsientidel, välja arvatud kolmel (2 uute maksa hulgimetastaasidega ja 1 ASAT aktiivsuse suurenemisega ligikaudu 3 nädalat pärast abirateroonatsetaadi viimast annust). III faasi kliinilistes uuringutes teatati ravi katkestamisest ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemise või maksatalitluse kõrvalekallete tõttu 1,1% abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest ning 0,6% platseebot saanud patsientidest. Surmajuhtudest hepatotoksiliste sündmuste tõttu ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes vähendati hepatotoksilisuse riski, jättes kaasamata patsiendid, kellel oli uuringu alguses hepatiit või olulised kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsete uuringute tulemustes. Uuringusse 3011 ei kaasatud patsiente, kelle ALAT ja ASAT lähteväärtused olid > 2,5 korda üle normi ülemise piiri, bilirubiin > 1,5 korda üle normi ülemise piiri ja patsiendid, kellel oli aktiivne või väljendunud sümptomitega viirushepatiit või krooniline maksahaigus, astsiit või mõni maksatalitluse häirest tingitud sekundaarne veritsushäire. Uuringusse 301 ei kaasatud patsiente, kellel maksametastaaside puudumisel ALAT ja ASAT lähteväärtused olid \geq 2,5 korda üle normi ülemise piiri ning maksa metastaaside olemasolul > 5 korda üle normi ülemise piiri. Uuringusse 302 ei kaasatud maksa metastaasidega patsiente neid, kelle ALAT ja ASAT lähteväärtused olid \geq 2,5 korda üle normi ülemise piiri. Kliinilistes uuringutes osalenud patsientide maksatalitluse laboratoorsete uuringute tulemuste hälvetega tegeldi aktiivselt: ravi katkestati ja lubati alustada alles pärast seda, kui patsiendi maksatalitluse uuringute tulemused olid jõudnud uuesti lähteväärtuseni (vt lõik 4.2). Patsiente, kelle ALAT või ASAT aktiivsus suurenes > 20 korda üle normi ülemise piiri, uuesti ei ravitud. Ravi taasalustamise ohutus sellistel patsientidel ei ole teada. Hepatotoksilisuse mehhanism ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Abiraterone G.L. Pharma üleannustamise kogemused inimesel on piiratud.

Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb ravimi manustamine katkestada ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid, k.a jälgimist arütmiate, hüpokaleemia ning vedelikupeetuse nähtude ja sümptomite suhtes. Lisaks tuleb hinnata maksatalitlust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, teised hormoonide antagonistid ja sarnased ained, ATC-kood: L02BX03.

Toimemehhanism

Abirateroonatsetaat (Abiraterone G.L.Pharma) muudetakse *in vivo* abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor. Abirateroon inhibeerib selektiivselt ensüümi 17 α -hüdroksülaas/C17,20-lüaas (CYP17). See ensüüm on avaldunud ja seda vajatakse androgeenide biosünteesiks munandite, neerupealise ja eesnäärme kasvajakudedes. CYP17 katalüüsib pregnenolooni ja progesterooni muutmist testosterooni prekursoriteks – vastavalt dehüdroepiandrosterooniks (DHEA) ja androstenediooniks 17 α -hüdroksülatsiooni ja C17,20 sideme lõhustamise teel. CYP17 inhibeerimine põhjustab ka mineralokortikoidide suurenenud tootmist neerupealistes (vt lõik 4.4).

Androgeenide suhtes tundlik eesnäärme kartsinoom reageerib ravile, mis vähendab androgeenide sisaldust. Androgeen-deprivatsioonravid, nagu ravi LHRH analoogidega või orhidektoomia, vähendavad androgeenide tootmist munandites, kuid ei mõjuta androgeenide tootmist neerupealistes või kasvajas. Abiraterone G.L.Pharma manustamine koos LHRH analoogidega või orhidektoomiaga vähendab testosteroonisisaldust vereseerumis tuvastamatule tasemele (tavapäraste analüüsides kasutamisel).

Farmakodünaamilised toimed

Abiraterone G.L. Pharma vähendab testosterooni ja teiste androgeenide sisaldust vereseerumis rohkem kui saavutatakse ainult LHRH analoogide kasutamisel või orhidektoomia rakendamisel. See on tingitud androgeenide biosünteesiks vajaliku ensüümi CYP17 selektiivsest inhibeerimisest. Eesnäärmevähiga patsientidel on biomarkeriks PSA. III faasi kliinilises uuringus patsientidel, kellel eelnev keemiaravi taksaanidega ebaõnnestus, vähenes PSA tase vähemalt 50% võrra 38% patsientidest, keda raviti abirateroonatsetaadiga, võrreldes 10% platseebot saanud patsientidest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tõhusust hinnati kolmes juhuslikustatud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus (uuringud 3011, 302 ja 301) mHSPC ja mCRPC patsientidel. Uuringusse 3011 kaasati patsiendid, kellel oli esmakordselt diagnoositud (viimase 3 kuu jooksul enne juhuslikustamist) mHSPC ning kellel olid prognostilised kõrge riski tegurid. Kõrge riski prognoos defineeriti kui vähemalt 2 riskitegurit järgmisest kolmest: (1) Gleasoni skoor ≥ 8 ; (2) 3 või rohkem kollet luuskaneeringul; (3) mõõdetava vistseraalse metastaas (välja arvatud lümfisõlmede haigus). Toimeaine rühmas manustati abirateroonatsetaati annus 1000 mg ööpäevas koos väikese annuse prednisooniga (5 mg üks kord ööpäevas) lisaks ADT-le (LHRH agonist või orhidektoomia), mis oli standardravi. Kontrollrühma patsiendid said ADT ja platseebot nii abirateroonatsetaadi kui ka prednisooni asemel. Uuringusse 302 kaasati dotsetakseeliga ravimata patsiendid, samas kui uuringusse 301 kaasati varem dotsetakseeliga ravitud patsiendid. Patsiendid manustasid LHRH analooge või neil olid teostatud orhidektoomia. Aktiivse ravi rühmas manustati abirateroonatsetaati annuses 1000 mg ööpäevas koos väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas. Kontrollrühma patsiendid said platseebot koos väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas.

Muutused PSA kontsentratsioonis seerumis ei ennusta alati kliiniliselt kasulikku toimet. Seetõttu soovitati kõigis uuringutes patsientidele uuringuravimit manustada kuni ravi katkestamise kriteeriumide täitmiseni, mis on kõigi uuringute jaoks toodud allpool.

