

 22. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Abirateron "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32367

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Abirateron "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg abirateronacetat, svarende til 446,3 mg abirateron.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 259 mg lactosemonohydrat og 12 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Rød-beige, oval filmovertrukket tablet, præget med "500" på den ene side, med ca. dimensionerne 19 mm i længden og 11 mm bred.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Abirateron "Medical Valley" er indiceret til brug sammen med prednison eller prednisolon til:

* behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) med høj risiko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT) (se pkt. 5.1).
* behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos voksne mænd, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter mislykket androgen deprivationsbehandling, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret (se pkt. 5.1).
* behandling af (mCRPC) hos voksne mænd med progression af sygdommen under eller efter kemoterapi baseret på docetaxel.

**4.2** **Dosering og administration**

Dette lægemiddel skal ordineres af en passende kvalificeret læge.

Dosering

Den anbefalede dosis er 1.000 mg (to tabletter á 500 mg) dagligt som en enkelt dosis, der ikke må indtages sammen med mad (se "Administration" nedenfor). Ved indtag af tabletterne sammen med mad øges den systemiske eksponering for abirateron (se pkt. 4.5 og 5.2).

*Dosis af prednison eller prednisolon*

Til mHSPC bruges Abirateron "Medical Valley" sammen med 5 mg prednison eller prednisolon dagligt.

Til mCRPC bruges Abirateron "Medical Valley" sammen med 10 mg prednison eller prednisolon dagligt.

Medicinsk kastration med luteiniserende hormon-releasing hormon-(LHRH-) analog bør fortsætte under behandling af patienter, der ikke er kastreret kirurgisk.

*Anbefalet monitorering*

Serumtransaminaser bør måles før indledning af behandlingen, hver anden uge i de første tre måneders behandling og derefter hver måned. Blodtryk, serumkalium og væskeretention bør kontrolleres hver måned. Patienter med en væsentlig risiko for at få kongestiv hjerteinsufficiens bør dog kontrolleres hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og derefter hver måned (se pkt. 4.4).

Hos patienter med præ-eksisterende hypokaliæmi og patienter, der udvikler hypokaliæmi under behandling med Abirateron "Medical Valley", skal det overvejes at vedligeholde patientens kaliumniveau ≥ 4,0 mM.

Hos patienter, der udvikler grad ≥ 3 toksiciter, herunder hypertension, hypokaliæmi, ødemer og andre, non-mineralokortikoide toksicitet, bør behandlingen seponeres og passende medicinsk behandling bør iværksættes. Behandling med Abirateron "Medical Valley" bør ikke genoptages, før toksicitets-symptomerne er faldet til grad 1 eller *baseline*-niveau.

I tilfælde af en glemt daglig dosis af enten Abirateron "Medical Valley", prednison eller prednisolon, skal behandlingen fortsætte næste dag med den sædvanlige daglige dosis.

*Levertoksicitet*

Hos patienter, som udvikler levertoksicitet under behandlingen (alanin-aminotransferase [ALAT] eller aspartat-aminotransferase [ASAT] stiger til > 5 gange den øvre normalgrænse [ULN]), bør behandlingen omgående seponeres (se pkt. 4.4). Efter at patientens leverfunktionsprøver er faldet til *baseline*-niveauet, kan behandlingen genoptages med en reduceret dosis på 500 mg (én tablet) én gang dagligt. Patienter, der starter på behandlingen igen, skal have kontrolleret serumtransaminaser mindst hver anden uge i tre måneder og derefter en gang om måneden. Hvis der atter opstår levertoksicitet med den reducerede dosis på 500 mg dagligt, bør behandlingen seponeres.

Hvis patienten på noget tidspunkt under behandlingen udvikler alvorlig levertoksicitet (ALAT eller ASAT 20 gange ULN), bør behandlingen seponeres og patienterne bør ikke genbehandles med abirateronacetat.

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med eksisterende let nedsat leverfunktion, Child-Pugh-klasse A.

Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) har vist sig at øge den systemiske eksponering for abirateron med ca. faktor 4 efter en enkelt oral dosis abirateronacetat på 1.000 mg (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af gentagne doser abirateronacetat hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C). Behovet for dosisjustering kan ikke forudses. Behandling med Abirateron "Medical Valley" bør nøje overvejes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, hvor fordelene klart bør opveje den mulige risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). Abirateron "Medical Valley" bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2)*.* Der er dog ingen klinisk erfaring hos patienter med prostatacancer og svært nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos disse patienter (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Abirateron "Medical Valley" hos den pædiatriske population.

Administration

Abirateron "Medical Valley" er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages som en enkeltdosis én gang dagligt på tom mave. Abirateron "Medical Valley" skal tages mindst to timer efter et måltid, og mad må ikke indtages før mindst én time efter at have taget Abirateron "Medical Valley. Abirateron "Medical Valley" tabletter skal synkes hele med vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Kvinder, som er eller kan være gravide (se pkt. 4.6).
* Svært nedsat leverfunktion [Child-Pugh-klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].
* Abirateron "Medical Valley" med prednison eller prednisolon er kontraindiceret i kombination med Ra-223.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hypertension, hypokaliæmi, væskeretention og hjerteinsufficiens på grund af for store mængder mineralokortikoid

Abirateron "Medical Valley" kan forårsage hypertension, hypokaliæmi og væskeretention (se pkt. 4.8) som følge af forhøjede mineralokortikoid niveauer forårsaget af CYP17-hæmning (se pkt. 5.1). Samtidig administration af en kortikosteroid hæmmer virkningen af adreno-kortikotropt hormon (ACTH), hvilket medfører en reduktion af forekomsten og sværhedsgraden af disse bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, hvis tilgrundliggende medicinske tilstande kan kompromitteres af blodtryksstigning, hypokaliæmi (f.eks. patienter, der får hjerteglykosider) eller væskeretention (f.eks. patienter med hjerteinsufficiens samt hos patienter med svær eller ustabil angina pectoris, nylig hjerteinfarkt eller ventrikulær arytmi eller med svært nedsat nyrefunktion).

Abirateron "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med hjerte-kar-sygdom. Fase 3-studier udført med abirateronacetat, udelukkede patienter med ukontrolleret hypertension, klinisk signifikant hjertesygdom udtrykt som myokardieinfarkt, arterielle trombotiske hændelser i de seneste 6 måneder, svær eller ustabil angina pectoris, hjerteinsufficiens af New York Heart Association (NYHA-) klasse III eller IV (studie 301) eller klasse II til IV hjerteinsufficiens (studie 3011 og 302) eller uddrivningsfraktion < 50 %. Patienter med atrieflimren eller anden hjertearytmi, der kræver medicinsk behandling, blev ekskluderet fra studie 3011 og 302. Abirateron sikkerhed hos patienter med venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) < 50 % eller hjerteinsufficiens af NYHA-klasse III eller IV hjerteinsufficiens (i studie 301) eller NYHA-klasse II til IV hjerteinsufficiens (i studie 3011 og 302) er ikke klarlagt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Før behandling af patienter med betydelig risiko for kongestiv hjerteinsufficiens (f.eks. anamnese med hjerteinsufficiens, ukontrolleret hypertension eller hjertetilfælde såsom iskæmisk hjertesygdom) bør det overvejes at evaluere hjertefunktionen (f.eks. med ekkokardiogram). Før behandling med Abirateron "Medical Valley" bør hjerteinsufficiens behandles, og hjertefunktionen optimeres. Hypertension, hypokaliæmi og væskeretention bør korrigeres og kontrolleres. Under behandlingen bør blodtryk, serumkalium, væskeretention (vægtstigning, perifere ødemer) og andre symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens kontrolleres hver anden uge i tre måneder og derefter månedligt, og uregelmæssigheder skal korrigeres. QT-forlængelse er blevet observeret hos patienter, der udvikler hypokaliæmi i forbindelse med abirateronacetat-behandling. Hjertefunktionen skal vurderes i henhold til det kliniske behov, og passende behandling iværksættes. I tilfælde af et klinisk signifikant fald i hjertefunktionen bør det overvejes at seponere Abirateron "Medical Valley" (se pkt. 4.2).

