

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abiraterone Krka 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 253,2 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Grå-fiolett til fiolette, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter på ca. 20 mm lengde og 10 mm bredde.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Abiraterone Krka er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal foreskrives av spesialisert helsepersonell.

Dosering

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

Dosering av prednison eller prednisolon

Ved mHSPC brukes Abiraterone Krka sammen med prednison eller prednisolon 5 mg daglig.

Ved mCRPC brukes Abiraterone Krka sammen med prednison eller prednisolon 10 mg daglig.

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

Anbefalt overvåkning

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

Hos pasienter med underliggende hypokalemi eller som utvikler hypokalemi under behandling med Abiraterone Krka, bør det vurderes å opprettholde pasientens kaliumnivå $\geq 4,0$ mM. Hos pasienter som utvikler grad ≥ 3 toksisitet, inkludert hypertensjon, hypokalemi, ødem og annen ikke-mineralkortikoidtoksisitet, bør behandlingen stoppes og relevante medisinske tiltak iverksettes. Behandling med Abiraterone Krka bør ikke startes igjen før toksisitetssymptomene har gått tilbake til grad 1 eller baseline.

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

Levertoksisitet

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Abiraterone Krka i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Abiraterone Krka er til oral bruk.

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kvinner som er eller kan være gravide (se pkt. 4.6).
- Sterkt nedsatt leverfunksjon [Child-Pugh klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].
- Abiraterone Krka sammen med prednison eller prednisolon er kontraindisert i kombinasjon med Ra-223.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

Levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon

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

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

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

Det foreligger ingen data vedrørende klinisk sikkerhet og effekt av gjentatte doser av abirateronacetat gitt til pasienter med moderat eller sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Bruk av Abiraterone Krka bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). Abiraterone Krka skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

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

Kortikosteroidseponering og håndtering av stressituasjoner

Forsiktighet anbefales og mulig binyrebarkinsuffisiens bør overvåkes hos pasienter som seponerer prednison eller prednisolon. Hvis behandling med Abiraterone Krka fortsettes etter

kortikosteroidseponering, bør pasienten overvåkes for symptomer på mineralokortikoidoverskudd (se ovenfor).

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

Bentetthet

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

Tidligere bruk av ketokonazol

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

Hyperglykemi

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

Hypoglykemi

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

Bruk sammen med kjemoterapi

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

Potensiell risiko

Anemi og seksuell dysfunksjon kan forekomme hos menn med metastaserende prostatakref, inkludert de som gjennomgår behandling med Abiraterone Krka.

Skjelettmuskeeffekter

Tilfeller av myopati og rbdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med abirateronacetat. De fleste tilfeller oppstod i løpet av de første 6 behandlingsmånedene og opphørte etter seponering av abirateronacetat. Forsiktighet anbefales hos pasienter som samtidig behandles med legemidler med kjent sammenheng med myopati/rbdomyolyse.

Interaksjoner med andre legemidler

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

Kombinasjon av abirateron og prednison/prednisolon med Ra-223

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

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av mat på abirateronacetat

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

Interaksjoner med andre legemidler

Potensial for at andre legemidler påvirker abiraterons eksponering

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

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

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

Potensial for at andre legemidlers eksponering påvirkes

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

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

I en CYP2C8 legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner økte AUC for pioglitazon med 46 %, og AUC for M-III og M-IV, de aktive metabolittene til pioglitazon, ble redusert med 10 % hver når pioglitazon ble gitt sammen med en enkeltdose på 1000 mg abirateronacetat. Pasientene bør overvåkes for tegn på toksisitet relatert til et CYP2C8-substrat med smal terapeutisk indeks dersom de brukes samtidig. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2C8 er pioglitazon og repaglinid (se pkt. 4.4).

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

Bruk sammen med legemidler som forlenger QT-tiden

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

Bruk sammen med spironolakton

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

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

Prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

Amming

Abiraterone Krka er ikke til bruk hos kvinner.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en analyse av bivirkninger basert på samlede fase 3-studier med abirateronacetat, var bivirkninger sett hos $\geq 10\%$ av pasientene perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon, urinveisinfeksjon, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase. Andre viktige bivirkninger er hjertesykdommer, levertoksisitet, frakturer og allergisk alveolitt.

Abirateron kan gi hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon som en farmakodynamisk følge av virkningsmekanismen. I fase 3-studier ble forventede mineralkortikoidbivirkninger sett hyppigere hos pasienter behandlet med abirateronacetat enn hos pasienter behandlet med placebo: hypokalemi 18 % mot 8 %, hypertensjon 22 % mot 16 % og væskeretensjon (perifert ødem) 23 % mot 17 %. Hos pasienter behandlet med abirateronacetat mot pasienter behandlet med placebo: CTCAE (versjon 4.0) grad 3 og 4 hypokalemi ble sett hos henholdsvis 6 % mot 1 %, CTCAE (versjon 4.0) grad 3 og 4 hypertensjon ble sett hos henholdsvis 7 % mot 5 % og væskeretensjon (perifert ødem) grad 3 og 4 ble sett hos henholdsvis 1 % mot 1 % av pasientene. Mineralkortikoidreaksjoner kan vanligvis behandles med godt resultat. Samtidig bruk av et kortikosteroid reduserer forekomsten og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

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

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier og etter markedsføring

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

* Hjertesvikt omfatter også stuvningssvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon og redusert ejectivesjonsfraksjon

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

^a Spontanrapporter etter markedsføring

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

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

En høyere forekomst av hypertensjon og hypokalemi ble sett hos den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011). Hypertensjon ble sett hos 36,7 % av pasientene i den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 11,8 % og 20,2 % i studie 301 og 302. Hypokalemi ble sett hos 20,4 % av pasientene i den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 19,2 % og 14,9 % i studie 301 og 302.

