

24. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Abiraterone "Qilu", filmovertrukne tabletter**

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

32119

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Abiraterone "Qilu"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 253,20 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lyslilla, ovale, filmovertrukne tabletter (20,1 mm lange×10,1 mm brede) præget med ”125” på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Abiraterone "Qilu" 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) som en enkelt daglig dosis, der

ikke må indtages sammen med føde (se ”Administration” nedenfor). Ved samtidig fødeindtagelse øges den systemiske eksponering for abirateron (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosis af prednison eller prednisolon

Til mHSPC bruges Abiraterone "Qilu" sammen med 5 mg prednison eller prednisolon daglig.

Til mCRPC bruges Abiraterone "Qilu" sammen med 10 mg prednison eller prednisolon daglig.

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

*Anbefalet monitorering*

Aminotransferaser bør måles før indledning af behandlingen, hver anden uge i de første tre måneders behandling og hver måned derefter. 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 Abiraterone "Qilu", skal det overvejes at holde patientens kaliumniveau ≥ 4,0 mM.

Hos patienter, der udvikler grad ≥ 3 toksiciteter, herunder hypertension, hypokaliæmi, ødemer og andre, non-mineralokortikoide toksiciteter, bør behandlingen seponeres og hensigtsmæssig behandling institueres. Behandling med Abiraterone "Qilu" bør ikke genoptages, før toksicitetssymptomerne er faldet til grad 1 eller *baseline*-niveau.

Hvis en daglig dosis af enten Abiraterone "Qilu", prednison eller prednisolon springes over, 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 x øvre normalgrænse [ULN]), bør behandlingen omgående indstilles (se pkt. 4.4). Efter at patientens leverfunktionsprøver er faldet til *baseline-*niveauet, kan behandlingen genoptages med en reduceret dosis på 500 mg (en tablet) en gang daglig. Patienter der genopstarter behandlingen, skal have kontrolleret aminotransferaser mindst hver anden uge i tre måneder og en gang om måneden derefter. Hvis der atter opstår levertoksicitet med den reducerede dosis på 500 mg daglig, bør behandlingen seponeres.

I tilfælde af at en patient udvikler svær levertoksicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN) i løbet af behandlingen, bør behandlingen seponeres og ikke senere genoptages hos denne patient.

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med eksisterende, let nedsat lever-funktion, 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 enkeltdoser abirateronacetat på 1.000 mg per os (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af gentagne doser abirateronacetat efter administration hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C). Behovet for dosisjustering kan ikke forudses. Behandling med Abiraterone "Qilu" bør overvejes nøje hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, og fordelene bør klart overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Abiraterone "Qilu" 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 savnes dog 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 Abiraterone "Qilu" til den pædiatriske population.

**Administration**

Abiraterone "Qilu" er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages som en enkeltdosis én gang dagligt på tom mave. Abiraterone "Qilu" skal tages mindst to timer efter et måltid, og mad må ikke indtages før mindst én time efter at have taget Abiraterone "Qilu". Abiraterone "Qilu" 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)].
* Abiraterone "Qilu" 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 mineralokortikoider

Abiraterone "Qilu" kan forårsage hypertension, hypokaliæmi og væskeretention (se pkt. 4.8) som følge af de forhøjede mineralokortikoidniveauer forårsaget af CYP17-hæmning (se pkt. 5.1). Samtidig indgift af et kortikosteroid hæmmer virkningen af det adrenokortikotrope hormon (ACTH), hvilket fører til 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).

Abiraterone "Qilu" bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med kardiovaskulær 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, eller 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. Sikkerhed hos patienter med venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) < 50 % eller hjerteinsufficiens af NYHA-klasse III eller IV (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 Abiraterone "Qilu" 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 tegn og 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 oplever hypokaliæmi i forbindelse med Abiraterone "Qilu"-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 denne behandling (se pkt. 4.2).

Levertoksicitet og nedsat leverfunktion

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

Hvis patienter på noget tidspunkt under behandlingen udvikler alvorlig hepatotoksicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN), bør behandlingen seponeres og ikke genoptages senere.

Patienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis var ekskluderet fra kliniske studier, og der foreligger således ingen data, der understøtter brug af Abiraterone "Qilu" 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 Abiraterone "Qilu" bør overvejes nøje hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, og fordelene bør klart overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). Abiraterone "Qilu" 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, hvoraf nogle havde dødelig udgang (se pkt. 4.8).

Seponering af kortikosteroider og håndtering af stressende situationer

Forsigtighed tilrådes, og patienterne bør overvåges for adrenokortikal insufficiens, hvis behandling med prednison eller prednisolon seponeres. Hvis Abiraterone "Qilu" fortsættes efter kortikosteroidbehandlingen er stoppet, bør patienterne overvåges for symptomer på en forhøjet mængde mineralokortikoider (se information 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 Abiraterone "Qilu" 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 forøge hyperglykæmi, og blodglucose bør måles hyppigt hos patienter med diabetes.