Levertoksicitet og nedsat leverfunktion

I kontrollerede kliniske studier sås markante stigninger i leverenzymer, hvilket førte til seponering af behandlingen eller dosis modifikation (se pkt. 4.8). Serumtransaminaser bør måles før indledning af behandling, hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og derefter en gang om måneden. I tilfælde af kliniske symptomer, der indikerer udvikling af levertoksicitet, skal der straks udføres kontrol af serumtransaminaser. Hvis ALAT eller ASAT på noget tidspunkt stiger til > 5 gange ULN, skal behandlingen med Abirateron "Medical Valley" straks seponeres, og leverfunktionen skal nøje overvåges. Behandlingen må først genoptages, når leverfunktionsprøverne er vendt tilbage til patientens *baseline*-værdier, og kun med et reduceret dosis-niveau (se pkt. 4.2).

Hvis patienter på noget tidspunkt under behandlingen udvikler alvorlig levertoksicitet (ALAT eller ASAT 20 gange ULN), bør behandlingen seponeres, og patienterne bør ikke genbehandles.

Patienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis blev ekskluderet fra kliniske studier, og der foreligger således ingen data, der understøtter brug af abirateronacetat hos denne population.

Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af gentagne doser abirateronacetat hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C). Behandling med Abirateron "Medical Valley" bør nøje overvejes hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, hvor fordelene klart bør opveje den mulige risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). Abirateron "Medical Valley" bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Der har været rapporteret om sjældne tilfælde af akut leversvigt og fulminant hepatitis efter markedsføringen, nogle med dødelig udgang (se pkt. 4.8).

Seponering af kortikosteroider og håndtering af stressende situationer

Forsigtighed tilrådes, og patienterne bør overvåges for adrenokortikalinsufficiens, hvis behandlingen med prednison eller prednisolon stoppes. Hvis Abirateron "Medical Valley" fortsættes, efter kortikosteroid behandlingen er stoppet, bør patienterne overvåges for symptomer på en forhøjet mængde mineralokortikoid (se ovenfor).

Hos patienter, der får prednison eller prednisolon, og som er udsat for usædvanligt stress, kan der opstå behov for en øget dosis kortikosteroider før, under og efter den stressende situation.

Knogletæthed

Der kan forekomme nedsat knogletæthed hos mænd med metastaserende avanceret prostatacancer. Anvendelse af abirateronacetat i kombination med et glukokortikoid kan muligvis øge denne virkning.

Tidligere anvendelse af ketoconazol

Der kan måske forventes lavere responsrater hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med ketoconazol for prostatacancer.

Hyperglykæmi

Anvendelse af glukokortikoider kan forårsage hyperglykæmi, og blodsukker bør måles hyppigt hos patienter med diabetes.

Hypoglykæmi

Der er rapporteret tilfælde af hypoglykæmi ved administration af abirateronacetat plus prednison/prednisolon til patienter med præeksisterende diabetes, som fik bpioglitazon eller repaglinid (se pkt. 4.5). Derfor bør blodsukker måles hos patienter med diabetes.

Anvendelse sammen med kemoterapi

Abirateronacetat sikkerhed og virkning ved anvendelse sammen med cytotoksisk kemoterapi er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Potentielle risici

Der kan opstå anæmi og seksuel dysfunktion hos mænd med metastaserende prostatacancer, herunder mænd i behandling med abirateronacetat.

Påvirkning af skeletmuskulatur

Der er rapporteret tilfælde af myopati og rhabdomyolyse hos patienter i behandling med abirateronacetat. De fleste tilfælde indtraf inden for de første 6 behandlingsmåneder og normaliseredes efter seponering af abirateronacetat.

Forsigtighed tilrådes hos patienter i samtidig behandling med lægemidler, der er sat i forbindelse med myopati/rhabdomyolyse.

Interaktioner med andre lægemidler

Medmindre der ikke findes andre behandlingsmuligheder, bør stærke CYP3A4-induktorer undgås under behandlingen på grund af risiko for nedsat eksponering for abirateron (se pkt. 4.5).

Kombination af abirateronacetat og prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateronacetat og prednison/prednisolon i kombination med Ra-223 er kontraindiceret (se pkt. 4.3) på grund af en øget risiko for frakturer og en tendens til øget dødelighed blandt patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk prostatacancer som observeret i kliniske studier.

Det anbefales, at efterfølgende behandling med Ra-223 ikke påbegyndes før mindst 5 dage efter sidste administration af Abirateron "Medical Valley" i kombination med prednison/prednisolon.

Intolerans over for hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og natrium. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption. Dette lægemiddel indeholder 24 mg natrium pr. af dosis á 2 tabletter, svarende til 1,2 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Fødevarers virkning på abirateronacetat

Administration sammen med mad medfører en signifikant øget absorption af abirateronacetat. Dette lægemiddels sikkerhed og virkning, når det tages sammen med mad, er endnu ikke klarlagt. Det må derfor ikke indtages samtidig med mad (se pkt. 4.2 og 5.2)*.*

Interaktioner med andre lægemidler

*Potentialet for, at andre lægemidler påvirker abirateron eksponeringen*

I et klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner, der var blevet præmedicineret med en potent CYP3A4-induktor rifampicin, givet som 600 mg dagligt i 6 dage, efterfulgt af en enkelt dosis abirateronacetat på 1.000 mg, faldt abiraterons gennemsnitlige plasma-AUC∞ med 55 %.

Potente CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, perikon [*Hypericum perforatum*]) skal undgås under behandlingen, medmindre der ikke er andre behandlingsmuligheder.

I et separat klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner, havde samtidig administration af ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, ingen klinisk relevant indvirkning på abiraterons farmakokinetik.

*Potentialet for, at eksponeringen for andre lægemidler påvirkes*

Abirateron hæmmer enzymerne CYP2D6 og CYP2C8, der metaboliserer lægemidler i leveren. I et studie til bestemmelse af virkningerne af abirateronacetat (plus prednison) efter en enkelt dosis af CYP2D6-substratet dextromethorphan, steg den systemiske eksponering (AUC) for dextromethorphan ca. med faktor 2,9. AUC24 for dextrorphan, dextromethorphans aktive metabolit, steg med ca. 33 %.

Forsigtighed tilrådes ved administration sammen med lægemidler, der aktiveres eller metaboliseres af CYP2D6, især lægemidler med et snævert terapeutisk indeks. Det bør overvejes at reducere doseringen af lægemidler med snævert terapeutisk indeks, der metaboliseres af CYP2D6. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, omfatter metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon og tramadol (de sidste tre lægemidler kræver CYP2D6 ved omdannelse til de aktive analgetiske metabolitter).

I et lægemiddelinteraktionsstudie med CYP2C8 med raske forsøgspersoner blev AUC for pioglitazon øget med 46 %, og AUC’er for M-III og M-IV, pioglitazons aktive metabolitter, faldt begge med 10 %, når pioglitazon blev givet sammen med en enkelt dosis på 1.000 mg abirateronacetat. Patienterne skal overvåges for tegn på toksicitet, hvis et CYP2C8-substrat med et snævert terapeutisk indeks anvendes samtidigt. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8, omfatter pioglitazon og repaglinid (se pkt. 4.4).