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære reaksjoner

De tre fase 3-studiene ekskluderte pasienter med ukontrollert hypertensjon, klinisk signifikant hjertesykdom bekreftet som hjerteinfarkt, arterielle trombosekomplikasjoner de siste 6 månedene, alvorlig eller ustabil angina, NYHA-klasse III eller IV hjertesvikt (studie 301) eller klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) eller ejectivesjonsfraksjonsmålinger < 50 %. Alle inkluderte pasienter (både pasienter behandlet med aktiv kontroll og placebo) fikk samtidig androgensuppressiv behandling, hovedsakelig ved bruk av LHRH-analoger, som har vært forbundet med diabetes,

hjerteinfarkt, cerebrovaskulære komplikasjoner og plutselig hjertedød. Forekomsten av kardiovaskulære bivirkninger i fase 3-studiene hos pasienter som tok abirateronacetat sammenlignet med pasienter som tok placebo, var som følger: atrieflim 2,6 % mot 2,0 %, takykardi 1,9 % mot 1,0 %, angina pectoris 1,7 % mot 0,8 %, hjertesvikt 0,7 % mot 0,2 % og arytmi 0,7 % mot 0,5 %.

Levertoksisitet

Levertoksisitet med økt ALAT, ASAT og totalbilirubin er rapportert hos pasienter behandlet med abirateronacetat. I kliniske fase 3-studier ble levertoksisitet grad 3 og 4 (f.eks. ALAT- eller ASAT-økning > 5 x øvre normalgrense eller bilirubinøkning $> 1,5$ x øvre normalgrense) rapportert hos ca. 6 % av pasientene som fikk abirateronacetat, vanligvis de første 3 månedene etter behandlingsstart. I studie 3011 ble levertoksisitet grad 3 eller 4 sett hos 8,4 % av pasientene behandlet med abirateron. Ti pasienter som fikk abirateron seponerte på grunn av levertoksisitet; to hadde levertoksisitet grad 2, seks hadde levertoksisitet grad 3 og to hadde levertoksisitet grad 4. Ingen pasienter døde av levertoksisitet i studie 3011. I de kliniske fase 3-studiene var pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT ved baseline mer utsatt for å få økninger i leverfunksjonsprøver enn de som startet med normalverdier. Ved ALAT- eller ASAT-økning > 5 x øvre normalgrense eller bilirubinøkning > 3 x øvre normalgrense ble behandling med abirateronacetat utsatt eller seponert. I to tilfeller forekom markerte økninger i leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.4). Disse to pasientene med normal leverfunksjon ved baseline fikk ALAT- eller ASAT-økninger 15 til 40 x øvre normalgrense og bilirubinøkning 2 til 6 x øvre normalgrense. Ved seponering av abirateronacetat ble leverfunksjonsprøvene normalisert hos begge pasienter, og den ene pasienten ble behandlet igjen uten tilbakefall av økningene. I studie 302 ble det observert grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-økninger hos 35 (6,5 %) pasienter behandlet med abirateronacetat. ALAT økninger opphørte hos alle bortsett fra 3 pasienter (2 med nye multiple levermetastaser og 1 med ASAT-økning ca. 3 uker etter siste dose med abirateronacetat). I de kliniske fase 3-studiene ble seponering av behandlingen som følge av ALAT- og ASAT-økning eller leverfunksjonsforstyrrelser rapportert hos 1,1 % av pasientene som ble behandlet med abirateronacetat og 0,6 % av pasientene behandlet med placebo. Det ble ikke rapportert noen dødsfall som følge av levertoksisitet.

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av abirateron hos mennesker.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, andre hormonantagonister og beslektede substanser, ATC-kode: L02BX03

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

Studie 3011 (pasienter med nydiagnostisert høyrisiko mHSPC)

I studie 3011 (n=1199) var medianalderen til de inkluderte pasientene 67 år. Antall pasienter behandlet med abirateronacetat fordelt på folkegruppe var kaukasoide 832 (69,4 %), asiater 246 (20,5 %), mørkhudete av afrikansk opprinnelse eller afroamerikanere 25 (2,1 %), andre 80 (6,7 %), ukjent/ikke

rapportert 13 (1,1 %) og amerikanske indianere eller alaskere 3 (0,3 %). ECOG-funksjonsstatus var 0 eller 1 for 97 % av pasientene. Pasienter med kjente hjernemetastaser, ukontrollert hypertensjon, signifikant hjertesykdom eller NYHA-klasse II-IV hjertesvikt ble ekskludert. Pasienter tidligere behandlet med farmakoterapi, strålebehandling eller kirurgi mot metastaserende prostatakrefte ble ekskludert, med unntak av inntil 3 måneder med ADT eller 1 kur med palliativ stråling eller kirurgi til behandling av symptomer som følge av metastaserende sykdom. Koprime effektendepunkter var totaloverlevelse (OS) og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). Median baseline smerte-score, målt med BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) smerteskjema var 2,0 i både behandlings- og placebogruppen. I tillegg til de koprime endepunktmålene, ble effekt også vurdert ved hjelp av tid til skjelettrelatert hendelse (SRE), tid til påfølgende prostatakreftebehandling, tid til oppstart av kjemoterapi, tid til smerteprogresjon og tid til PSA-progresjon. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon, tilbaketrukket samtykke eller forekomst av uakseptabel toksisitet eller dødsfall.