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

Uuring 3011 (esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga mHSPC patsiendid)

Uuringus 3011 (n = 1199) oli kaasatud patsientide vanuse mediaan 67 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide etniline kuuluvus oli järgmine: kaukaaslased 832 (69,4%), aasialased 246 (20,5%), mustanahalised või afroameeriklased 25 (2,1%), muud 80 (6,7%), teadmata/ei ole teatatud 13 (1,1%) ning ameerika indiaanlased või alaska päritolu 3 (0,3%). 97% patsientidest oli ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Uuringusse ei kaasatud teadaolevate aju metastaasidega, ravimata hüpertensiooniga, olulise südamehaigusega või NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsiente. Patsiendid, keda oli eelnevalt ravitud medikamentooselt, kiiritusraviga või kirurgiliselt metastaatilise eesnäärmevähi tõttu, välistati uuringust; erandiks olid patsiendid kuni 3 kuud pärast ADT või 1 palliatiivse kiiritusravi seansi või kirurgilist operatsiooni metastaatilise haiguse sümptomite ravimiseks. Põhilised efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Ravielse valuskoori mediaan, mõõdetuna valu lühiküsimustiku abil (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*), oli nii ravirühmas kui ka platseeborühmas 2,0. Lisaks peamistele kaastulemusnäitajatele hinnati ravist saadavat kasu ka ajana, mis kulus skeletisüsteemiga seotud sündmuseni (*skeletal-related event*, SRE), eesnäärmevähi järgmise ravini, keemiaravi alustamiseni, valu progressioonini ning PSA progressioonini. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, nõusoleku tagasivõtmiseni, mittevastuvõetava toksilisuse ilmnemiseni või surmani.

Radiograafiline progressioonivaba elulemus defineeriti kui aeg juhuslikustamisest kuni radiograafilise progressioonini või surmani mis tahes põhjusel. Radiograafiliseks progressiooniks loeti progressioon luuskaneeringul (modifitseeritud PCWG2 järgi) või pehmete kudede kahjustuste progressioon KT või MRT uuringul (RECIST 1.1 alusel; *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 2 ja joonis 1).

Tabel 2. Radiograafiline progressioonivaba elulemus - stratifitseeritud analüüs; ravikavatsuslik populatsioon (uuring PCR3011)

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

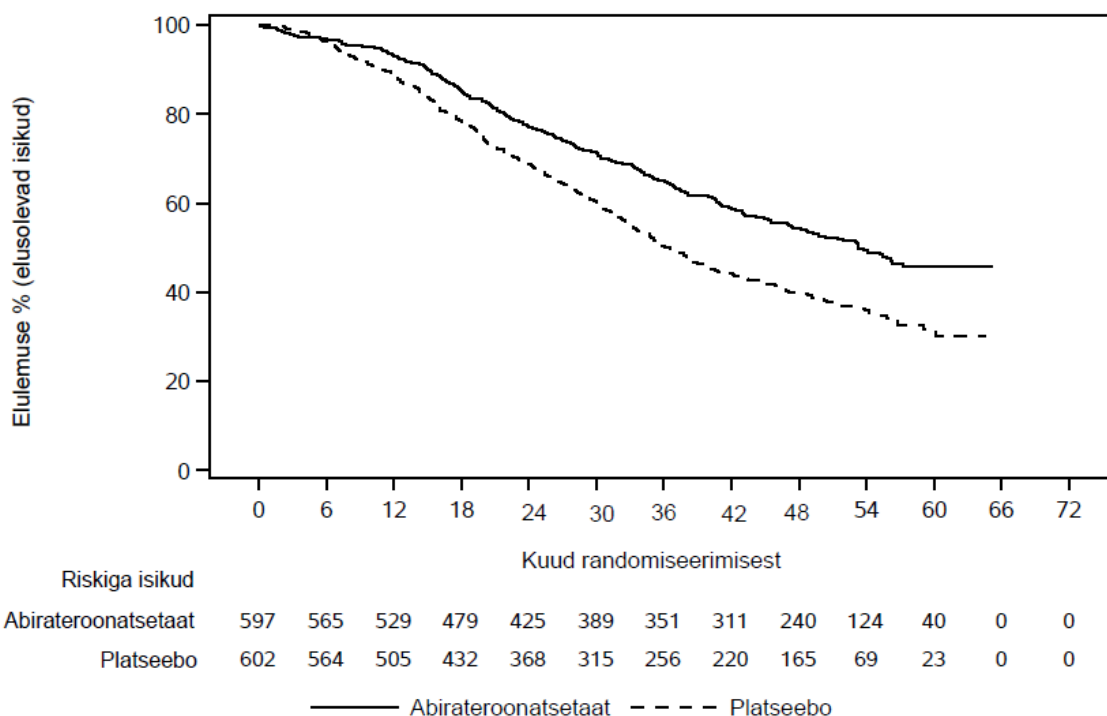
Märkus: + = tsenseeritud vaatlus, NE = ei ole hinnatav. rPFS sündmuse definitsioon hõlmab radiograafilist progressiooni ja surma. AA-P = abirateroonatsetaati ja prednisooni manustanud isikud.

^a p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna ECOG sooritusvõime skoori (0/1 või 2) ja vistseraalse kahjustuse (olemasolu või puudumine) alusel.

^b Riskitiheduste suhe saadakse proportsionaalsest riskimudelist. Riskitiheduste suhe < 1 on AA-P kasuks.

Joonis 1. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri diagramm; ravikavatsuslik populatsioon (uuring PCR3011)

Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri diagramm; ravikavatsuslik populatsioon uuringu PCR3011 analüüsis



Alarühma analüüsidest leiti püsivalt paremus abirateroonatsetaadi kasuks. AA-P ravitoime rPFS ja OS suhtes kõigis eelnevalt määratletud alarühmades oli läbivalt soodne ja ühtlane kogu uuringupopulatsioonis, välja arvatud ECOG skooriga 2 alarühmas, kus suundumust kasulikule toimele ei täheldatud, kuid valimi väike suurus (n=40) ei võimalda teha mingeid olulisi järeldusi.

Lisaks täheldatud üldise elulemuse ja rPFS paranemisele tõendati abirateroonatsetaadi kasulikkus võrreldes platseeboga kõigi prospektiivselt määratletud teiseste tulemusnäitajate puhul.