Det blev påvist i *in vitro*, at hovedmetabolitterne abirateronsulfat og N-oxidabirateronsulfat hæmmer den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1, og som følge heraf kan øge koncentrationen af lægemidler, som elimineres af OATP1B1. Der foreligger ingen kliniske data, som bekræfter transportørbaseret interaktion.

*Anvendelse sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet*

Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet, skal der udvises forsigtighed ved administration af Abirateron "Medical Valley" sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler, der kan inducere torsades de pointes såsom klasse IA-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika osv.

*Anvendelse sammen med spironolacton*

Spironolacton binder til androgen receptoren og kan øge koncentrationen af prostataspecifikt antigen (PSA). Anvendelse sammen med Abirateron "Medical Valley" frarådes (se pkt. 5.1).

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Der foreligger ingen humane data om anvendelse af abirateronacetat under graviditet, og dette lægemiddel er ikke beregnet til kvinder i den fertile alder.

Kontraception til mænd og kvinder

Det er ukendt, om abirateron eller dets metabolitter forekommer i sæd. Der bør anvendes kondom, hvis patienten dyrker sex med en gravid kvinde. Hvis patienten dyrker sex med en kvinde i den fertile alder, bør parret anvende kondom sammen med en anden sikker kontraceptionsmetode. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Abirateron "Medical Valley" er ikke beregnet til kvinder og er kontraindiceret hos kvinder, som er eller kan være gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Abirateron "Medical Valley" er ikke beregnet til kvinder.

Fertilitet

Abirateronacetat påvirkede fertiliteten hos han- og hunrotter, men disse virkninger var fuldt reversible (se pkt. 5.3).

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Abirateron "Medical Valley" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I en analyse af bivirkninger i sammensatte fase 3-studier med abirateronacetat sås følgende bivirkninger hos ≥ 10 % af patienterne: perifert ødem, hypokaliæmi, hypertension, urinvejsinfektion, forhøjet alanin-aminotransferase og/eller forhøjet aspartat-aminotransferase. Andre vigtige bivirkninger omfatter hjertelidelser, levertoksicitet, frakturer og allergisk alveolitis.

Abirateronacetat kan medføre hypertension, hypokaliæmi og væskeretention som en farmakodynamisk konsekvens af produktets virkningsmekanisme. I fase 3-studier sås de forventede mineralokortikoide bivirkninger hyppigere hos patienter, der fik abirateronacetat, end hos patienter, der fik placebo: henholdsvis hypokaliæmi 18 % *versus* 8 %, hypertension 22 % *versus* 16 % og væskeretention (perifert ødem) 23 % *versus* 17 %.Hos patienter der fik abirateronacetat *versus* patienter der fik placebo: CTCAE (version 4.0) grad 3 og 4 hypokaliæmi blev observeret hos 6 % *versus* 1 %. CTCAE (version 4.0) grad 3 og 4 hypertension blev henholdsvis observeret hos 7 % *versus* 5 % og væskeretention (perifert ødem) grad 3 og 4 blev observeret hos 1 % *versus* 1 % af patienterne. Bivirkningerne af mineralokortikoid kunne generelt behandles medicinsk. Samtidig anvendelse af et kortikosteroid reducerer incidensen og sværhedsgraden af disse bivirkninger (se pkt. 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform

I studier med patienter med metastaserende avanceret prostatacancer, som blev behandlet med en LHRH-analog, eller som tidligere havde fået foretaget orkiektomi, blev abirateronacetat administreret i en dosis på 1.000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison eller prednisolon (enten 5 eller 10 mg dagligt afhængigt af indikationen).

Bivirkninger observeret i kliniske studier og efter markedsføring med abirateron er anført nedenfor inddelt efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighed er bivirkningerne opstillet med faldende sværhedsgrad.

**Tabel 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier og efter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning og hyppighed** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | meget almindelige: urinvejsinfektionalmindelig: sepsis |
| **Immunsystemet** | ikke kendt: anafylaktiske reaktioner |
| **Det endokrine system** | ikke almindelige: binyreinsufficiens |
| **Metabolisme og ernæring** | meget almindelige: hypokaliæmialmindelige: hypertriglyceridæmi |
| **Hjerte** | almindelige: hjerteinsufficiens\*, angina pectoris, atrieflimren, takykardiikke almindelige: anden arytmiikke kendt: myokardieinfarkt, QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5) |
| **Vaskulære sygdomme** | meget almindelige: hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | sjælden: allergisk alveolitisa |
| **Mave-tarm-kanalen** | meget almindelige: diarréalmindelige: dyspepsi |
| **Lever og galdeveje** | meget almindelige: forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASATbsjælden: fulminant hepatitis, akut leversvigt |
| **Hud og subkutane væv** | almindelige: udslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | ikke almindelige: myopati, rhabdomyolyse |
| **Nyrer og urinveje** | almindelige: hæmaturi |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | meget almindelige: perifert ødem |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | almindelige: frakturer\*\* |

\* Hjerteinsufficiens omfatter også kongestiv hjerteinsufficiens, nedsat funktion af venstre ventrikel og nedsat uddrivningsfraktion

\*\* Frakturer omfatter osteoporose og alle former for fraktur med undtagelse af patologiske frakturer

a Spontane indberetninger efter markedsføring

b Forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT omfatter forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase og unormal leverfunktion.

Følgende CTCAE (version 4.0) grad 3-bivirkninger opstod hos patienter, der fik abirateronacetat: hypokaliæmi 5 %; urinvejsinfektion 2 %; forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT 4 %; hypertension 6 %, frakturer 2 %, perifert ødem, hjerteinsufficiens og atrieflimren alle 1 %. CTCAE (version 4.0) grad 3 hypertriglyceridæmi og angina pectoris forekom hos < 1 % af patienterne. CTCAE (version 4.0) grad 4 urinvejsinfektion, forhøjet alanin-aminotransferase og/eller forhøjet aspartat-aminotransferase, hypokaliæmi, hjerteinsufficiens, atrieflimren og frakturer forekom hos < 1 % af patienterne.

Der blev observeret en højere forekomst af hypertension og hypokaliæmi hos den hormonfølsomme population (studie 3011). Hypertension blev rapporteret hos 36,7 % af patienterne i den hormonfølsomme population (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 11,8 % og 20,2 % i studierne 301 og 302.

Hypokaliæmi blev observeret hos 20,4 % af patienterne i den hormonfølsomme population (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 19,2 % og 14,9 % i studierne 301 og 302.

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkningerne var højere i undergrupperne af patienter med ECOG2 performancestatusgrad ved baseline såvel som hos ældre patienter (≥ 75 år).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Kardiovaskulære reaktioner*

De 3 fase 3-studier ekskluderede patienter med ukontrolleret hypertension, klinisk signifikant hjertesygdom udtrykt som myokardieinfarkt, arterielle trombotiske hændelser i de seneste 6 måneder, svær eller ustabil angina pectoris, NYHA-klasse III eller IV hjerteinsufficiens (studie 301) eller klasse II til IV hjerteinsufficiens (studie 3011 og 302) eller uddrivningsfraktion < 50 %. Alle patienter, der indgik i studiet, uanset om de fik aktiv behandling eller placebo, blev samtidig behandlet med androgen deprivationsbehandling, hovedsageligt i form af LHRH-analog, som har en mulig påvirkning af diabetes, myokardieinfarkt, slagtilfælde og pludselig hjertedød. Forekomsten af kardiovaskulære bivirkninger i fase 3-studierne med patienter, der fik abirateronacetat, *versus* patienter, der fik placebo, var følgende: atrieflimren 2,6 % *versus* 2,0 %, takykardi 1,9 % *versus* 1,0 %, angina pectoris 1,7 % *versus* 0,8 %, hjerteinsufficiens 0,7 % *versus* 0,2 % og arytmi 0,7 % *versus* 0,5 %.