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

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

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

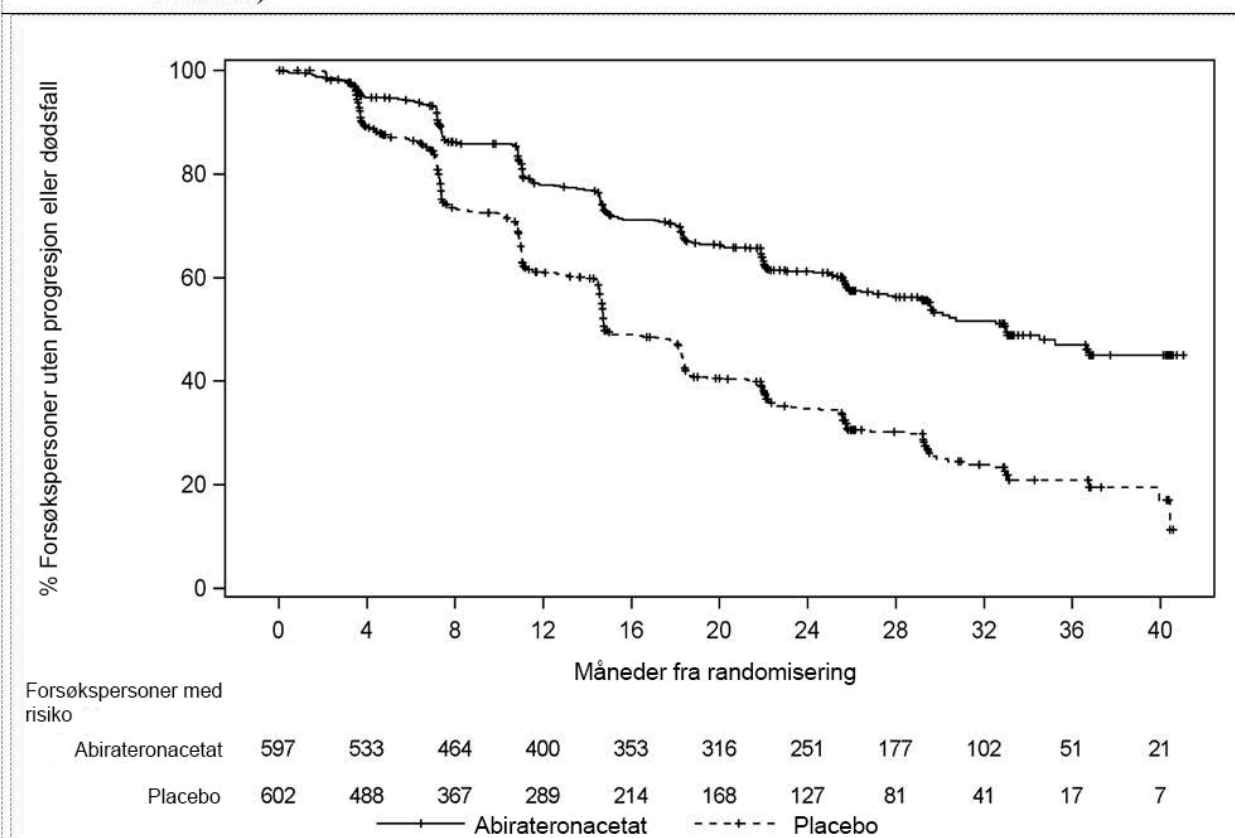
	AA-P	Placebo
Forsøkspersoner randomisert	597	602
Hendelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Utelatt	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid til hendelse (måneder)		
Median (95 % KI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Spredning	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p verdi ^a	< 0,0001	
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,466 (0,394,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

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

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

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

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



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

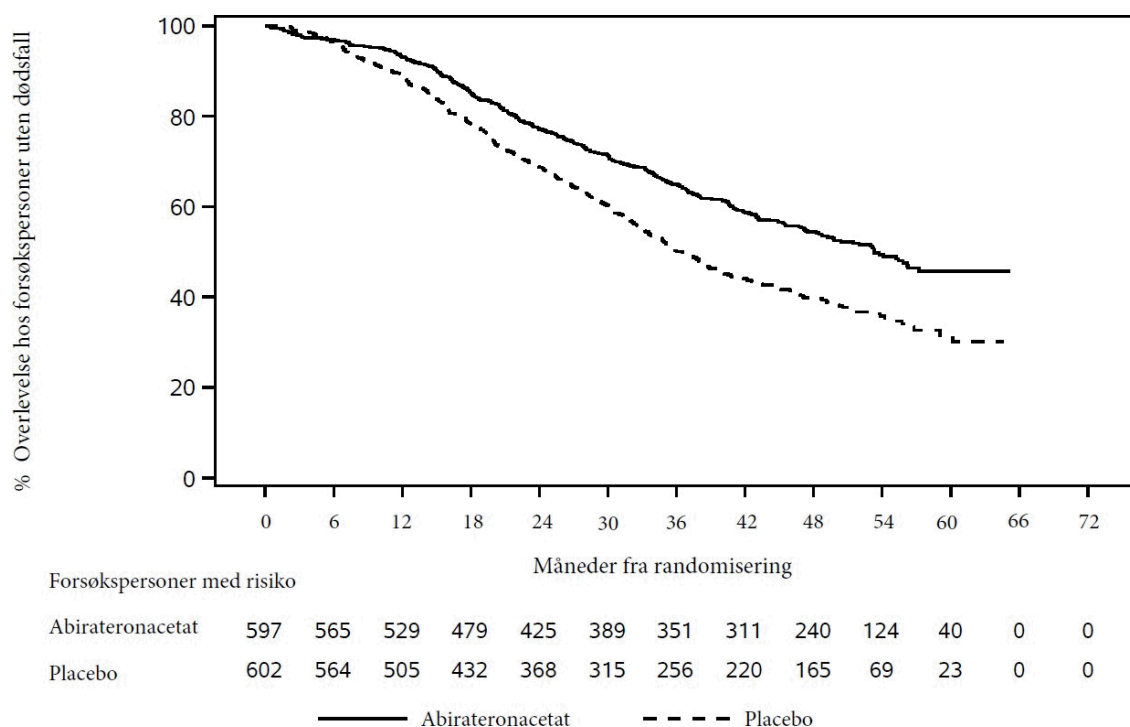
Tabell 3: Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med abirateron eller placebo i studie PCR3011 (intent-to-treat-analyse)