Uuring 302 (keemiaravita patsiendid)

Uuringusse kaasati keemiaravi varem mittesaanud patsiendid, kes olid asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ja kellele keemiaravi ei olnud veel kliiniliselt näidustatud. Kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory-Short Form*) järgi viimase 24 tunni jooksul mõõdetud tugevaima valu skoor 0...1 loeti asümptomaatiliseks ja skoor 2...3 loeti kergelt sümptomaatiliseks.

Uuringus 302 (n = 1088) oli abirateroonatsetaadi ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide vanuse mediaan 71 aastat ning platseebo ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientidel 70 aastat. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide entiline kuuluvus oli järgmine: kaukaaslased 520 (95,4%), mustanahalised 15 (2,8%), aasialased 4 (0,7%) ja muud 6 (1,1%). Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) järgi oli sooritusstaatus 76% patsientidest 0 ja 24% patsientidest 1 mõlemas ravirühmas. Viiekümnel protsendil patsientidest olid ainult luumetastaasid, lisaks oli 31% patsientidest luude ja pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid ja 19% patsientidest ainult pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid. Vistseraalsete metastaasidega patsiente uuringusse ei kaasatud. Efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Kaastulemusnäitajate kõrval kasutati ravi kasulikkuse hindamiseks ka aega kuni opiaatide kasutamiseni vähi põhjustatud valu tõttu, aega kuni tsütotoksilise keemiaravi alustamiseni, aega kuni ECOG staatus halvenemiseni 1 punkti võrra ja aega kuni PSA progresseerumiseni eesnäärmevähi 2. töörühma (*Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2) kriteeriumide alusel. Uuringuravi

katkestati selge kliinilise progresseerumise korral. Samuti võidi ravi katkestada kinnitatud radioloogilise progresseerumise korral uurija äranägemisel.

Progressioonivaba elulemuse radiograafiliseks hindamiseks (*radiographic progression free survival*, rPFS) kasutati järjestikust kuvamist PCWG2 kriteeriumide (luukahjustuste jaoks) ja modifitseeritud vastuse hindamise kriteeriumide järgi soliidtuumorite korral (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (pehmete kudede kahjustuste jaoks). rPFSi analüüs kasutas tsentraalselt ülevaadatud progressiooni radiograafilist hindamist.

Plaanitud rPFSi analüüsis oli 401 sündmust, 150 (28%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest ja 251 (46%) platseebot saanud patsientidest olid radiograafilised tõendid progresseerumise kohta või nad surid. Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 4 ja joonis 3).

Tabel 4. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga koos prednisooni või prednisolooniga ja lisaks LHRH analoogidele või celnevale orhidektoomiale

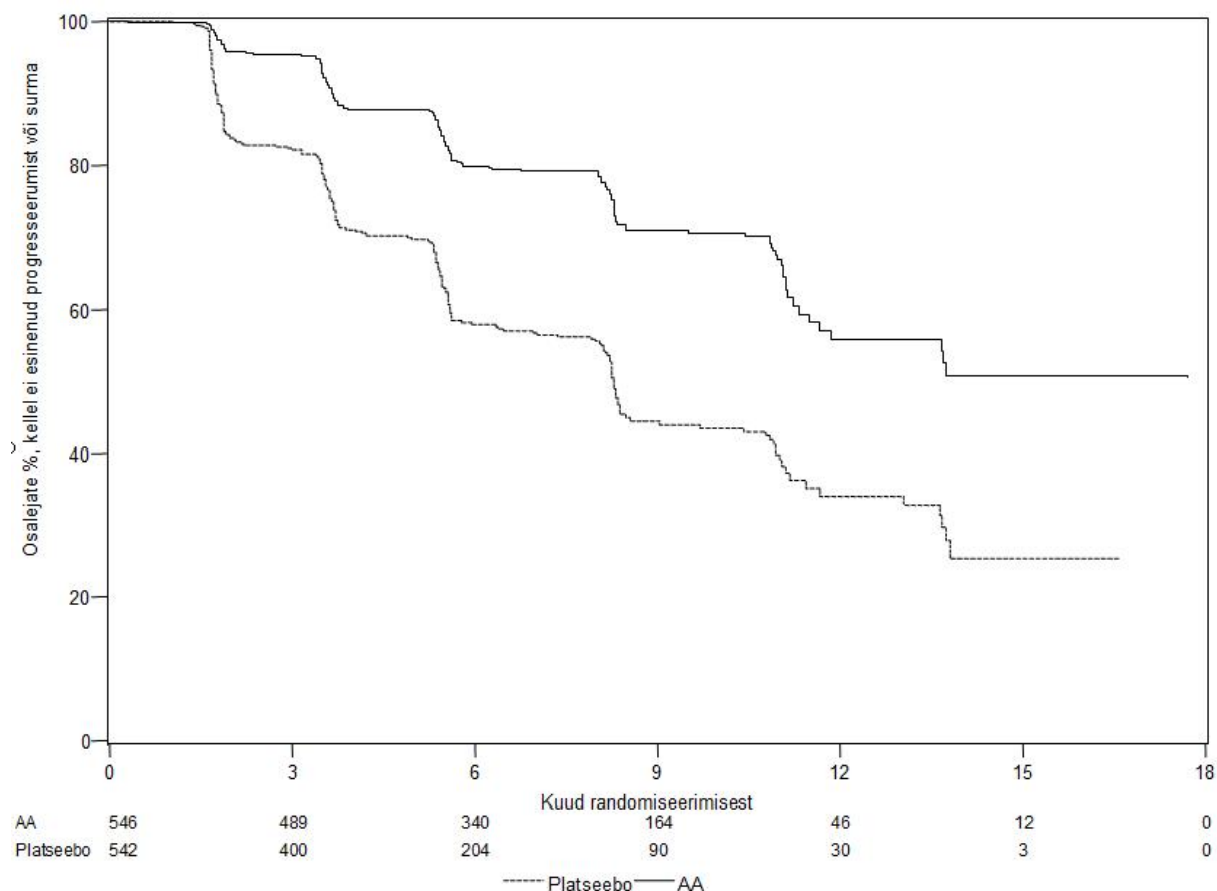
	Abirateroonatsetaat (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS)		
Progresseerumine või surm	150 (28%)	251 (46%)
rPFS-i mediaan kuudes	Ei saavutatud	8,3
(95% CI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-väärtus*		< 0,0001
Riskitiheduste suhe**(95% CI)		0,425 (0,347; 0,522)