*Levertoksicitet*

Levertoksicitet med forhøjet ALAT, ASAT og total bilirubin er forekommet hos patienter i behandling med abirateronacetat. På tværs af fase 3 kliniske studier, blev der rapporteret levertoksicitet af grad 3 og 4 (f.eks. stigning i ALAT eller ASAT til > 5 gange ULN eller stigning i bilirubin til > 1,5 gange ULN) hos ca. 6 % af de patienter, som fik abirateronacetat, typisk i de første 3 måneder efter indledning af behandlingen. I studie 3011 sås levertoksicitet af grad 3 eller 4 hos 8,4 % af de patienter, der blev behandlet med abirateronacetat. Hos ti af de patienter, der fik abirateronacetat, blev behandlingen seponeret på grund af levertoksicitet, to havde levertoksicitet af grad 2, seks havde levertoksicitet af grad 3, og to havde levertoksicitet af grad 4. Ingen patienter døde af levertoksicitet i studie 3011. I fase 3 kliniske studier var de patienter, som havde forhøjet ALAT eller ASAT ved *baseline*, mere tilbøjelige til at få forhøjede leverfunktionsprøver end dem, som havde normale værdier ved start. Ved observation af enten forhøjet ALAT eller ASAT > 5 gange ULN eller forhøjet bilirubin > 3 gange ULN blev abirateronacetat-behandlingen midlertidigt eller permanent afbrudt. I to tilfælde sås markante stigninger i leverfunktionsprøver (se pkt. 4.4). De to patienter med normal leverfunktion ved *baseline* fik forhøjet ALAT eller ASAT på 15 ‒ 40 gange ULN og forhøjet bilirubin på 2 ‒ 6 gange ULN. Efter seponering af behandlingen normaliseredes leverfunktionsprøverne hos begge patienter, og den ene patient genoptog behandlingen, uden gentagelse af stigning. I studie 302 blev der observeret grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-stigninger hos 35 (6,5 %) af de patienter, der blev behandlet med abirateronacetat. Aminotransferase stigningerne forsvandt hos alle undtagen 3 patienter (2 med multiple levermetastaser og 1 med ASAT-stigning ca. 3 uger efter sidste abirateronacetat-dosis). I fase 3 kliniske studier blev seponering på grund af ALAT- og ASAT-stigning eller unormal leverfunktion rapporteret hos henholdsvis 1,1 % af de patienter, der fik abirateronacetat, og hos 0,6 % af de patienter, der fik placebo. Der blev ikke rapporteret dødsfald forårsaget af levertoksicitet.

I kliniske studier blev risikoen for levertoksicitet mindsket ved udelukkelse af patienter med *baseline* hepatitis eller signifikante unormale leverfunktionstest. Studie 3011 ekskluderede patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT ≥ 2,5 gange ULN, bilirubin ≥ 1,5 gange ULN, eller med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis eller kronisk leversygdom, ascites eller blødningsforstyrrelse sekundært til hepatisk dysfunktion. 301-studiet ekskluderede patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT ≥ 2,5 gange ULN, hvis der ikke forekom levermetastaser, og > 5 gange ULN ved forekomst af levermetastaser. Studie 302 inkluderede ikke patienter med levermetastaser, og patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT ≥ 2,5 gange ULN blev ekskluderet. Unormale leverfunktionsprøver, der udvikledes hos patienter, der deltog i kliniske studier, blev håndteret konsekvent ved at kræve seponering af behandlingen og udelukkende tillade genoptagelse af behandlingen, hvis leverfunktionsprøverne faldt til patientens *baseline*-værdier (se pkt. 4.2). Hos patienter med forhøjet ALAT eller ASAT > 20 gange ULN blev behandlingen ikke genoptaget. Sikkerheden ved at genoptage behandlingen hos disse patienter er ikke klarlagt. Mekanismen bag levertoksicitet er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk*-*forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med overdosering med abirateronacetat hos mennesker.

Der findes ingen specifik antidot. I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes, og generel understøttende behandling initieres med overvågning af patienten for arytmi, hypokaliæmi samt symptomer på væskeretention. Leverfunktionen bør også kontrolleres.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Endokrin terapi, andre hormonantagonister og lignende stoffer. ATC-kode: L 02 BX 03.

Virkningsmekanisme

Abirateronacetat konverteres *in vivo* til abirateron, en androgen biosyntese-hæmmer. Helt specifikt er abirateron en selektiv hæmmer af enzymet 17α-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dette enzym er udtrykt i og er nødvendigt for androgen biosyntese i testikler-, binyrer- og prostatatumorvæv. CYP17 katalyserer konverteringen af henholdsvis pregnenolon og progesteron til testosteron-forstadierne DHEA og androstenedion ved hjælp af 17α-hydroxylering og spaltning af C17,20-bindingen. CYP17-hæmning medfører også øget produktion af mineralokortikoid i binyrerne (se pkt. 4.4).

Androgen-følsomme prostatakarcinomer responderer på behandling, der nedsætter androgenniveauet. Androgen deprivationsbehandling, såsom behandling med LHRH-analog eller orkiektomi, nedsætter produktion af androgen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktion i binyrerne eller i tumoren. Behandling med abirateronacetat nedsætter serum-testosteron til et ikke-påviseligt niveau (målt med kommercielle kvantitative bestemmelser), når det gives sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamisk virkning

Abirateron nedsætter serum-testosteron og andre androgener til lavere koncentrationer, end der opnås ved hjælp af LHRH-analoger alene eller med orkiektomi. Det skyldes den selektive hæmning af CYP17-enzymet, som er nødvendig for androgen-biosyntesen. PSA fungerer som biomarkør hos patienter med prostatacancer. I et klinisk fase 3-studie med patienter, som oplevede behandlingssvigt af tidligere kemoterapi med taxaner, blev der set et fald på mindst 50 % fra PSA-værdier ved baseline hos 38 % af de patienter, der fik abirateronacetat, *versus* 10 % af de patienter der fik placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen blev klarlagt i tre randomiserede, placebokontrollerede, kliniske fase 3-multicenterstudier (studie 3011, 302 og 301) hos patienter med mHSPC og mCRPC. Studie 3011 omfattede patienter, der var nydiagnosticerede (inden for 3 måneder før randomiseringen) med mHSPC, hvor højrisikofaktorer indgik i patienternes prognose. En højrisikoprognose var defineret som en prognose med mindst 2 af følgende 3 risikofaktorer: (1) Gleason-score på ≥ 8; (2) tilstedeværelse af 3 eller flere læsioner på knoglescanning; (3) tilstedeværelse af målbar visceral (lymfeknudesygdom var ekskluderet) metastase. I den aktive arm blev abirateronacetat administreret i en dosis på 1.000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison 5 mg én gang dagligt udover ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), som var standardbehandlingen. Patienter i kontrolarmen fik ADT og placebo for både abirateronacetat og prednison. Studie 302 omfattede docetaxel-naive patienter, mens studie 301 omfattede patienter, der tidligere havde fået docetaxel. Patienterne var i behandling med en LHRH-analog eller som tidligere har fået orkiektomi. I den aktive behandlingsarm blev abirateronacetat administreret i en dosis på 1.000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison eller prednisolon 5 mg to gange dagligt. Kontrolpatienterne fik placebo og lavdosis prednison eller prednisolon 5 mg to gange dagligt.