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

NE = Kan ikke anslås

¹ Risikoforhold er fra en stratifisert proporsjonal risikomodel. Risikoforhold < 1 er i favør av abirateronacetat med prednison.

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



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

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

Studie 302 (kjemoterapi-naïve pasienter)

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

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

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) ble vurdert ved hjelp av sekvensielle billedanalysestudier definert ved PCWG2-kriterier (for skjelettløsninger) og modifiserte RECIST-

kriterier (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (for bløtvevslesjoner). Ved analyse av rPFS ble det brukt sentralt evaluert radiografisk progresjonsvurdering.

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

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

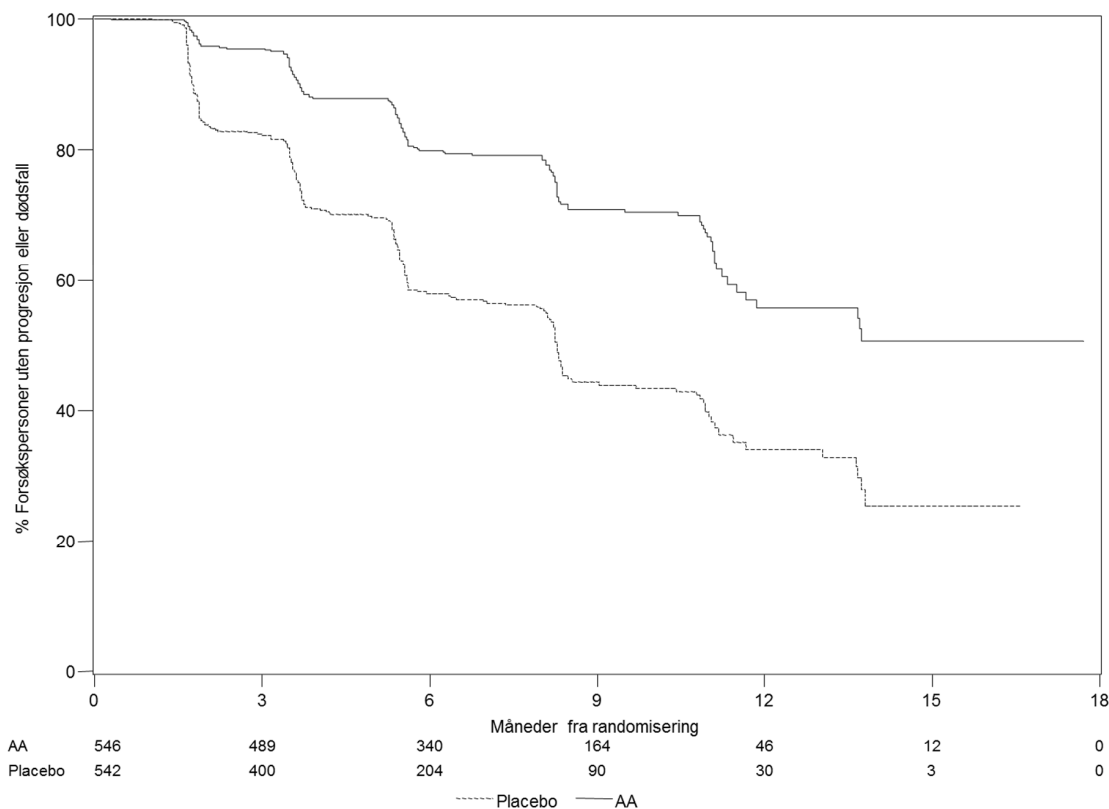
	Abirateronacetat	Placebo
	(N = 546)	(N = 542)
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)		
Progresjon eller dødsfall	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i måneder	Ikke nådd	8,3
(95 % KI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-verdi*	< 0,0001	
Risikoforhold** (95 % KI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= Ikke anslått