NE = ei ole hinnatud

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

** Riskitiheduste suhe < 1 on abirateroonatsetaadi kasuks.

Joonis 3. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga koos prednisooni või prednisolooniga lisaks LHRH analoogidele või eelnevale orhidektoomiale



AA = abirateroonatsetaat

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

Kuuesaja seitsmel (607) osalejal tekkis radiograafiline progresseerumine või nad surid: 271 (50%) abirateroonatsetaadirühmas ja 336 (62%) platseeborühmas. Ravi abirateroonatsetaadiga vähendas radiograafilise progresseerumise või surma riski 47% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,530; 95% CI: 0,451; 0,623; $p < 0,0001$). rPFS-i mediaan oli 16,5 kuud abirateroonatsetaadirühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

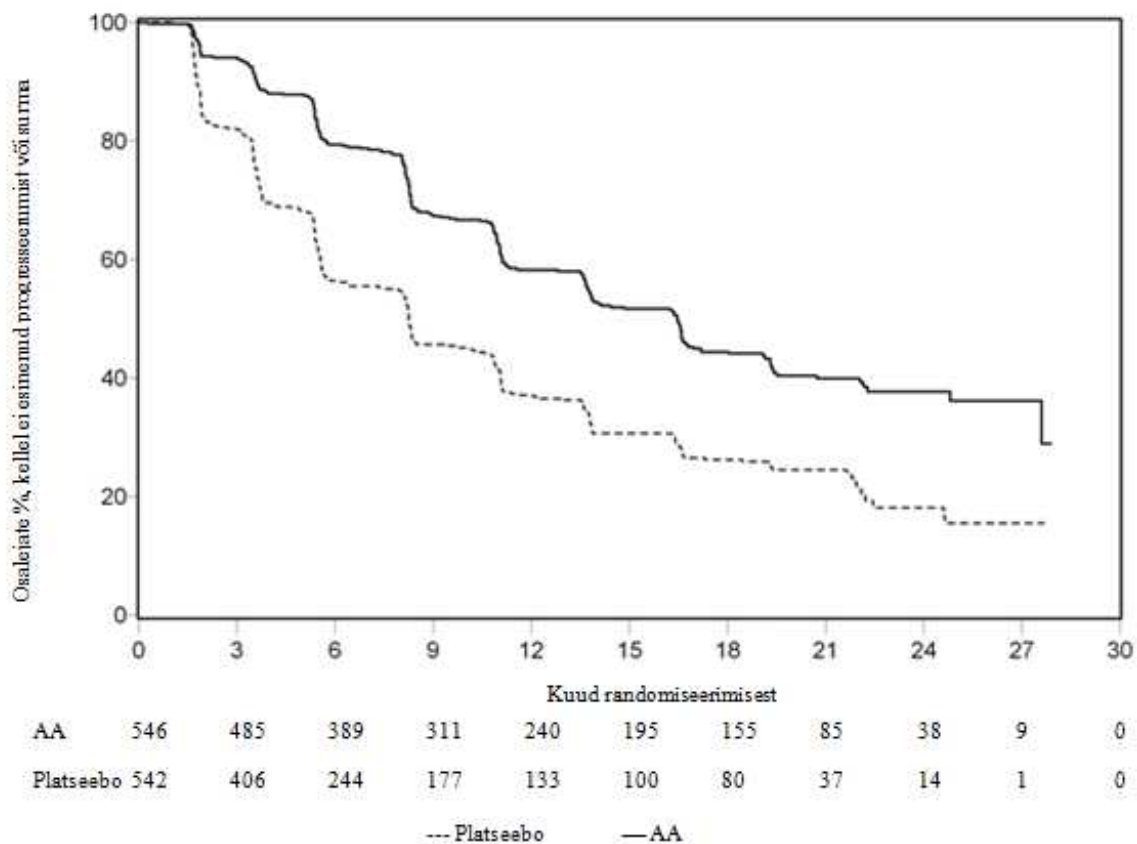
Tabel 5. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga koos prednisooni või prednisolooniga lisaks LHRH analoogidele või eelnevale orhidektoomiale (üldise elulemuse uurija ülevaade teisel vaheanalüüsil)

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

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

** Riskitiheduste suhe < 1 on abirateroonatsetaadi kasuks.

Joonis 4. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadi või platseeboga koos prednisooni või prednisolooniga lisaks LHRH analoogidele või eelnevale orhidektoomiale (üldise elulemuse uurija ülevaade teisel vaheanalüüsil)



AA = abirateroonatsetaat

Üldise elulemuse plaanitud vaheanalüüs viidi läbi pärast 333 surmajuhtu. Uuring viidi läbi mitte-pimemeetodil, võttes aluseks täheldatud kliinilise kasulikkuse ulatuse. Platseeborühma patsientidele pakuti võimalust saada ravi abirateroonatsetaadiga. Üldine elulemus oli abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel pikem kui platseeborühma patsientidel koos surma riski vähenemisega 25% (riskitiheduste suhe = 0,752; 95% CI: 0,606...0,934; p = 0,0097), kuid üldise elulemuse tulemused ei olnud lõplikud ja vahetulemused ei vastanud statistilise olulisuse eeldefineeritud piiridele (vt tabel 4). Elulemust jälgiti pärast seda vaheanalüüsi edasi.

Üldise elulemuse kavandatud lõppanalüüs tehti pärast 741 surmajuhtu (järeljälgimise mediaan oli 49 kuud). Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli selleks hetkeks surnud 65% (354 patsienti 546-st) ja platseebot saanud patsientidest 71% (387 patsienti 542-st). Abirateroonatsetaadi rühmas oli statistiliselt oluline paremus üldise elulemuse osas koos surmajuhtude riski vähenemisega 19,4% (riskitiheduste suhe = 0,806, 95% CI: 0,697...0,931); p = 0,0033) ja üldise elulemuse mediaani paranemine 4,4 kuud (abirateroonatsetaat 34,7 kuud, platseebo 30,3 kuud; vt tabel 6 ja joonis 5). Sellist paranemist nähti hoolimata sellest, et 44% patsientidest platseeborühmas raviti järgnevalt abirateroonatsetaadiga.