Hypoglykæmi

Der er rapporteret tilfælde af hypoglykæmi ved administration af Abiraterone "Qilu" i kombination med prednison/prednisolon til patienter med præeksisterende diabetes, som fik pioglitazon eller repaglinid (se pkt. 4.5). Derfor bør blodglucose overvåges hos patienter med diabetes.

Anvendelse sammen med kemoterapi

Abiraterone "Qilu"s sikkerhed og virkning ved anvendelse sammen med cytotoksisk kemoterapi er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Intolerans over for hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium pr. dosis på 2 tabletter, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Potentielle risici

Der kan opstå anæmi og seksuel dysfunktion hos mænd med metastaserende prostatacancer - også hos mænd i behandling med Abiraterone "Qilu".

Påvirkning af skeletmuskulatur

Der er rapporteret tilfælde af myopati og rabdomyolyse hos patienter i behandling med Abiraterone "Qilu". De fleste tilfælde indtraf inden for de første 6 behandlingsmåneder og normaliseredes efter seponering af Abiraterone "Qilu". Forsigtighed tilrådes hos patienter i samtidig behandling med lægemidler, der er sat i forbindelse med myopati/rabdomyolyse.

Interaktion 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 abirateron og prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron 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 forsøg.

Det anbefales at efterfølgende behandling med Ra-223 ikke påbegyndes før mindst 5 dage efter den sidste administration af Abiraterone "Qilu" i kombination med prednison/prednisolon.

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

Fødevarers virkning på abirateron

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

Interaktion med andre lægemidler

*Potentialet for, at andre lægemidler påvirker abirateroneksponeringen*

I et klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner, der var blevet præmedicineret med en potent CYP3A4-induktor rifampicin, givet som 600 mg daglig 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 lægemiddelinteraktionsforsøg med CYP2C8, som blev foretaget med raske forsøgspersoner, blev AUC for pioglitazon øget med 46 %, og AUC’er for M-III og M-IV, pioglitazons aktive metabolitter, blev begge formindsket med 10 %, når pioglitazon blev givet sammen med en enkelt dosis på

1.000 mg abirateronacetat. Patienter skal overvåges for tegn på toksicitet, hvis et CYP2C8-substrat med et smalt terapeutisk indeks anvendes samtidigt. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2C8, omfatter pioglitazon og repaglinid (se pkt. 4.4).

Det blev påvist *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 Abiraterone "Qilu" 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 androgenreceptoren og kan øge koncentrationen af prostataspecifikt antigen (PSA). Anvendelse sammen med Abiraterone "Qilu" frarådes (se pkt. 5.1).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

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

Kontraception hos 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 fertil kvinde, bør parret anvende kondom sammen med en anden metode til sikker kontraception. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

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

Amning

Abiraterone "Qilu" 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 eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Abiraterone "Qilu" 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 og forhøjet alanin-aminotransferase og/eller forhøjet aspartat-aminotransferase.

Andre vigtige bivirkninger omfatter hjertelidelser, levertoksicitet, frakturer og allergisk alveolitis.

Abiraterone "Qilu" 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 % *vs.* 8 %, hypertension 22 % *vs.* 16 % og væskeretention (perifert ødem) 23 % *vs.* 17 %*.* Hos patienter der fik abirateronacetat *vs.* patienter der fik placebo, observeredes hypokaliæmi af CTCAE (version 4.0) grad 3 og 4 hos henholdsvis 6 % *vs.*1 %, hypertension af CTCAE (version 4.0) grad 3 og 4 observeredes hos henholdsvis 7 % *vs.* 5 %, og væskeretention (perifert ødem) grad 3 og 4 observeredes hos henholdsvis 1 % *vs.* 1 % af patienterne. Bivirkningerne af mineralokortikoider kunne generelt behandles positivt 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 daglig i kombination med lavdosis prednison eller prednisolon (enten 5 eller 10 mg daglig afhængigt af indikationen).

Bivirkninger observeret i kliniske studier og efter markedsføring 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 almindelig: urinvejsinfektion almindelig: sepsis |
| **Immunsystemet** | ikke kendt: anafylaktiske reaktioner |
| **Det endokrine system** | ikke almindelig: binyreinsufficiens |
| **Metabolisme og ernæring** | meget almindelig: hypokaliæmi  almindelig: hypertriglyceridæmi |
| **Hjerte** | almindelig: hjerteinsufficiens\*, angina pectoris, atrieflimren, takykardi  ikke almindelig: anden arytmi  ikke kendt: myokardieinfarkt, QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5) |
| **Vaskulære sygdomme** | meget almindelig: hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | sjælden: allergisk alveolitisa |
| **Mave-tarm-kanalen** | meget almindelig: diaré almindelige: dyspepsi |
| **Lever og galdeveje** | meget almindelig: forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT b  sjælden: fulminant hepatitis, akut leversvigt |
| **Hud og subkutane væv** | almindelig: udslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | ikke almindelig: myopati, rabdomyolyse |
| **Nyrer og urinveje** | almindelig: hæmaturi |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | meget almindelig: perifert ødem |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-**  **komplikationer** | almindelig: 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

1. Spontane indberetninger efter markedsføring
2. 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 sås 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 sås 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 subgrupperne af patienter med ECOG2 i 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 eller 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-analoger, som er blevet associeret med diabetes, myokardieinfarkt, cerebrovaskulært attak 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 % *vs.* 2,0 %, takykardi 1,9 % *vs.* 1,0 %, angina pectoris 1,7 % *vs.* 0,8 %, hjerteinsufficiens 0,7 % *vs.* 0,2 % og arytmi 0,7 % *vs.* 0,5 %.