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

** Risikoforhold < 1 er i favør av abirateronacetat

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



AA=abirateronacetat

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

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

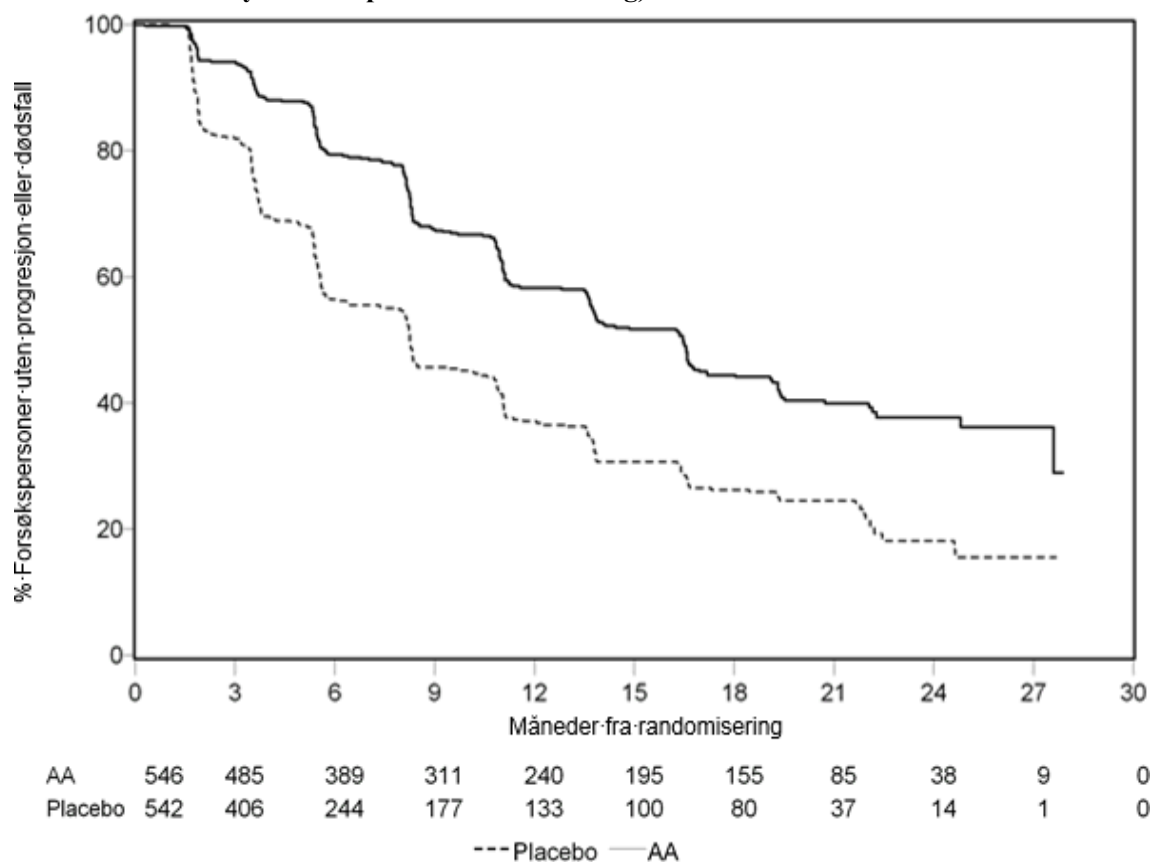
Tabell 5: Studie 302: Radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med abirateronacetat eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi (den andre interimanalysen av utprøvers OS-vurdering)

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

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

** Risikoforhold < 1 er i favør av abirateronacetat

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



AA=abirateronacetat

En planlagt interimanalyse (IA) av OS ble gjennomført etter 333 observerte dødsfall. Studien var ublindert med hensyn til størrelse av observert klinisk effekt, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt

behandling med abirateronacetat. Totaloverlevelse var lengre for abirateronacetat enn placebo med 25 % risikoreduksjon for dødsfall (HR=0,752; 95 % KI: [0,606, 0,934], p=0,0097), men data på OS var ikke modne, og interimresultatene nådde ikke den forhåndsdefinerte stoppgrensen for statistisk signifikans (se tabell 6). Overlevelse ble fulgt videre etter denne IA.

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

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

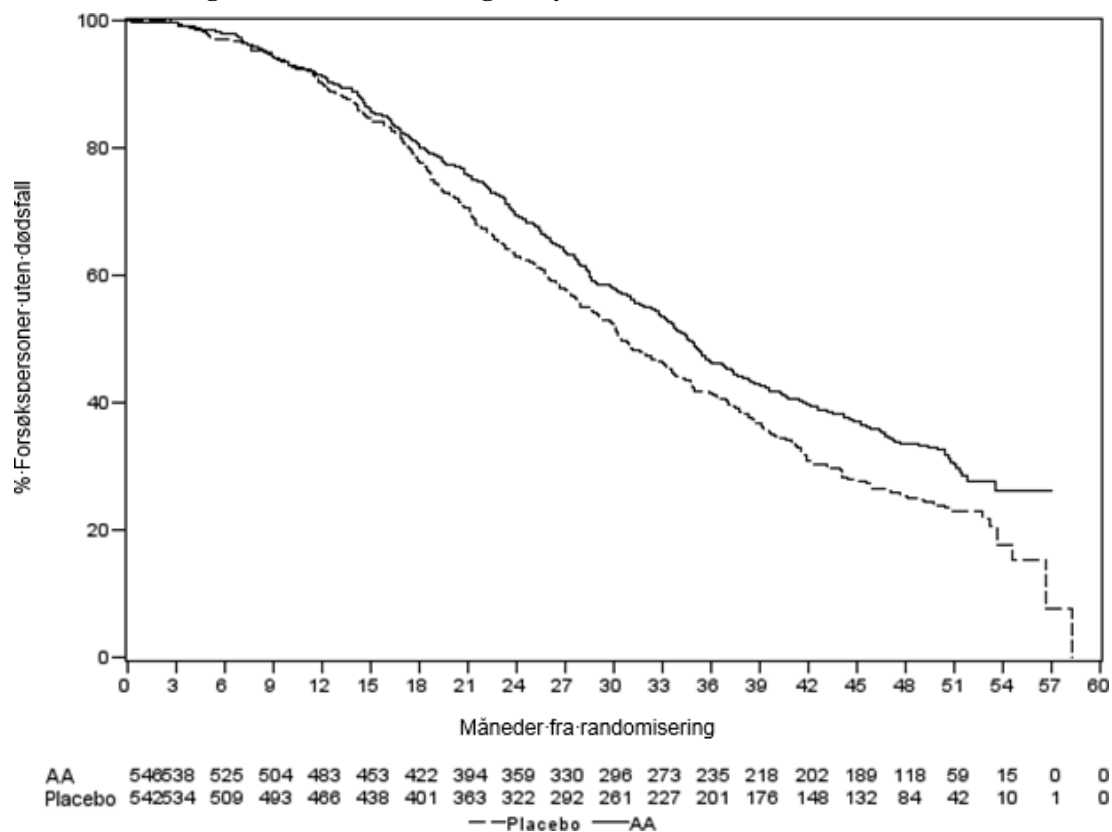
	Abirateronacetat (N = 546)	Placebo (N = 542)
Interim overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	Ikke nådd (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-verdi*	0,0097	
Risikoforhold** (95 % KI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Endelig overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	354 (65 %)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