Tabel 6. Uuring 302: üldine elulemus patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadiga või platseeboga koos prednisooni või prednisolooniga lisaks LHRH analoogidele või eelnevale orhidektoomiale

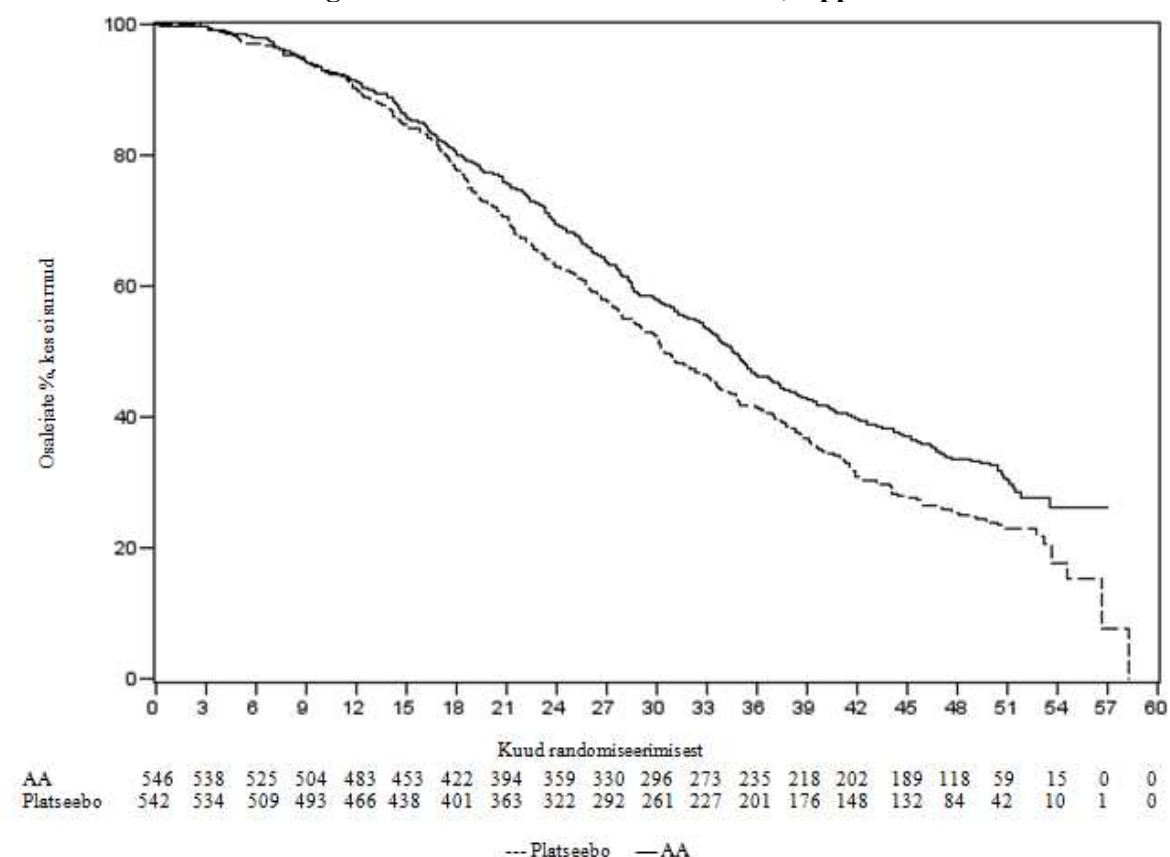
	Abirateroonatsetaat (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Elulemuse vaheanalüüs		
Surmajuhud (%)	147 (27%)	186 (34%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	Ei saavutatud (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-väärtus*	0,0097	
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Elulemuse lõppanalüüs		
Surmajuhud	354 (65%)	387 (71%)
Üldelulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-väärtus*	0,0033	
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ei ole hinnatud

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

** Riskitiheduste suhe < 1 on abirateroonatsetaadi kasuks.

Joonis 5. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas abirateroonatsetaadiga või platseeboga koos prednisooni või prednisolooniga lisaks LHRH analoogidele või eelnevale orhidektoomiale, lõppanalüüs



AA = abirateroonatsetaat

Lisaks täheldatud üldelulemuse ja rPFSi paranemisele näidati ravi kasulikkust abirateroonatsetaadi ja platseebo võrdluses kõigi teiseste tulemusnäitajate osas:

Aeg PSA progresseerumiseni PCWG2 kriteeriumide alusel: mediaanne aeg PSA progresseerumiseni oli 11,1 kuud abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel ja 5,6 kuud platseeboot saanud patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,488; 95% CI: 0,420; 0,568; $p < 0,0001$). Aeg PSA progresseerumiseni oli ligikaudu kaks korda pikem abirateroonatsetaadiga ravimisel (riskitiheduste suhe = 0,488). Kinnitatud PSA vastusega uuritavate osakaal oli suurem abirateroonatsetaadi rühmas kui platseeborühmas (62% vs 24%, $p < 0,0001$). Mõõdetava pehmete kudede haigusega uuritavatel täheldati kasvaja osalist ja täielikku ravivastust abirateroonatsetaadiga ravimisel oluliselt suuremal arvul.

Aeg opiaadi kasutamiseni vähivalu tõttu: mediaanne aeg opiaadi kasutamiseni eesnäärmevähist tingitud valu tõttu lõppanalüüsi ajal oli abirateroonatsetaati manustanud patsientidel 33,4 kuud ja platseeboot saanud patsientidel 23,4 kuud (riskitiheduste suhe = 0,721; 95% CI: 0,614; 0,846; $p < 0,0001$).

Aeg tsütotoksilise keemiaravi alguseni: mediaanne aeg tsütotoksilise keemiaravi alguseni oli 25,2 kuud abirateroonatsetaati manustanud patsientidel ja 16,8 kuud platseeboot saanud patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,580; 95% CI: 0,487; 0,691; $p < 0,0001$).

Aeg ECOG skoori halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra: mediaanne aeg ECOG skoori halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra oli 12,3 kuud abirateroonatsetaati manustanud patsientidel ja 10,9 kuud platseeboot saanud patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,821; 95% CI: 0,714; 0,943; $p = 0,0053$).

Uuringu järgnevalt toodud tulemusnäitajad tõestasid abirateroonatsetaadiga ravimise statistiliselt olulisi eeliseid.

Objektiivne ravivastus: objektiivne ravivastus määratleti mõõdetava haigusega uuritavate osakaaluna, kes saavutasid täieliku või osalise ravivastuse RECIST'i kriteeriumide järgi (sihtkahjustuseks loeti lümfisõlme suuruse lähteväärtust ≥ 2 cm). Uuringu alguses mõõdetava haigusega uuritavatel tekkis objektiivne ravivastus 36% abirateroonatsetaadi rühmas ja 16% platseeborühmas ($p < 0,0001$).