Ændringer i PSA-serumkoncentration i sig selv medfører ikke altid kliniske fordele. Derfor var det anbefalet i alle studier, at patienterne fortsatte med deres studiebehandling, indtil ophørskriteriet var opfyldt som angivet herunder for hvert studie.

I ingen af de tre studier var anvendelse af spironolacton tilladt, eftersom spironolacton binder til androgen receptoren og kan øge PSA-koncentrationen.

***Studie 3011 (patienter med nydiagnosticeret mHSPC med høj risiko)***

I studie 3011 (n = 1199) var gennemsnitsalderen for de deltagende patienter 67 år. Efter race var antallet af patienter, der blev behandlet med abirateronacetat, 832 (69,4 %) kaukasiere, 246 (20,5 %) asiater, 25 (2,1 %) sorte eller afrikanske amerikanere, 80 (6,7 %) andre, 13 (1,1 %) ukendt/ikke oplyst og 3 (0,3 %) amerikanske indianere eller indfødte fra Alaska. ECOG-performancestatus var 0 eller 1 for 97 % af patienterne. Patienter med kendt hjernemetastase, ukontrolleret hypertension, signifikant hjertesygdom eller NYHA-klasse II-IV hjerteinsufficiens blev ekskluderet. Patienter, der var blevet behandlet med tidligere farmakoterapi, stråleterapi eller operation af metastaserende prostatacancer, blev ekskluderet med undtagelse af ADT i op til 3 måneder eller 1 forløb med palliativ stråling eller kirurgisk behandling af symptomer som følge af metastaserende sygdom. Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse (OS) og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Medianen for smertescore ved *baseline* i Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) var 2,0 i både behandlings- og placebogruppen. Ud over de co-primære endepunkter blev behandlingens fordele også evalueret vha. tid indtil knoglerelateret hændelse (SRE), tid indtil efterfølgende behandling af prostatacancer, tid indtil påbegyndelse af kemoterapi, tid indtil smerte progression og tid indtil PSA-progression. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, tilbagetrækning af samtykke, forekomst af uacceptabel toksicitet eller dødsfald.

Radiografisk progressionsfri overlevelse blev defineret, som tiden fra randomisering til forekomst af radiografisk progression eller død uanset årsag. Radiografisk progression omfattede progression ved knoglescanning (i henhold til modificeret PCWG2) eller progression af bløddelslæsioner ved CT- eller MR-scanning (i henhold til RECIST 1.1).

Der blev observeret en signifikant forskel i rPFS mellem de to behandlingsgrupper (se tabel 2 og figur 1).

|  |
| --- |
| **Tabel 2: Radiografisk progressionsfri overlevelse – stratificeret analyse; *intent-to-treat*- population (studie PCR3011)** |
|  | **AA-P** | **Placebo** |
| Randomiserede forsøgspersoner | 597 | 602 |
| Hændelse | 239 (40,0 %) | 354 (58,8 %) |
| Censureret | 358 (60,0 %) | 248 (41,2 %) |
| Tid til hændelse (måneder) Median (95 % KI) | 33,02 (29,57, NE) | 14,78 (14,69; 18,27) |
| Interval | (0,0+, 41,0+) | (0,0+, 40,6+) |
| *p*-værdia*Hazard ratio* (95 % KI)b | < 0,00010,466 (0,394; 0,550) |  |
| Note: + = Censureret observation, NE = ikke estimeret. Der er taget højde for den radiografiske progression og dødsfald i definitionen af rPFS-hændelsen. AA-P = forsøgspersoner, der fik abirateronacetat og prednison.a *p*-værdien er fra en log-rank-test stratificeret ud fra ECOG PS-score (0/1 eller 2) og visceral læsion (ja eller nej).b Hazard ratio er fra en stratificeret proportional hazards-model. Hazard ratio < 1 indikerer en fordel for AA-P |

**Figur 1: Kaplan-Meier-plot af radiografisk progressionsfri overlevelse; *intent-to-treat* population (studie PCR3011)**

****

Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring i OS til fordel for AA-P plus ADT med en 34 % reduktion i risiko for død sammenlignet med placebo plus ADT (HR = 0,66; 95 % KI: 0,56: 0,78; p < 0,0001) (se tabel 3 og figur 2).

**Tabel 3: Samlet overlevelse for patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i studie PCR3011 (*intent-to-treat-*analyse)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Samlet overlevelse** | **Abirateronacetat med prednison** | **Placebo** |
|  | **(N = 597)** | **(N = 602)** |
| Død (%) | 275 (46 %) | 343 (57 %) |
| Median overlevelse (måneder) | 53,3 | 36,5 |
| (95% KI)*Hazard ratio* (95 % KI)1 | (48,2; NE)0.66 (0,56; 0,78) | (33,5; 40,0) |

NE = ikke estimeret.

1 *Hazard ratio* er fra en stratificeret proportional hazards-model. *Hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for Abirateronacetat med prednison.

**Figur 2: Kaplan-Meier-plot af samlet overlevelse; intent-to-treat-population i studie PCR3011-analysen**

****

Analyser af subgrupperne gav en konsistent indikation af en fordel ved behandling med abirateronacetat. Behandlingseffekten af AA-P på rPFS og OS i alle præspecificerede undergrupper var favorabel og svarede til den samlede studiepopulation, bortset fra undergruppen med en ECOG-score på 2, hvor der ikke sås en tendens til en behandlingsfordel; men det lille antal patienter (n = 40) begrænser muligheden for en relevant konklusion.

Ud over de observerede forbedringer i samlet overlevelse og rPFS blev der påvist en fordel af abirateronacetat *versus* placebo i alle prospektivt definerede sekundære endepunkter.

*Studie 302 (kemoterapi-naive patienter)*

Dette studie omfattede patienter, som ikke tidligere havde fået kemoterapi, og som var asymptomatiske eller havde lettere symptomer, og som endnu ikke havde et klinisk behov for kemoterapi. En score på 0 ‒ 1 på Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) for værste smerte i løbet af de seneste 24 timer ansås som asymptomatisk, mens en score på 2 ‒ 3 ansås som lettere symptomatisk.

I studie 302 (n = 1088) var gennemsnitsalderen 71 år hos patienter, der blev behandlet med abirateronacetat plus prednison eller prednisolon, og 70 år for patienter, der blev behandlet med placebo plus prednison eller prednisolon. Efter race var antallet af patienter, der blev behandlet med abirateronacetat, 520 (95,4 %) kaukasiere, 15 (2,8 %) sorte, 4 (0,7 %) asiatere og andre 6 (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group- (ECOG-) performancestatus var 0 for 76 % af patienterne og 1 for 24 % af patienterne i begge arme. 50 % af patienterne havde kun knoglemetastaser, yderligere 31 % af patienterne havde knogle- og bløddels- eller lymfekirtelmetastaser, og 19 % af patienterne havde kun bløddels- eller lymfekirtelmetastaser. Patienter med visceral metastaser blev ekskluderet. Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Ud over de co-primære endepunkter blev behandlingens fordele også evalueret vha. tiden indtil brug af opiat mod cancersmerter, tiden indtil påbegyndelse af cytotoksisk kemoterapi, tiden indtil forværring af ECOG-performancescore med ≥ 1 point og tiden indtil PSA-progression baseret på Prostata Cancer Working Group-2 (PCWG2-) kriterier. Studiebehandlingen blev seponeret på det tidspunkt, hvor der var utvetydig klinisk progression. Efter investigators valg kunne behandlingen også seponeres på tidspunktet for bekræftet radiografisk progression.

Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS) blev evalueret vha. brug af sekventielle billedstudier som defineret af PCWG2-kriterier (for knoglelæsioner) og modificerede Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIS-) kriterier (for bløddelslæsioner). Analyser af rPFS benyttede centralt opgjort radiografisk evaluering af progression.

Ved den planlagte rPFS-analyse var der 401 hændelser. 150 (28 %) patienter behandlet med abirateronacetat og 251 (46 %) patienter behandlet med placebo, havde radiografisk tegn på progression eller var døde. Der blev observeret en signifikant forskel i rPFS mellem de to behandlingsgrupper (se tabel 4 og figur 3).

**Tabel 4: Studie 302: Radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Abirateronacetat****(N = 546)** |  | **Placebo****(N = 542)** |
| **Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS)** |  |  |  |
| Progression eller død | 150 (28 %) |  | 251 (46 %) |
| Median rPFS i måneder | Ikke nået |  | 8,3 |
| (95 % KI) | (11,66; NE) |  | (8,12; 8,54) |
| *p*-værdi\* |  | < 0,0001 |  |
| *Hazard ratio*\*\* (95 % KI) |  | 0,425 (0,347; 0,522) |  |

NE = ikke estimeret

\* *p*-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

\*\* *Hazard ratio* < 1 indikere en fordel for abirateronacetat.

**Figur 3: Kaplan Meier kurver af radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter, der er behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi**

****

AA = Abirateronacetat

Data fra forsøgspersoner blev dog fortsat indsamlet til og med datoen for den anden interimanalyse af samlet overlevelse (OS). Investigators radiografiske evaluering af rPFS udført som en opfølgende sensibilitetsanalyse ses i tabel 5 og figur 4.

607 forsøgspersoner havde radiografisk progression eller døde: 271 (50 %) i abirateronacetat-gruppen og 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat reducerede risikoen for radiografisk progression eller død med 47 % sammenlignet med placebo (HR = 0,530; 95 % KI: [0,451; 0,623]; p < 0,0001). Median-rPFS var 16,5 måneder i abirateronacetat-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

**Tabel 5: Studie 302: Radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi (ved den anden interimanalyse af OS investigators vurdering)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **abirateronacetat (N = 546)** |  | **Placebo****(N = 542)** |
| **Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS)** |  |  |  |
| Progression eller død | 271 (50 %) |  | 336 (62 %) |
| Median rPFS i måneder | 16,5 |  | 8,3 |
| (95 % KI) | (13,80; 16,79) |  | (8,05; 9,43) |
| *p*-værdi\* |  | < 0,0001 |  |
| *Hazard* ratio\*\* (95 % KI) |  | 0,530 (0,451; 0,623) |  |

\* *p*-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

\*\* *Hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for Abirateronacetat.

**Figur 4: Kaplan Meier-kurver af radiografiske progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi (ved den anden interimanalyse af OS-investigators vurdering)**



AA = Abirateronacetat

Der blev udført en planlagt interimanalyse af OS, efter at der blev observeret 333 dødsfald. Studiet var ublindet baseret på størrelsesordenen af observeret klinisk fordel, og patienterne i placebogruppen blev tilbudt behandling med abirateronacetat. Samlet overlevelse var længere med abirateronacetat end med placebo med en 25 % reduktion af risiko for død (HR = 0,752; 95 % KI: [0,606; 0,934]; p = 0,0097), men data for OS var ikke modne, og interim resultaterne opfyldte ikke den præspecificerede stopgrænse for statistisk signifikans (se tabel 4). Overlevelse blev fortsat fulgt efter denne interimanalyse.

Den planlagte endelige analyse af OS blev gennemført, efter at der blev observeret 741 dødsfald (median opfølgningstid var 49 måneder). 65 % (354 af 546) af de patienter, der var blevet behandlet med abirateronacetat, sammenlignet med 71 % (387 af 542) af patienterne i placebo-armen, var døde. Der påvistes en statistisk signifikant OS-fordel i den abirateronacetat-behandlede gruppe med en 19,4 % reduktion i risiko for død (HR = 0,806; 95 % KI: HR = 0,806; 95 % KI: [0,697; 0,931]; p = 0,0033) og en forbedring af median OS på 4,4 måneder (abirateronacetat 34,7 måneder, placebo 30,3 måneder) (se tabel 6 og figur 5). Denne forbedring blev påvist, selvom 44 % af patienterne i placebo-armen modtog abirateronacetat som efterfølgende behandling.

**Tabel 6: Studie 302: Samlet overlevelse hos patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **abirateronacetat** **(N = 546)** |  | **Placebo** **(N = 542)** |
| **Interim overlevelsesanalyse**Dødsfald (%) | 147 (27 %) |  | 186 (34 %) |
| Median overlevelse (i måneder) | Ikke nået |  | 27,2 |
| (95 % KI) | (NE; NE) |  | (25,95; NE) |
| *p*-værdi\* |  | 0,0097 |  |
| *Hazard* ratio\*\* (95 % KI) |  | 0,752 (0,606; 0,934) |  |
| **Endelig overlevelsesanalyse**Dødsfald (%) | 354 (65 %) |  | 387 (71 %) |
| Median overlevelse (i måneder) (95 % KI) | 34,7 (32,7; 36,8) |  | 30,3 (28,7; 33,3) |
| *p*-værdi\* |  | 0,0033 |  |
| *Hazard* ratio\*\* (95 % KI) |  | 0,806 (0,697; 0,931) |  |

NE= Ikke estimeret

\* *p*-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

\*\* *Hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for abirateronacetat.

**Figur 5: Kaplan Meier overlevelseskurver for patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi, endelig analyse**



AA = Abirateronacetat

Ud over de observerede forbedringer i samlet overlevelse og rPFS blev der demonstreret fordel af abirateronacetat *versus* placebo i alle sekundære endepunkter på følgende måde:

Tid til PSA-progression baseret på PCWG2-kriterier: Mediantiden til PSA-progression var 11,1 måneder for patienter, der fik abirateronacetat, og 5,6 måneder for patienter, der fik placebo HR = 0,488; 95 % KI: [0,420; 0,568]; p < 0,0001). Tiden til PSA-progression var omtrent fordoblet med abirateronacetat behandlingen (HR = 0,488). Andelen af forsøgspersoner med bekræftet PSA-respons var højere i abirateronacetat-gruppen end i placebogruppen (62 % *versus* 24 %); p < 0,0001). Blandt forsøgspersoner med registrerbar bløddelssygdom blev der set signifikant flere tilfælde af fuldstændigt eller delvist tumorrespons med abirateronacetat-behandling.

Tiden indtil anvendelse af opiat mod cancersmerter: Mediantiden indtil brug af opiat mod prostatacancersmerter på tidspunktet for den endelige analyse var 33,4 måneder for patienter, der fik abirateronacetat, og 23,4 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,721; 95 % KI [0,614; 0,846], p < 0,0001).

Tiden indtil påbegyndelse af cytotoksisk kemoterapi: Mediantiden indtil påbegyndelse af cytotoksisk kemoterapi var 25,2 måneder for patienter, der fik abirateronacetat, og 16,8 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,580; 95 % KI: [0,487; 0,691]; p < 0,0001).