NE= Ikke anslått

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

** Risikoforhold < 1 er i favør av abirateronacetat

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



AA=abirateronacetat

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

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

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

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

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

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

Objektiv respons: Objektiv respons ble definert som andelen av forsøkspersoner med målbar sykdom

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

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

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

Studie 301 (pasienter som tidligere hadde fått kjemoterapi)

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

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

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

Tabell 7: Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med abirateronacetat eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

	Abirateronacetat (N = 797)	Placebo (N = 398)
Primær overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianoverlevelse (måneder)	14,8	10,9
(95 % KI)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
p-verdi ^a	$< 0,0001$	
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Oppdatert overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medianoverlevelse (måneder)	15,8	11,2
(95 % KI)	(14,8; 17,0)	(10,4; 13,1)
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

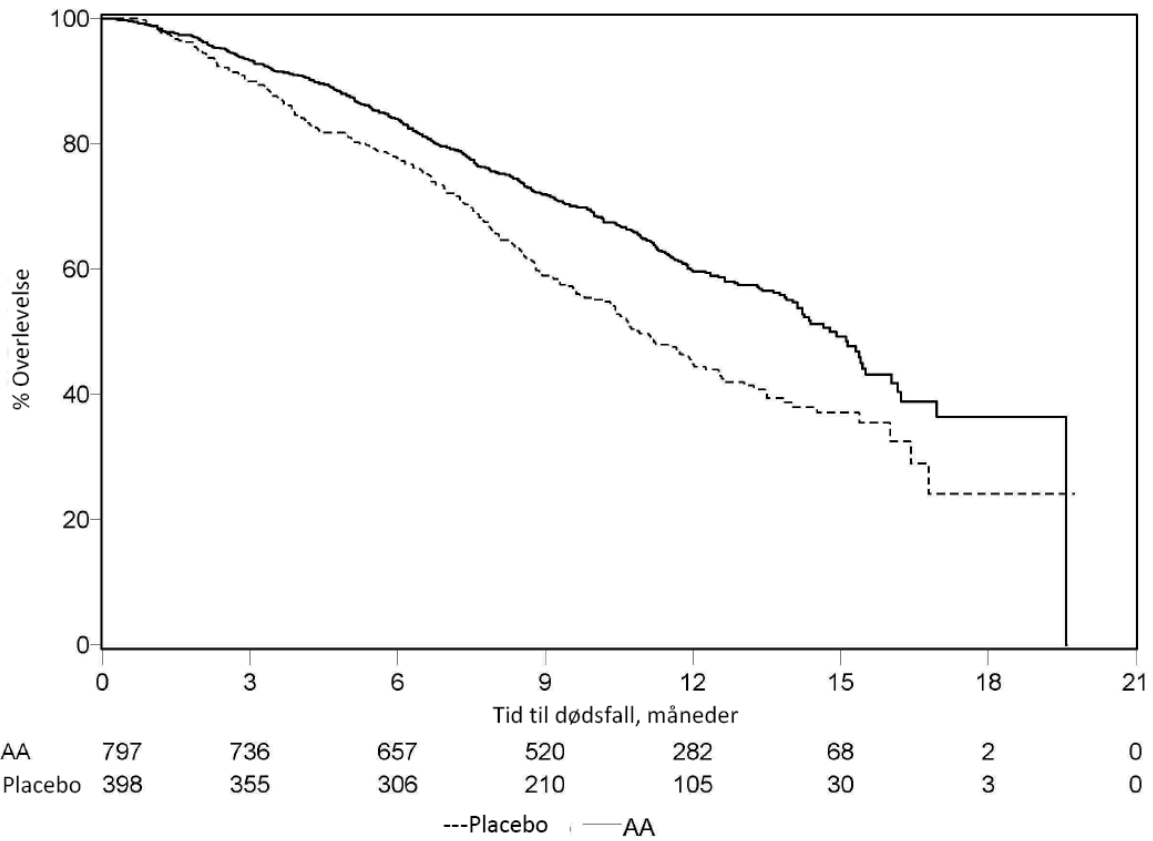
^a p-verdi kommer fra en log-ranktest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0-1 vs. 2), smertescore (fraværende vs. nærværende), antall tidligere kjemoterapiregimer (1 vs. 2) og type sykdomsprogresjon (kun PSA vs. radiografisk).

^b Risikoforhold kommer fra en stratifisert proporsjonal risikomodel. Risikoforhold < 1 er i favør av abirateronacetat

Ved alle evalueringstidspunkter etter de første behandlingsmånedene var en høyere andel av

pasientene behandlet med abirateronacetat i live, sammenlignet med andelen av pasienter behandlet med placebo (se figur 6).