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

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

Uuring 301 (patsiendid, kes olid saanud varem keemiaravi)

Uuringusse 301 kaasati patsiendid, keda oli varem ravitud dotsetakseeliga. Patsientide haiguse progresseerumine dotsetakseeliga ravimisel ei olnud nõutav, sest selle keemiaravi toksilisus võib viia ravi katkestamiseni. Patsiendid jätkasid uuringuraviga kuni PSA progresseerumiseni (kinnitatud suurenemine 25% võrreldes patsientide lähteväärtuse/madalaima tasemega) koos protokollis määratletud radiograafilise progressiooni ja sümptomaatilise või kliinilise progresseerumisega. Sellesse uuringusse ei kaasatud eesnäärmevähi raviks varem ketokonasooli manustanud patsiente. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Uuringusse kaasatud patsientide oli vanuse mediaan 69 aastat (vahemikus 39...95). Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide etniline kuuluvus oli järgmine: 737 (93,2%) kaukaaslased, 28 (3,6%) mustanahalised, 11 (1,7%) aasialased ja 14 (1,6%) muud. Üheteistkümnel protsendil uuringusse kaasatud patsientidest oli ECOG sooritusvõime skoor 2; 70% uuritavatest olid radiograafilised tõendid haiguse progresseerumisest koos PSA taseme progresseerumisega või ilma; 70% oli juba saanud tsütotoksilist keemiaravi ühel korral ja 30% kahel korral. Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli 11% maksametastaasidega.

Plaanitud analüüs viidi läbi pärast 552 surmajuhtumit, abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest oli surnud 42% (333 patsienti 797-st) võrreldes 55% (219 patsienti 398-st) platseebot saanud patsientidega. Abirateroonatsetaatiga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist mediaanset üldise elulemuse paranemist (vt tabel 7).

Tabel 7. Üldine elulemus patsientide hulgas, kes manustasid abirateroonatsetaati või platseebot koos prednisooni või prednisolooniga lisaks LHRH analoogidele või eelnevale orhidektoomiale

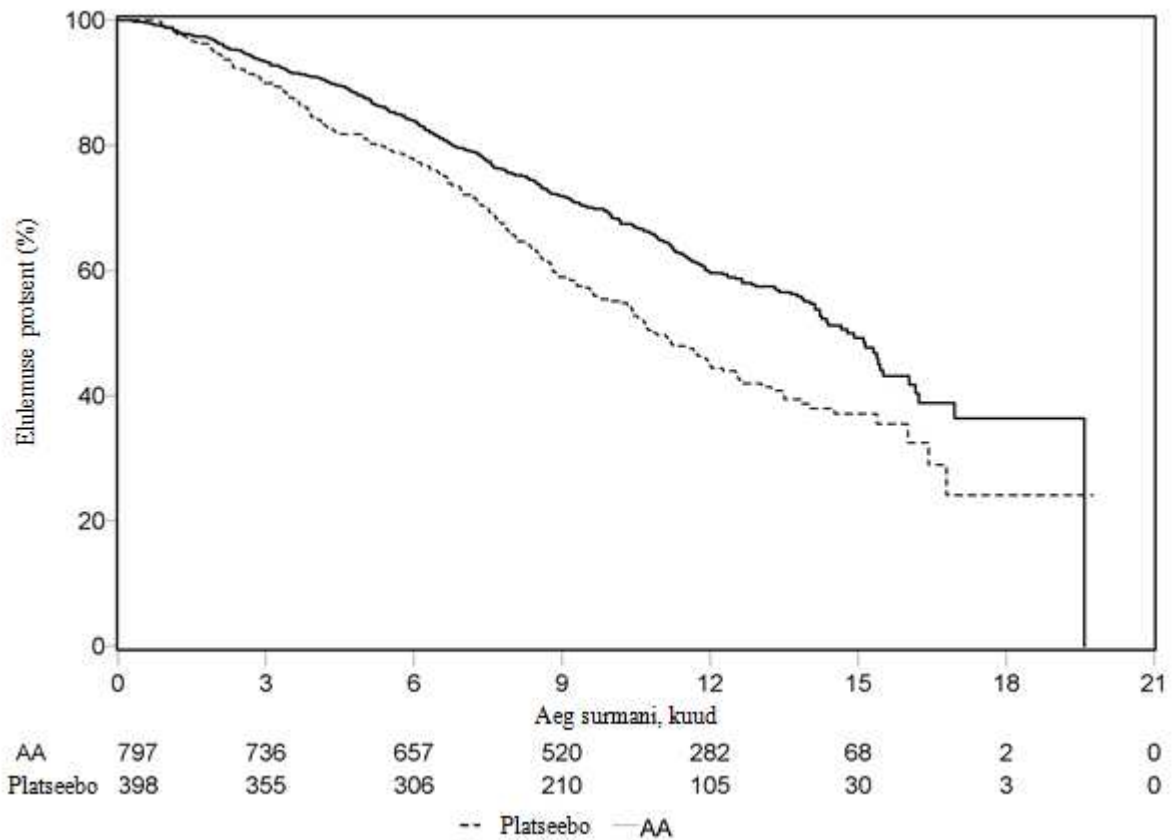
	Abirateroonatsetaat (N = 797)	Platseebo (N = 398)
Esmane elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	333 (42%)	219 (55%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-väärtus ^a	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uuendatud elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	501 (63%)	274 (69%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-väärtus on tuletatud ECOG sooritusvõime skoori (0–1 vs 2), valu skoori (puudub vs. olemas), eelnevalt saadud keemiaravikuuride arvu (1 vs. 2) ja haiguse progresseerumise (ainult PSA vs radiograafilise progresseerumine) alusel stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

^b Riskitiheduste suhe on tuletatud stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 on abirateroonatsetaadi kasuks.