*Levertoksicitet*

Hepatotoksicitet med forhøjet ALAT, ASAT og total bilirubin er rapporteret hos patienter i behandling med abirateronacetat. På tværs af de fase 3 kliniske studier blev der rapporteret hepatotoksicitet af grad 3 og 4 (f.eks. stigning i ALAT eller ASAT til > 5 x ULN eller stigning i bilirubin til > 1,5 x ULN) hos ca. 6 % af de patienter, som fik abirateronacetat, typisk i de første 3 måneder efter indledning af behandlingen. I studie 3011 sås hepatotoksicitet 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 hepatotoksicitet, to havde hepatotoksicitet af grad 2, seks havde hepatotoksicitet af grad 3, og to havde hepatotoksicitet af grad 4. Ingen patienter døde af hepatotoksicitet i studie 3011. I de 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 x ULN eller forhøjet bilirubin > 3 x 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 x ULN og forhøjet bilirubin på 2-6 x ULN. Efter seponering af behandlingen normaliseredes leverfunktionsprøverne hos begge patienter, og den ene patient genoptog behandlingen, uden at forhøjelserne indtraf igen. I studie 302 blev der observeret grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-forhøjelser hos 35 (6,5 %) af de patienter, der blev behandlet med abirateronacetat.

Aminotransferaseforhøjelserne forsvandt hos alle undtagen 3 patienter (2 med nye multiple levermetastaser og 1 med ASAT-forhøjelse cirka 3 uger efter sidste abirateronacetat-dosis). I de 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 begrænsedes risikoen for hepatotoksicitet ved at udelukke patienter med *baseline* hepatitis eller signifikante, unormale leverfunktionstest. Studie 3011 ekskluderede patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT > 2,5 x ULN, bilirubin > 1,5 x ULN, eller med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis eller kronisk leversygdom, ascites eller blødningssygdom sekundært til hepatisk dysfunktion. 301-studiet ekskluderede patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT ≥ 2,5 x ULN, hvis der ikke forekom levermetastaser, og > 5 x ULN ved forekomst af levermetastaser. Studie 302 inkluderede ikke patienter med levermetastaser, og patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT ≥ 2,5x ULN blev ekskluderet. Anormale 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 x ULN blev behandlingen ikke genoptaget. Sikkerheden ved at genoptage behandlingen hos disse patienter er ikke klarlagt. Mekanismen bag hepatotoksicitet 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

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med overdosering med abirateronacetat hos mennesker.

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: 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 eksprimeres under og er nødvendigt for androgen biosyntese i tumorvæv i testikler, binyrer og prostata tumor væv. 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-analoger eller orkiektomi, nedsætter produktion af androgen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktion i binyrerne eller i tumoren. Behandling med Abiraterone "Qilu" nedsætter serum-testosteron til et ikke-påviseligt niveau (ved brug af kommercielle analyser), når det gives sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamisk virkning

Abirateronacetat 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-biosyntese. PSA fungerer som biomarkør hos patienter med prostatacancer. I et klinisk fase 3-studie med patienter, som oplevede behandlingssvigt ved 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

Virkning blev klarlagt i tre randomiserede, placebokontrollerede, kliniske

fase 3-multicenterstudier (studie 3011, 302 og 301) med 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 gruppe blev abirateronacetat administreret i en dosis på 1000 mg daglig i kombination med lavdosis prednison 5 mg en gang daglig udover ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), som var standardbehandlingen. Patienter i kontrolgruppen 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 var tidligere orkiektomerede. I den aktive behandlingsarm blev abirateronacetat administreret i en dosis på 1.000 mg daglig i kombination med lavdosis prednison eller prednisolon 5 mg to gange daglig.

Kontrolpatienterne fik placebo og lavdosis prednison eller prednisolon 5 mg to gange daglig.

Ændringer i PSA-serumkoncentration i sig selv medfører ikke altid kliniske fordele. Derfor anbefaledes det 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 androgenreceptoren og kan øge PSA-koncentrationen.

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

I studie 3011 (n=1199) var median-alderen 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 IIIV 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 effekt-endepunkter 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 MRI-scanning (i henhold til RECIST 1.1).