Tiden indtil forringelse af ECOG-performancescore med ≥ 1 point: Mediantiden indtil forringelse af ECOG-performancescore med ≥ 1 point var 12,3 måneder for patienter, der fik abirateronacetat, og 10,9 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,821); 95 % KI: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Følgende studieendepunkter demonstrerede en statistisk signifikant fordel ved abirateronacetat-behandling:

Objektivt respons:Objektivt respons var defineret som den andel af forsøgspersoner med registrerbare sygdomme, der opnåede et fuldstændigt eller delvist respons ifølge RECIST-kriterier (*baseline*-lymfeknudestørrelse skulle være over ≥ 2 cm for at blive anset for en target-læsion). Andelen af forsøgspersoner med registrerbar sygdom ved *baseline*, som havde et objektivt respons, var 36 % i abirateronacetat-gruppen og 16 % i placebogruppen (p < 0,0001).

Smerter:Behandling med abirateronacetat reducerede risikoen for gennemsnitlig smerte-intensitet-progression med 18 % sammenlignet med placebo (p = 0,0490). Mediantiden til progression var 26,7 måneder i abirateronacetat-gruppen og 18,4 måneder i placebogruppen.

Tid til forringelse af FACT-P (samlet score): Behandling med abirateronacetat reducerede risikoen for forringelse af FACT-P (samlet score) med 22 % sammenlignet med placebo (p = 0,0028). Mediantiden til forringelse af FACT-P (samlet score) var 12,7 måneder i abirateronacetat-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

*Studie 301 (patienter som tidligere var behandlet med kemoterapi)*

Studie 301 omfattede patienter, som tidligere havde fået docetaxel. Det blev ikke krævet, at patienter skulle vise sygdomsprogression på docetaxel, da toksicitet fra denne kemoterapi kan have ført til seponering. Patienter blev fastholdt på studiebehandlingen, indtil der var PSA-progression (bekræftet 25 % stigning over patientens *baseline*/*nadir*) sammen med protokoldefineret radiografisk progression og symptomatisk eller klinisk progression. Patienter, der tidligere havde fået ketoconazol for prostatacancer, blev ekskluderet fra dette studie. Det primære effektendepunkt var total overlevelse.

Gennemsnitsalderen for de deltagende patienter var 69 år (interval 39 ‒ 95). Efter race var antallet af patienter, der blev behandlet med abirateronacetat, 737 (93,2 %) kaukasiere, 28 (3,5 %) sorte, 11 (1,4 %) asiatere og andre 14 (1,8 %). 11 % af de deltagende patienter havde en ECOG-performancescore på 2, 70 % havde radiografisk dokumenteret sygdomsprogression med eller uden PSA-progression, 70 % var tidligere behandlet med cytostatika, 30 % havde fået to sådanne behandlinger. Levermetastaser forekom hos 11 % af de patienter, der fik abirateronacetat.

I en planlagt analyse udført efter observation af 552 dødsfald, var 42 % (333 ud af 797) af de patienter, der fik abirateronacetat, sammenlignet med 55 % (219 ud af 398) af de patienter, der fik placebo, afgået ved døden. Der sås en statistisk signifikant forbedring i den gennemsnitlige samlede overlevelse hos patienter, der blev behandlet med abirateronacetat (se tabel 7).

**Tabel 7: Samlet overlevelse hos patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Abirateronacetat (N = 797)** |  | **Placebo****(N = 398)** |
| **Analyse af primær overlevelse** |  |  |  |
| Død (%) | 333 (42 %) |  | 219 (55 %) |
| Median overlevelse (måneder) (95 % KI) | 14,8 (14,1; 15,4) |  | 10,9 (10,2; 12,0) |
| *p*-værdia |  | < 0,0001 |  |
| *Hazard ratio* (95 % KI)b |  | 0,646 (0,543; 0,768) |  |
| **Opdateret analyse af overlevelse** |  |  |  |
| Død (%) | 501 (63 %) |  | 274 (69 %) |
| Median overlevelse (måneder) | 15,8 |  | 11,2 |
| (95 % KI) | (14,8; 17,0) |  | (10,4; 13,1) |
| *Hazard ratio* (95 % KI)b |  | 0,740 (0,638; 0,859) |  |

a  *p*-værdien er beregnet vha. log-rank-test stratificeret ud fra ECOG-score for funktionsklasse (0 - 1 *versus* 2), smerte-score (ja *versus* nej), antal tidligere kemoterapiforløb (1 *versus* 2) og type sygdomsprogression (kun PSA *versus* radiografi).

*b*  *Hazard ratio* er beregnet ud fra en stratificeret proportional hazards model. *Hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for abirateronacetat.

Ved samtlige tidspunkter i evalueringen efter de første få måneders behandling, var en højere andel af de patienter, der fik abirateronacetat, fortsat i live sammenlignet med andelen af patienter, der fik placebo (se figur 6).

**Figur 6: Kaplan Meier overlevelseskurver for patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi**



AA = Abirateronacetat

Analyser af overlevelse i undergrupperne viste, at overlevelse konsekvent faldt ud til fordel for behandling med abirateronacetat (se figur 7).

**Figur 7: Samlet overlevelse fordelt på undergrupper: *hazard ratio* og 95 % konfidensinterval**



AA = Abirateronacetat. BPI = *Brief Pain Inventory*. KI = konfidensinterval = konfidensinterval. ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group-funktionsscore*. HR = *hazard ratio*; NE = ikke estimeret.

Ud over den observerede forbedring i samlet overlevelse faldt alle sekundære endepunkter i studiet ud til fordel for abirateronacetat og var statistisk signifikante efter justering for multiple testing på følgende måde:

Patienter, der fik abirateronacetat, opnåede en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som reduktion fra *baseline* ≥ 50 %), sammenlignet med patienter, der fik placebo, 38 % *versus* 10 %, p < 0,0001.

Gennemsnitstid til PSA-progression var 10,2 måneder for patienter, der blev behandlet med abirateronacetat, og 6,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,580; 95 % KI: [0,462; 0,728]; p < 0,0001).

Median radiografisk progressionsfri overlevelse var 5,6 måneder for patienter, der blev behandlet med abirateronacetat, og 3,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,673; 95 % KI: [0,585; 0,776]; p < 0,0001).

Smerter

Andelen af patienter med smertelindring var statistisk signifikant højere i abirateronacetat-gruppen end i placebo-gruppen (44 % vs. 27 %, p = 0,0002). En responder i forhold til smertelindring defineredes som en patient, som opnåede mindst 30 % reduktion fra *baseline* i BPI-SF-score for værste smerteintensitet i løbet af de seneste 24 timer uden samtidig øgning i scoren for analgetika forbrug observeret ved to på hinanden følgende evalueringer med fire ugers mellemrum. Kun patienter med smertescore ved *baseline* ≥ 4 og mindst én smertescore efter *baseline* blev analyseret (N = 512) for smertelindring.

En lavere andel af patienter behandlet med abirateronacetat fik smerteprogression sammenlignet med patienter, der fik placebo, efter henholdsvis 6 (22 % *versus* 28 %), 12 (30 % *versus* 38 %) og 18 måneder (35 % *versus* 46 %). Smerteprogression defineredes som en stigning fra *baseline* på ≥ 30 % i BPI-SF-score for værste smerteintensitet i løbet af de forudgående 24 timer, uden at der blev observeret et fald i brug af analgetika ved to på hinanden følgende besøg, eller en stigning på ≥ 30 % i brug af analgetika observeret ved to på hinanden følgende besøg. Tiden til smerteprogression ved den 25. percentil var 7,4 måneder i abirateronacetat-gruppen *versus* 4,7 måneder i placebogruppen.