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

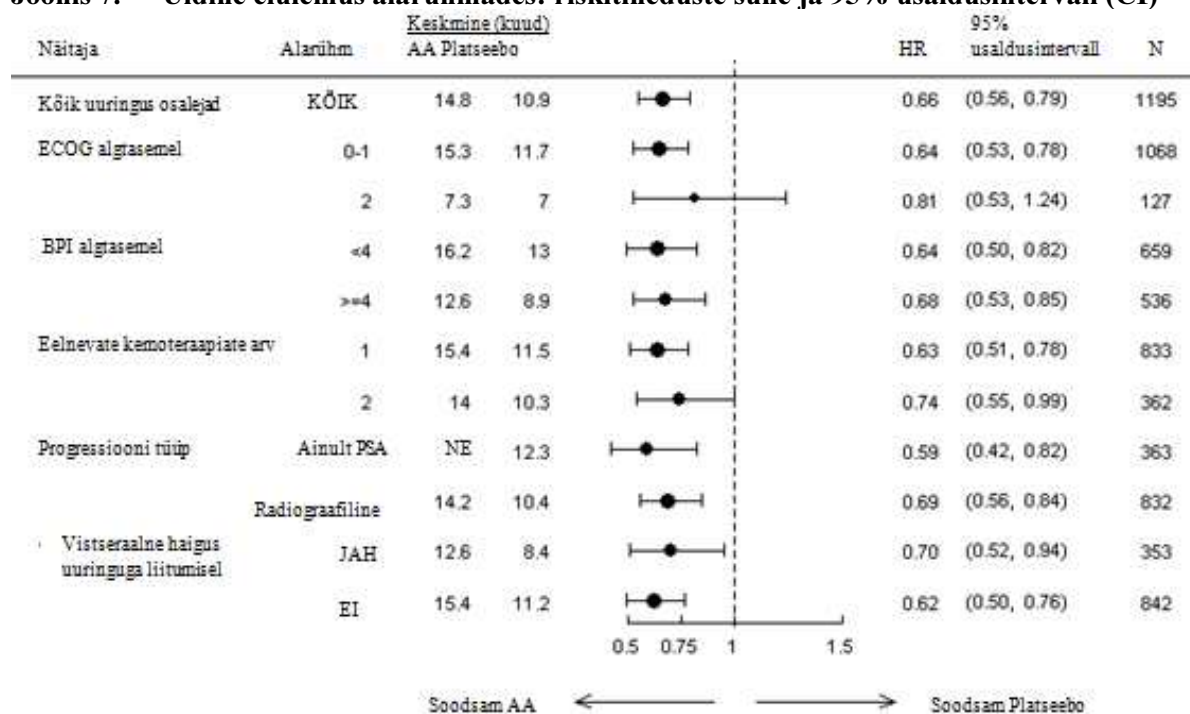
Joonis 6. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientide hulgas, kes manustasid abirateroonatsetaati või platseebot koos prednisooni või prednisolooniga lisaks LHRH analoogidele või eelnevale orhidektoomiale



AA = Abirateroonatsetaat

Alarühma elulemuse analüüsid näitasid püsivat kasu elulemusele ravimisel abirateroonatsetaadiga (vt joonis 7).

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



AA = abirateroonatsetaat; BPI = valu kinnitatud mõõteskaala (*Brief Pain Inventory*); ECOG = ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor; HR = riskitiheduste suhe (*hazard ratio*); NE = ei ole võimalik hinnata (*not evaluable*)

Lisaks täheldatud üldise elulemuse paranemisele oli abirateroonatsetaat parem ka uuringu kõigi teiste tulemusnäitajate osas. Need erinevused olid statistiliselt olulised pärast kohandamist mitmete testidele, nagu allpool toodud.

Abirateroonatsetaati manustanud patsientidel oli märkimisväärselt suurem üldise PSA vastuse määr (defineeritud kui $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes lähteväärtusega) võrreldes platseebot saanud patsientidega: 38% vs 10%, $p < 0,0001$.

Mediaanne aeg PSA taseme progresseerumiseni oli abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel 10,2 kuud ja platseebot saanud patsientidel 6,6 kuud (riskitiheduste suhe = 0,580; 95% CI: 0,462; 0,728; $p < 0,0001$).

Mediaanne radiograafiline progressioonivaba elulemus oli abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel 5,6 kuud ja platseebot saanud patsientidel 3,6 kuud patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,673; 95% CI: 0,585; 0,776; $p < 0,0001$).

Valu

Leevenenud valuga patsientide osakaal oli statistiliselt oluliselt suurem abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas võrreldes platseeborühmaga (44% vs 27%, $p = 0,0002$). Leevenenud valuga uuritavaks loeti patsient, kellel tekkis valu kindlaksmääratud mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF)) kõige tugevama valu intensiivsuse skoori vähenemine vähemalt 30% võrreldes lähteväärtusega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamiseskoori suurenemiseta, mida jälgiti kahel 4-nädalase intervalliga järjestikusel hindamisel. Valu leevenemise suhtes analüüsiti ainult patsiente, kelle valu skoori lähteväärtus oli ≥ 4 ja kellel oli valu skoori mõõdetud vähemalt ühel korral pärast lähteväärtuse määramist ($N = 512$).

Abirateroonatsetaadiga ravitud uuritavate hulgas oli valu progresseerumisega patsientide osakaal väiksem võrreldes platseeborühmaga 6 kuu (22% vs 28%), 12 kuu (30% vs 38%) ja 18 kuu (35% vs 46%) pärast. Valu progresseerumist määratleti kui BPI-SF-i kõige tugevama valu intensiivsuse skoori $\geq 30\%$ suurenemist võrreldes lähteväärtusega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite manustamise skoori vähenemiseta, täheldatuna kahel järjestikusel visiidil või valuvaigistite

manustamise skoori $\geq 30\%$ suurenemist kahel järjestikusel visiidil. Aeg valu progresseerumiseni 25. protsentiilis oli 7,4 kuud abirateroonatsetaadi rühmas võrreldes 4,7 kuuga platseeborühmas.

Luustikuga seotud juhtumid

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientide rühmas oli luustikuga seotud kõrvalnähtudega patsientide osakaal väiksem kui platseeborühmas nii 6 kuu (18% vs 28%), 12 kuu (30% vs 40%) kui ka 18 kuu (35% vs 40%) pärast. Aeg luustikuga seotud esimese kõrvalnähu tekkeks 25. protsentiilis oli abirateroonatsetaadi rühmas kaks korda pikem kui kontrollrühmas: 9,9 kuud vs 4,9 kuud. Luustikuga seotud kõrvalnähtude all mõisteti patoloogilist luumurdu, seljaaju kompressiooni, luu palliatiivset kiiritusravi või luuoperatsiooni.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada abirateroonatsetaadiga läbi viidud uuringute tulemused kaugelearenenud eesnäärmevähiga laste alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Abiraterooni ja abirateroonatsetaadi farmakokineetikat pärast abirateroonatsetaadi manustamist on uuritud tervetel vabatahtlikel, metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel ja ilma vähita uuringus osalejatel, kellel oli kas maksa- või neerukahjustus. Abirateroonatsetaati muudetakse *in vivo* kiiresti abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor (vt lõik 5.1).