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

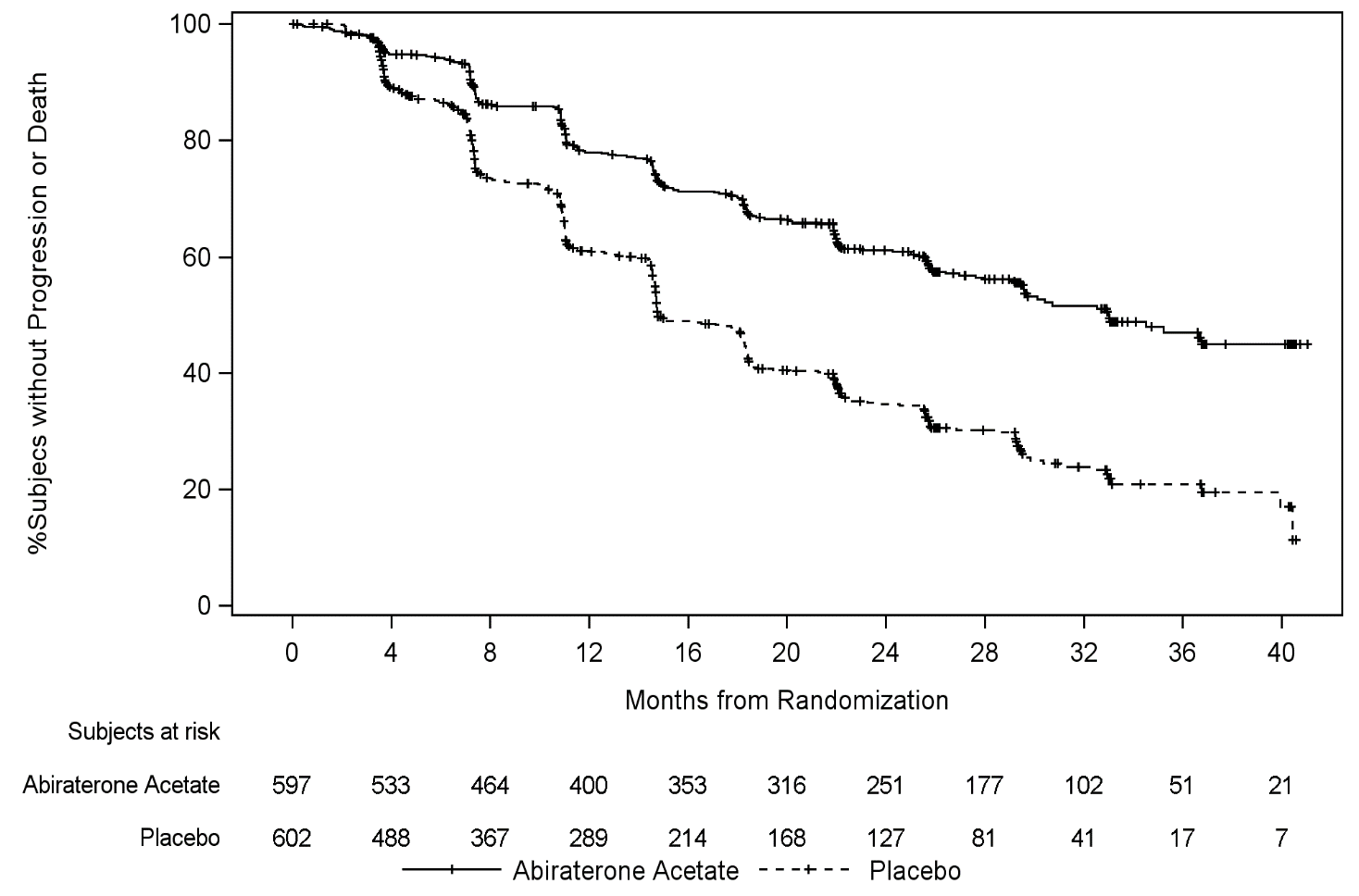
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabel 2: Radiografisk progressionsfri overlevelse – stratificeret analyse; *intent-to-treat*-**  **population (studie PCR3011)** | | |
|  | AA-P | Placebo |
| Randomiserede forsøgspersoner | 597 | 602 |
| Hændelse | 239 (40,0%) | 354 (58,8%) |
| Censureret | 358 (60,0%) | 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 | < 0,0001 |  |
| Hazard ratio (95 % KI)b | 0,466 (0,394, 0,550) |  |

Note: + = Censureret observation, NE= ikke estimerbar. Der er taget højde for den radiografiske progression og dødsfald i definitionen af rPFS-hændelsen. AA-P=forsøgspersoner, der fik abirateronacetat og prednison.