Figur 6: Kaplan Meier overlevelseskurver for pasienter behandlet med abirateronacetat eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi



Subgruppeanalyse av overlevelse viste konsistent bedre overlevelse ved behandling med abirateronacetat (sefigur 7).

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

Variabel	Subgruppe	Median (måneder)		HR	95 % C.I.	N
		AA	Placebo			
Alle forsøkspersoner	ALLE	14,8	10,9	0,66	(0,56, 0,79)	1195
Baseline ECOG	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53, 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53, 1,24)	127
Baseline BPI	<4	16,2	13	0,64	(0,50, 0,82)	659
	>=4	12,6	8,9	0,68	(0,53, 0,85)	536
Antall tidligere kjemoregimer	1	15,4	11,5	0,63	(0,51, 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55, 0,99)	362
Type progresjon	Kun PSA	NE	12,3	0,59	(0,42, 0,82)	363
	Radiografisk	14,2	10,4	0,69	(0,56, 0,84)	832
Visceral sykdom ved inklusjon	Ja	12,6	8,4	0,70	(0,52, 0,94)	353
	Nei	15,4	11,2	0,62	(0,50, 0,76)	842

AA=abirateronacetat, BPI=Brief Pain Inventory smerteskjema, C.I.=konfidensintervall, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsscore, HR=risikoforhold, NE=ikke evaluert

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

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

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

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

Smertes

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

En lavere andel av pasientene behandlet med abirateronacetat hadde smerteprogresjon sammenlignet med pasienter som fikk placebo etter 6 (22 % mot 28 %), 12 (30 % mot 38 %) og 18 måneder (35 % mot 46 %). Smerteprogresjon var definert som en økning fra baseline $\geq 30\%$ i BPI-SF verste smerteintensitet de siste 24 timene uten reduksjon i analgetikabruk ved to påfølgende kontroller, eller en økning $\geq 30\%$ i analgetikabruk ved to påfølgende kontroller. Tid til smerteprogresjon i 25-persentilen var 7,4 måneder i abirateron-gruppen og 4,7 måneder i placebogruppen.

Skjelettrelaterte hendelser

En lavere andel av pasientene i abirateron-gruppen hadde skjelettrelaterte hendelser sammenlignet med placebogruppen etter 6 måneder (18 % mot 28 %), 12 måneder (30 % mot 40 %) og 18 måneder

(35 % mot 40 %). Tid til første skjelettrelaterte hendelse i 25-persentilen i abirateron-gruppen var dobbelt så lang som i kontrollgruppen, 9,9 måneder mot 4,9 måneder. En skjelettrelatert hendelse var definert som en patologisk fraktur, ryggmargskompresjon, palliativ stråling av skjelett eller ortopedisk kirurgi.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder abirateronacetat i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved avansert prostatakraft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til abirateronacetat ble undersøkt hos forsøkspersoner med underliggende lett eller

moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) og hos friske forsøkspersoner. Systemisk abirateroneksposering etter en oral enkeltdose på 1000 mg økte med henholdsvis ca. 11 % og 260 % hos forsøkspersoner med underliggende lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Gjennomsnittlig halveringstid for abirateron er forlenget til ca. 18 timer hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon og til ca. 19 timer hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon.

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E 464)
Natriumlaurylsulfat
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmbrasjering

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

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/PE/PVDC//papir/aluminium): 56, 60 filmbrasjerte tabletter, i en eske.
Blister (PVC/PE/PVDC//papir/aluminium) kalenderpakning: 56 filmbrasjerte tabletter, i en eske.

Ikke alle pakkingsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Som følge av virkningsmekanismen kan dette legemidlet skade fosterutviklingen. Kvinner som er gravide eller som kan være gravide skal derfor ikke håndtere det uten beskyttelse, f.eks. hansker.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

56 filmbrasjerte tabletter: EU/1/21/1553/001
60 filmbrasjerte tabletter: EU/1/21/1553/002
56 filmbrasjerte tabletter (kalenderpakning): EU/1/21/1553/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tyskland

KRKA-FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

● **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

● **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abiraterone Krka 500 mg filmdrasjerte tabletter

abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

filmdrasjert tablett

56 filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

Ta Abiraterone Krka minst én time før eller minst to timer etter at du har spist.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

Kvinner som er eller kan være gravide skal ikke håndtere Abiraterone Krka uten hansker.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1553/001 56 filmdrasjerte tabletter

EU/1/21/1553/002 60 filmdrasjerte tabletter

EU/1/21/1553/003 56 filmdrasjerte tabletter (kalenderpakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Abirateone Krka 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL

STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART
FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abiraterone Krka 500 mg filmdrasjerte tabletter

abirateronacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Kalenderpakning

Man.

Tir.

Ons.

Tor.

Fre.

Lør.

Søn.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Abiraterone Krka 500 mg filmdrasjerte tabletter abirateronacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Abiraterone Krka er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Abiraterone Krka
3. Hvordan du bruker Abiraterone Krka
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Abiraterone Krka
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Abiraterone Krka er og hva det brukes mot

Abiraterone Krka inneholder et legemiddel som kalles abirateronacetat. Det brukes til å behandle prostatakreft med spredning til andre deler av kroppen hos voksne menn. Abiraterone Krka hindrer at kroppen din lager testosteron, og dette kan bremse veksten av prostatakreft.