Knoglerelaterede hændelser

En mindre andel af patienter i abirateronacetat-gruppen havde knoglerelaterede hændelser sammenlignet med placebogruppen efter 6 måneder (18 % *versus* 28 %), 12 måneder (30 % *versus* 40 %), Tiden til første knoglerelaterede hændelse ved 25. percentil i abirateronacetat-gruppen var dobbelt så lang som i kontrolgruppen efter 9,9 måneder *versus* 4,9 måneder. En knoglerelateret hændelse defineredes som en patologisk fraktur, kompression af rygsøjlen, palliativ strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med abirateronacetat i alle undergrupper af den pædiatriske population med avanceret prostatacancer. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter administration af abirateronacetat blev farmakokinetikken af abirateron og abirateronacetat undersøgt hos raske forsøgspersoner, patienter med metastaserende avanceret prostatacancer og forsøgspersoner uden cancer med nedsat lever- eller nyrefunktion. Abirateronacetat konverteres hurtigt *in vivo* til abirateron, der hæmmer biosyntesen af androgener (se pkt. 5.1).

Absorption

Efter oral administration af abirateronacetat i fastende tilstand er tiden til maksimal plasmakoncentration ca. 2 timer.

Administration af abirateronacetat i forbindelse med et måltid sammenlignet med administration i fastende tilstand, resulterede i en stigning på op til en faktor 10 (AUC) og op til en faktor 17 (Cmax) i gennemsnitlig systemisk eksponering for abirateron, afhængigt af måltidets fedtindhold. I betragtning af den normale variation i måltiders indhold og sammensætning kan indtagelse af abirateron i forbindelse med et måltid potentielt resultere i stærkt variabel eksponering. Abirateron "Medical Valley" må derfor ikke indtages i forbindelse med et måltid. Det skal tages som en enkeltdosis én gang dagligt på tom mave. Abirateron "Medical Valley" skal tages mindst to timer efter et måltid, og patienten må ikke spise før mindst én time efter at have taget Abirateron "Medical Valley". Tabletterne skal synkes hele med vand (se pkt. 4.2).

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af 14C-mærket abirateron i humant plasma er 99,8 %. Fordelingsvolumen er ca. 5.630 l, hvilket tyder på, at abirateron fordeles i udstrakt grad til de perifere væv.

Biotransformation

Efter oral administration af 14C-mærket abirateronacetat som kapsler hydrolyseres abirateronacetat til abirateron, som dernæst gennemgår metabolisme inklusive omdannelse til sulfat, hydroxylering og oxidation primært i leveren. Størstedelen af den cirkulerende radioaktivitet (ca. 92 %) findes i form af metabolitter af abirateron. Ud af 15 påviselige metabolitter repræsenterer 2 hovedmetabolitter, abirateronsulfat og N-oxid-abirateronsulfat, sig hver for ca. 43 % af den samlede radioaktivitet.

Elimination

Abiraterons gennemsnitlige halveringstid er ca. 15 timer baseret på data fra raske forsøgspersoner. Efter oral administration af 1.000 mg 14C-mærket abirateronacetat blev ca. 88 % af den radioaktive dosis genfundet i fæces og ca. 5 % i urinen. De vigtigste forbindelser til stede i fæces, er uændret abirateronacetat og abirateron (henholdsvis ca. 55 % og 22 % af den administrerede dosis).

Nedsat leverfunktion

Abirateronacetats farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspersoner med eksisterende let eller moderat nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse A og B) og hos raske kontrolpersoner. Systemisk eksponering af abirateron efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg steg med ca. 11 % og 260 % hos forsøgspersoner med eksisterende let eller moderat nedsat leverfunktion. Abiraterons gennemsnitlige halveringstid forlænges til ca. 18 timer hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion og til ca. 19 timer hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion.

I et andet studie blev abiraterons farmakokinetik undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (n = 8) (Child-Pugh-klasse C) og hos 8 raske kontrolforsøgspersoner med normal leverfunktion. AUC for abirateron steg med ca. 600 %, og fraktionen af frit lægemiddel steg med 80 % hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Hos patienter med eksisterende let nedsat leverfunktion er dosisjustering ikke nødvendig.

Anvendelse af abirateronacetat hos patienter med moderat nedsat leverfunktion bør nøje vurderes, og fordelen skal klart overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.4). Abirateronacetat bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Hos patienter, som får levertoksicitet under behandlingen, kan der opstå behov for at indstille behandlingen og justere dosis (se pkt. 4.2 og 4.4)*.*

Nedsat nyrefunktion

Abirateronacetats farmakokinetik hos patienter med nyresygdom i terminalstadiet, som var i stabil hæmodialysebehandling, blev sammenlignet med matchende kontrolpersoner med normal nyrefunktion. Systemisk eksponering for abirateron øgedes ikke efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg hos forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet, som var i dialyse. Administration til patienter med nedsat nyrefunktion inklusiv alvorligt nedsat nyrefunktion kræver ikke dosisreduktion (se pkt. 4.2). Der er dog ingen klinisk erfaring hos patienter med prostatacancer og svært nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos disse patienter.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

I alle toksicitetsstudier hos dyr var koncentrationen af cirkulerende testosteron signifikant reduceret. Som et resultat heraf blev der observeret reduktion af organvægt og morfologiske og/eller histopatologiske forandringer i forplantningsorganerne samt binyrer, hypofyse og brystkirtler. Alle forandringer viste fuldstændig eller delvis reversibilitet. Forandringerne i forplantningsorganer og androgen-følsomme organer er overensstemmende med abiraterons farmakologiske virkninger. Alle behandlingsrelaterede hormonelle ændringer var reverseret eller viste sig at forsvinde efter en 4-ugers periode uden behandling.

I fertilitetsstudier med både han- og hunrotter reducerede abirateronacetat fertiliteten. Effekten var fuldstændig reversibel 4 til 16 uger efter seponering af abirateronacetat.

I et studie af udviklingstoksicitet hos rotter påvirkede abirateronacetat drægtigheden, herunder fostervægt og overlevelse. Der blev observeret virkninger på de ydre genitalier, selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse studier af fertilitet og udviklingstoksicitet hos rotter blev alle virkninger relateret til abiraterons farmakologiske virkning.

Bortset fra forandringerne i kønsorganer, der opstod i alle toksikologistudier hos dyr, viser de non-kliniske data ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Abirateronacetat var ikke karcinogent i et 6-måneders studie i transgene-(Tg.rasH2) mus. I et 24-måneders karcinogenicitetsstudie hos rotter øgede abirateronacetat incidensen af interstitialcelletumorer i testiklerne. Dette fund anses for at være relateret til abiraterons farmakologiske virkning og specifikt for rotter. Abirateronacetat var ikke karcinogent hos hunrotter.

Miljørisikovurdering

Det aktive stof, abirateron, udgør en miljørisiko for vandmiljøet, især for fisk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (silicificeret): indeholdende mikrokrystallinsk cellulose og silica kolloid vandfri

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Silica, kolloid

Natriumlaurilsulfat

Filmovertræk

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Macrogol

Polyvinylalkohol

Talcum

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar PVC/PE/PVDC/aluminiumsblister.

Hver æske indeholder 56 filmovertrukne tabletter.

Klar PVC/PE/PVDC/aluminiumsblister.

Hver æske indeholder 60 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 5.3).

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65640

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

31. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. april 2025