1. p-værdien er fra en log-rank-test stratificeret ud fra ECOG PS-score (0/1 eller 2) og visceral læsion (fraværende eller til stede).
2. *Hazard ratio* er fra en stratificeret *proportional hazards-*model. *Hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for AA-P

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

% forsøgspersoner uden progression eller død



Måneder fra randomisering

Forsøgspersoner med risiko

Abirateronacetat

Abirateronacetat

Abirateronacetaatat

Der observeredes 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;

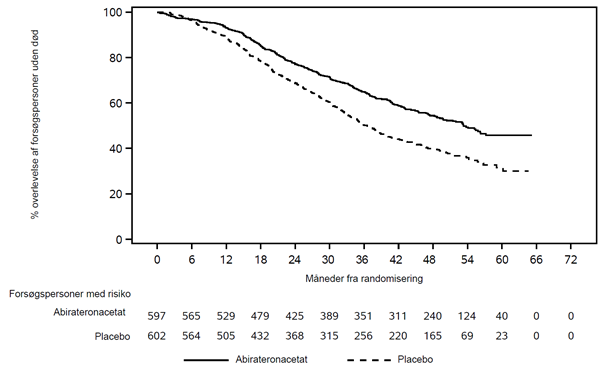
p < 0,0001) (se tabel 3 og figur 2).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 3: Samlet overlevelse for patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i studie PCR3011 (intent-to-treat-analyse)** | | | |
| **Samlet overlevelse** | **Abirateronacetat med Prednison**  **(N=597)** | **Placebo**  **(N=602)** |
| Dødsfald (%) | 275 (46%) | 343 (57%) |
| Median overlevelse (måneder) | 53,3 | 36,5 |
| (95 % KI) | (48,2, NE) | (33,5, 40,0) |
| Hazard ratio (95 % KI)1 | 0,66 (0,56, 0,7) | | |

NE=ikke estimerbar

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

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



Analyser af subgrupperne gav en konsekvent indikation af en fordel ved behandling med abirateronacetat. Behandlingseffekten af AA-P på rPFS og OS i alle på forhånd specificerede subgrupper var gunstig og svarede til den samlede studiepopulation, bortset fra subgruppen 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 for abirateronacetat vs. 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=1,088) var median-alderen 71 år for patienter, der blev behandlet med abirateronacetat samt prednison eller prednisolon, og 70 år for patienter, der blev behandlet med placebo samt 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) performance status var 0 for 76 % patienter og 1 for 24 % patienter i begge grupper. 50 % af patienterne havde kun knoglemetastaser, yderligere 31 % patienter havde knogle- og bløddels- eller lymfekirtelmetastaser, og 19 % af patienterne havde kun bløddels- eller lymfekirtelmetastaser. Patienter med viscerale metastaser blev ekskluderet. Co-primære effekt-endepunkter 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. Studiebehandlinger 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 gennemgået 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 2 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-analoger eller tidligere orkiektomi**

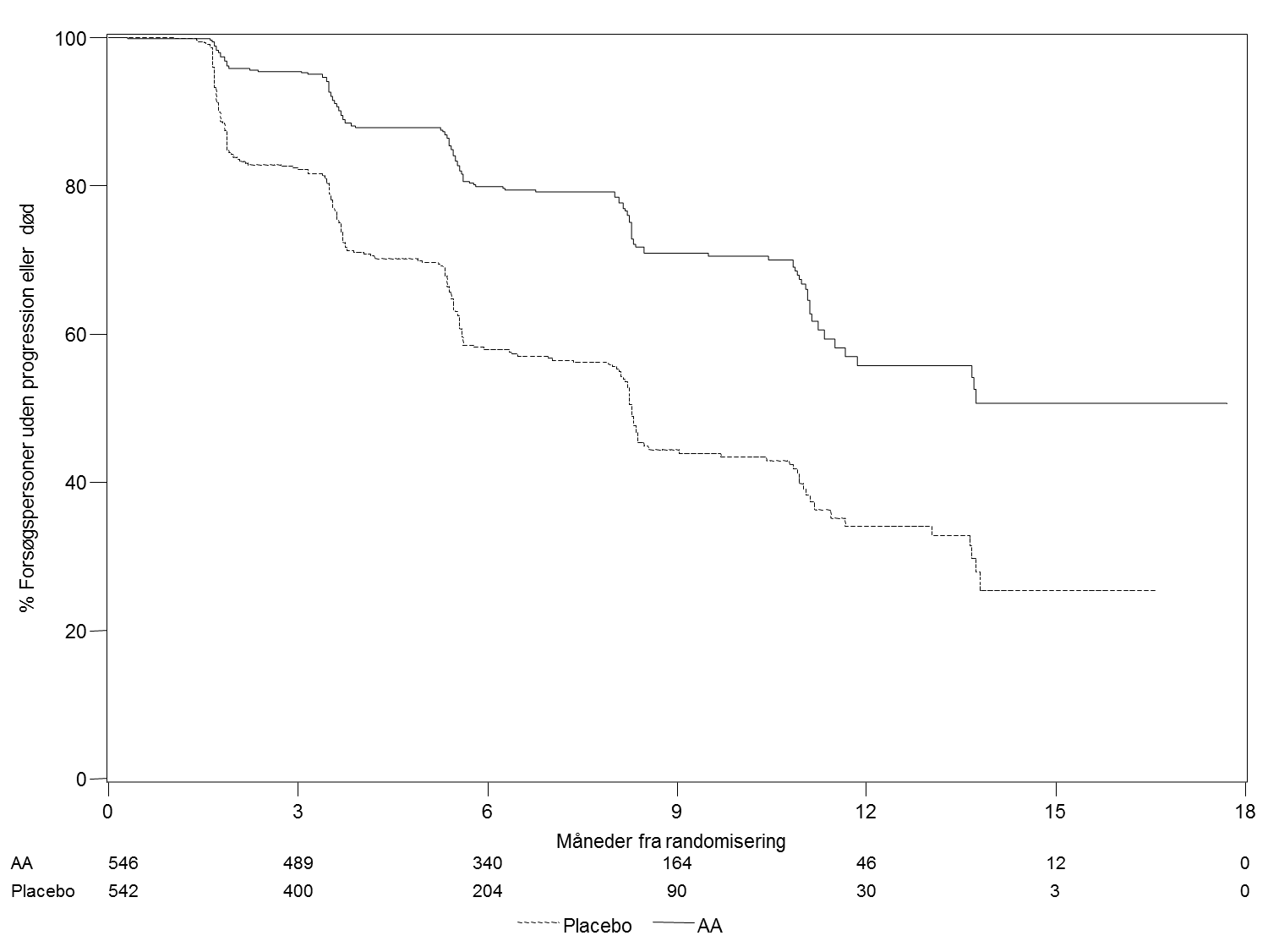
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Abirateronacetat Placebo**  **(N = 546) (N = 542)** | | |
| **Radiografisk progressionsfri**  **overlevelse (rPFS)** |  |  |
|  |  |
| Progression eller død | 150 (28%) | 251 (46%) |
| Median rPFS i måneder | Ikke nået | 8,3 |
| (95 % KI) | (11,66; NE) | (8,12; 8,54) |
| p-værdi\* | < 0.0001  0,425 (0,347; 0,522) | |
| Hazard ratio\*\* (95 % KI) |