Imendumine

Tühja kõhuga suu kaudu abirateroonatsetaadi võtmise järgselt saabus abiraterooni maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ligikaudu 2 tunni pärast.

Abirateroonatsetaadi manustamisel koos toiduga suurenes abiraterooni süsteemne saadavus keskmiselt kuni 10 korda (AUC) ja kuni 17 korda (C_{max}) võrreldes tühja kõhuga manustamisega ning see sõltus toidu rasvasisaldusest. Toidukordade sisu ja koostise tavapäraseid erinevusi arvestades võib abirateroonatsetaadi manustamine koos toiduga põhjustada süsteemse saadavuse väga suurt varieeruvust. Seetõttu ei tohi Abiraterone G.L.Pharma't võtta koos toiduga. Seda tuleb võtta vähemalt üks tund enne või vähemalt kaks tundi pärast söömist. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega (vt lõik 4.2).

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -abirateroonatsetaadi kapslite suu kaudu manustamist hüdrolüüsib abirateroonatsetaati abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdroksüülumise ja oksüdeerumise teel. Enamik vereringes leiduvast radioaktiivsusest (ligikaudu 92%) leiti abiraterooni metaboliitidena. Täheldatud 15 metaboliidist moodustasid ligikaudu 43% kogu radioaktiivsusest kaks peamist metaboliiti abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat.

Eritumine

Uuringus tervete vabatahtlikega saadud andmetel on abiraterooni keskmine poolväärtusaeg vereplasmas ligikaudu 15 tundi. Pärast 1000 mg ^{14}C -abirateroonatsetaadi suukaudset manustamist oli 88% radioaktiivsest annusest tuvastatav roojast ning ligikaudu 5% uriinist. Peamised roojast leitud ühendid olid abirateroonatsetaati muutumatul kujul ja abirateroon (vastavalt ligikaudu 55% ja 22% manustatud annusest).

Maksakahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat hinnati eelneva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (vastavalt Child-Pugh klass A ja B) uuritava ning tervetel kontrollisikutel. Pärast annuse 1000 mg

ühikordset suu kaudu manustamist suurenes abiraterooni süsteemne saadavus kerge maksakahjustusega isikutel ligikaudu 11% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 260%. Abiraterooni keskmine poolväärtusaeg pikenes kerge maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 18 tunnini ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 19 tunnini.

Teises uuringus uuriti abiraterooni farmakokineetikat eelneva raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel (n = 8) ja 8 tervel kontrollisikul. Raske maksakahjustusega patsientidel suurenes abiraterooni AUC ligikaudu 600% ja ravimi vaba fraktsioon 80% võrreldes normaalse maksatalitlusega isikutega.

Eelneva kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Abirateroonatsetaadi kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravi kasulikkus selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi abirateroonatsetaati kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Patsientide puhul, kellel tekib hepatotoksilisus ravi ajal, võib olla vajalik ravi katkestamine ja annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat võrreldi lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes said stabiilset hemodialüüsravi, ja normaalse neerutalitlusega kontrollisikutel. Pärast annuse 1000 mg ühekordset suu kaudu manustamist ei suurenenud abiraterooni süsteemne saadavus lõppstaadiumis neeruhaigusega dialüüsravi saavatel uuritavatel. Manustamisel neerukahjustusega, k.a raske neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja annust vähendada (vt lõik 4.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Selliste patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõigis toksilisuse loomkatsetes oli tsirkuleeriva testosterooni sisaldus oluliselt vähenenud. Selle tulemusena täheldati elundite kaalu vähenemist ja morfoloogilisi ja/või histopatoloogilisi muutusi reproduktiivorganites ning neerupealistes, hüpofüüsis ja rinnanäärmes. Kõik muutused näitasid täielikku või osalist pöördumist. Reproduktiivorganite ja androgeenide suhtes tundlike organite muutused vastavad abiraterooni farmakoloogiale. Kõik raviga seotud hormonaalsed muutused pöördusid või nähti nende lahenemist pärast 4-nädalast taastumisperioodi.

Nii isas- kui ka emasrottide fertiilsuskatsetes vähendas abirateroonatsetaati fertiilsust, mis oli täielikult pöörduv 4...16 nädalat pärast abirateroonatsetaadi manustamise lõpetamist.

Arengutoksilisuse katsetes rottidel mõjutas abirateroonatsetaati tiinust, k.a vähendades loodete kaalu ja elulemust. Täheldati mõju välisgenitaalidele, kuigi abirateroonatsetaati ei olnud teratogeenne.

Neis fertiilsus- ja arengutoksilisuse katsetes rottidel olid kõik toimed seotud abirateroonatsetaadi farmakoloogilise aktiivsusega.

Lisaks toksikoloogilistes loomkatsetes täheldatud reproduktiivorganite muutustele ei leitud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilistes uuringutes spetsiifilisi kahjulikke toimeid inimestele.

Abirateroonatsetaati ei olnud 6-kuulises katses kantserogeenne transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel. 24-kuulises katses rottidel suurendas abirateroonatsetaati interstitsiaalsete rakkude neoplasmade esinemissagedust munandites. Seda leidu seostatakse abirateroonatsetaadi farmakoloogilise toimega ja peetakse rotispetsiifiliseks. Abirateroonatsetaati ei olnud kantserogeenne emastel rottidel.

Toimeaine abirateroon on keskkonnaohtlik veekeskkonnas, eeskätt kaladele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos,
naatriumkroskarmelloos,
hüpromelloos,
naatriumlaaurüülsulfaat,
veevaba kolloidne ränidioksiid,
magneesiumstearaat.

Tableti kate (*Opadry II 85F90093 Purple*)

polüvinüülalkohol,
titaandioksiid (E171),
makrogool,
talk,
punane raudoksiid (E172),
must raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumblistrid. Üks blisterpakend sisaldab 56, 56 x 1, 60 või 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Ümmargused, valged, HDPE pudelid, millel on polüpropüleenist lastekindel kork. Ühes pakendis on üks pudel 60 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravim võib toimemehhanismi tõttu kahjustada loote arengut, seetõttu ei tohi rasedad või rasestumisvõimelised naised seda ilma kinnasteta käsitseda.

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1

8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1031821

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.06.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2021