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 abirateronacetatgruppen 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.

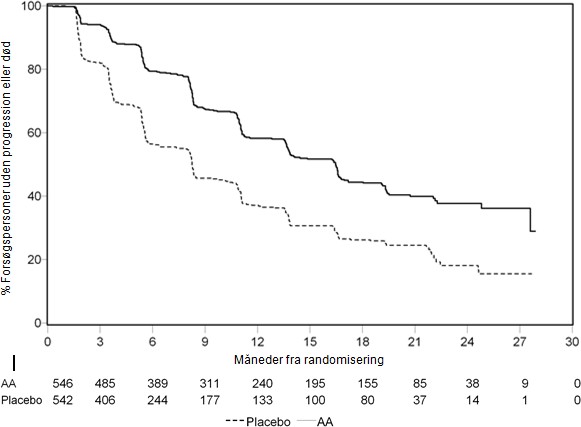
**Tabel 5: Studie 302: Radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi (ved den anden interimanalyse af OS- investigators vurdering)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **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-analoger eller tidligere orkiektomi (ved den anden interimanalyse af OS-investigators vurdering)**



AA= Abirateronacetat

Der blev udført en planlagt interimanalyse (IA) af OS, efter at der var observeret 333 dødsfald. Studiet var ublindet baseret på størrelsesordenen af observeret klinisk nytte, og patienterne i placebogruppen blev tilbudt behandling med abirateronacetat. Samlet overlevelse var længere med abirateronacetat end med placebo, med en 25 % reduktion af dødsrisiko (HR = 0,752; 95 % KI: [0,606; 0,934]; p=0,0097), men data for OS var ikke modne, og interimresultaterne opfyldte ikke den på forhånd specificerede 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 var 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 behandlet med placebo, 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: [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 påvistes, selv om 44 % af patienterne i placebogruppen efterfølgende modtog abirateronacetat behandling.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Abirateronacetat Placebo**  **(N = 546) (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  0,752 (0,606; 0.934) | |
| Hazard ratio\*\* (95 % KI) |
| **Endelig overlevelsesanalyse** |  |  |
|  |  |
| Dødsfald (%) | 354 (65%) | 387 (71%) |
| Median samlet overlevelse (i | 34,7 (32,7; 36,8) | 30,3 (28,7; 33,3) |
| måneder) (95 % KI) |
| p-værdi\*  Hazard ratio\*\* (95 % KI) | 0,0033  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-analoger eller tidligere orkiektomi, endelig analyse**



AA= Abirateronacetat

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

Tid til PSA-progression baseret på PCWG-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- behandling (HR=0,488). Andelen af forsøgspersoner med bekræftet PSA-respons var højere i abirateronacetat-gruppen end i placebogruppen (62 % *vs.* 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 studie-endepunkter 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 smerteintensitetetsprogression 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 studiemedicin, 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.

Median alder for de deltagende patienter var 69 år (interval 39-95). Opstillet efter race fordelte patienterne, som fik abirateronacetat, sig med 737 (93,2 %) kaukasiere, 28 (3,5 %) sorte, 11 (1,4 %) asiater og 14 (1,8 %) andre racer. 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 en enkelt gang 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 mediane samlede overlevelse hos patienter, der blev behandlet med abirateronacetat (se tabel 7).

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

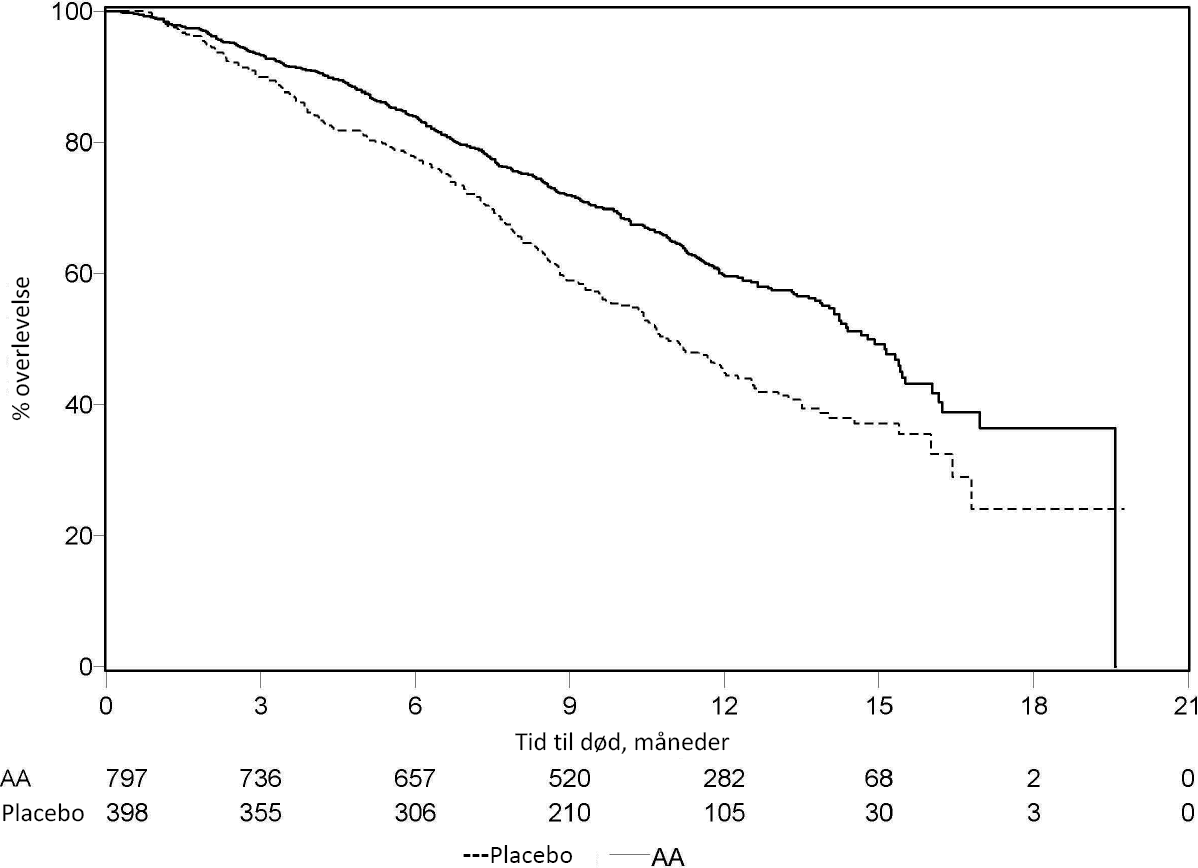
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Abirateronacetat Placebo**  **(N = 797) (N = 398)** | | |
| **Analyse af primær overlevelse** |  |  |
| Død (%) | 333 (42%) | 219 (55%) |
| Median overlevelse (måneder) | 14,8 (14,1; 15,4) | 10,9 (10,2; 12,0) |
| (95 % KI) |  |  |
| p-værdia | < 0,0001  0,646 (0,543; 0,768) | |
| Hazard ratio (95 % KI)b |
| **Opdateret analyse af overlevelse** |  |  |
| Død (%) | 501 (63%) | 274 (69%) |
| Median overlevelse (måneder) | 15,8  (14,8; 17,0) | 11,2  (10,4; 13,1) |
| (95 % KI) |
| 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 vs. 2), smerte-score (fraværende vs. til stede), antal tidligere kemoterapiforløb (1 vs. 2) og type sygdomsprogression (kun PSA vs. radiografi).

*b* Hazard ratio er beregnet ud fra en stratificeret proportional hazards model. En 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).

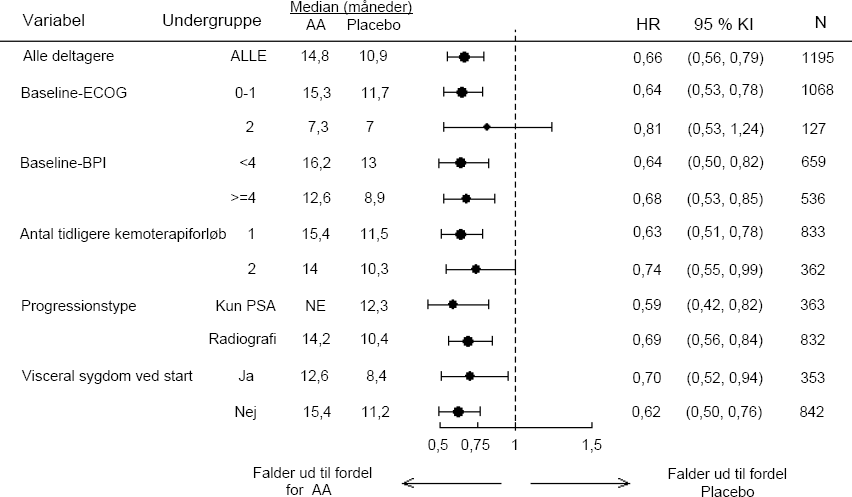
**Figur 6: Kaplan Meier-overlevelseskurver for patienter, der fik enten abirateronacetat eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi**



AA= Abirateronacetat

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

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



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

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 % *vs.* 10 %, p < 0,0001.

Median tid 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 analgetikaforbrug observeret ved to konsekutive evalueringer med fire ugers mellemrum. Kun patienter med smertescore ved *baseline* ≥ 4 og mindst en 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 % *vs.* 28 %), 12 (30 % *vs.* 38 %) og 18 måneder (35 % *vs.* 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 konsekutive besøg, eller en stigning på ≥ 30% i brug af analgetika observeret ved to konsekutive besøg. Tiden til smerteprogression ved den 25. percentil var

7,4 måneder i abirateronacetat-gruppen *versus* 4,7 måneder i placebo-gruppen.

Knoglerelaterede hændelser

En mindre andel af patienter i abirateronacetat-gruppen havde knoglerelaterede hændelser sammenlignet med placebo-gruppen efter 6 måneder (18 % *vs.* 28 %), 12 måneder (30 % *vs.* 40 %), og 18 måneder (35 % *vs.* 40 %). Tiden til første knoglerelaterede hændelse ved 25. percentilen 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, krompression 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 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 Abiraterone "Qilu" i forbindelse med et måltid potentielt resultere i stærkt variabel eksponering. Abiraterone "Qilu" må derfor ikke indtages i forbindelse med et måltid. Abiraterone "Qilu" tabletter skal tages som en enkeltdosis én gang dagligt på tom mave. Abiraterone "Qilu" skal tages mindst to timer efter et måltid, og patienten må ikke spise før mindst én time efter at have taget Abiraterone "Qilu". 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 inklusiv omdannelse til sulfat, hydroxylering og oxidation primært i leveren. Abiraterons metabolitter tegner sig for hovedparten af radioaktiviteten i blodet (ca. 92 %). Ud af 15 påviselige metabolitter tegner 2 hovedmetabolitter, abirateronsulfat og N-oxid-abirateronsulfat, sig hver for ca. 43 % af den totale radioaktivitet.

Elimination

Abiraterons gennemsnitlige halveringstid i plasma 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. Uomdannet abirateronacetat og abirateron udgør de største forekomster i fæces (henholdsvis ca. 55 % og 22 % af den indgivne 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 for abirateron efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg øgedes med ca. 11 % og 260 % hos forsøgspersoner med eksisterende henholdsvis let og 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 forsøg 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 øgedes med ca. 600 %, og fraktionen af frit lægemiddel øgedes med 80 % hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Hos patienter med let nedsat leverfunktion er dosisjustering ikke nødvendig. Anvendelse af abirateronacetat hos patienter med moderat nedsat leverfunktion bør vurderes nøje, 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 hepatotoksicitet 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 savnes dog 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 forandringer var reverseret eller i færd med 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 forandringer 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 carcinogent 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

Lactosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Croscarmellosenatrium (E468)

Natriumlaurilsulfat (E487)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Magnesiumstearat (E572)

Kolloid vandfri silica (kolloid siliciumdioxid) (E551)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Talcum (E533b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke reevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Gennemsigtig PVC-/aluminium-blister, perforeret eller ikke-perforeret

Hvert blister indeholder 14 filmovertrukne tabletter.

Gennemsigtig PVC-/aluminium-blister, perforeret Hvert blister indeholder 12 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser

4 blistere (56 filmovertrukne tabletter), i æske.

5 blistere (60 filmovertrukne tabletter), i æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte 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**

Qilu Pharma Spain S.L.

Paseo de la Castellana 40, planta 8

28046 Madrid

Spanien

**Repræsentant**

EQL Pharma AB

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64670

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. januar 2025