Forskrives Abiraterone Krka på et tidlig stadium av sykdommen, hvor hormonbehandling fortsatt har effekt, brukes det sammen med en legemidler som senker testosteronnivået (androgensuppressiv behandling).

Når du bruker dette legemidlet, vil legen din også forskrive et annet legemiddel som kalles prednison eller prednisolon. Dette er for å redusere faren for at du får høyt blodtrykk, for mye vann i kroppen (væskeansamling) eller redusert mengde av kalium i blodet.

2. Hva du må vite før du bruker Abiraterone Krka

Bruk ikke Abiraterone Krka

- dersom du er allergisk overfor abirateronacetat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er kvinne, spesielt dersom du er gravid. Abiraterone Krka skal kun brukes av mannlige pasienter.
- dersom du har alvorlig leverskade.
- i kombinasjon med Ra-223 (som brukes til behandling av prostatakreft).

Bruk ikke dette legemidlet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Abiraterone Krka:

- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har blitt fortalt at du har høyt blodtrykk eller hjertesvikt eller lavt kaliumnivå i blodet (lavt kaliumnivå i blodet kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer).
- hvis du har hatt andre hjerte- eller karproblemer.

- hvis du har uregelmessig eller høy puls.
- hvis du er kortpustet.
- hvis du raskt har gått opp i vekt.
- hvis du har hevelser i føtter, ankler eller ben.
- hvis du tidligere har tatt et legemiddel som heter ketokonazol mot prostatakrefte.
- om behovet for å ta dette legemidlet sammen med prednison eller prednisolon.
- om mulige påvirkninger av skjelettet.
- hvis du har høyt blodsukker.

Informér legen dersom du har blitt fortalt at du har hjerte- eller karsykdom, inkludert hjerterytmeproblemer (arytmi), eller behandles med legemidler mot slik sykdom.

Informér legen dersom du har gulning av huden eller øynene, mørkere urin eller kraftig kvalme eller oppkast, da dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer. I sjeldne tilfeller kan det oppstå leverfunksjonssvikt (kalt akutt leversvikt) som kan være dødelig.

Redusert antall røde blodceller, redusert sexlyst (libido), muskelsvakheter og/eller muskelsmerter kan forekomme.

Abiraterone Krka må ikke gis i kombinasjon med Ra-223 på grunn av mulig økt risiko for benbrudd eller dødsfall.

Du må vente 5 dager før behandling med Ra-223 kan startes opp, dersom du planlegger å ta Ra-223 etter behandling med Abiraterone Krka og prednison/prednisolon.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Blodprøver

Abiraterone Krka kan påvirke leveren uten at du nødvendigvis får noen symptomer. Når du bruker dette legemidlet, kommer legen til å sjekke blodprøver regelmessig for eventuell leverpåvirkning.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til bruk hos barn og ungdom. Oppsøk sykehus umiddelbart hvis barn eller ungdom har fått i seg Abiraterone Krka ved et uhell. Ta med deg pakningsvedlegget for å vise det til legen.

Andre legemidler og Abiraterone Krka

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er viktig fordi Abiraterone Krka kan øke virkningen av mange legemidler, inkludert hjertelegemidler, beroligende midler, enkelte legemidler mot diabetes, urtelegemidler (f.eks. johannesurt) og andre legemidler. Det er mulig at legen vil endre dosen av disse legemidlene. Visse legemidler kan også øke eller redusere Abiraterone Krkas virkning. Dette kan medføre bivirkninger eller at Abiraterone Krka ikke virker så godt som det skal.

Androgenhemmende behandling kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer. Informér legen din dersom du får legemidler som

- brukes til behandling av hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol)
- øker risikoen for hjerterytmeproblemer [f.eks. metadon (brukes til smertelindring og ved rusavvenning), moksifloksacin (et antibiotikum), antipsykotika (brukes mot alvorlige sinnslidelser)].

Snakk med lege dersom du bruker noen av legemidlene listet opp ovenfor.

Inntak av Abiraterone Krka sammen med mat

- Dette legemidlet skal ikke tas sammen med mat (se avsnitt 3 ”Bruk av dette legemidlet”).
- Inntak av Abiraterone Krka sammen med mat kan forårsake bivirkninger.

Graviditet og amming

Abiraterone Krka er ikke til bruk hos kvinner.

- Dette legemidlet kan forårsake skader på det ufødte barnet hvis det brukes av gravide kvinner.
- Kvinner som er gravide eller som kan være gravide skal bruke hansker hvis de skal berøre eller håndtere Abiraterone Krka.
- Hvis du har sex med en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke kondom pluss annen sikker prevensjon.
- Hvis du har sex med en gravid kvinne, skal du bruke kondom for å beskytte det ufødte barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet påvirker din evne til å kjøre og bruke verktøy eller maskiner.

Abiraterone Krka inneholder laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på to tabletter og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Abiraterone Krka

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er 1000 mg (to tabletter) én gang daglig.

Bruk av dette legemidlet

- Innta dette legemidlet via munnen.
- **Ta ikke Abiraterone Krka sammen med mat.**
- **Ta Abiraterone Krka minst én time før eller minst to timer etter at du har spist** (se avsnitt 2 ”Inntak av Abiraterone Krka sammen med mat”).
- Svelg tablettene hele med vann.
- Ikke del tablettene.
- Abiraterone Krka tas sammen med et legemiddel som kalles prednison eller prednisolon. Bruk prednison eller prednisolon slik legen din har fortalt deg.
- Du må ta prednison eller prednisolon hver dag mens du tar Abiraterone Krka.
- Mengden av prednison eller prednisolon du skal ta kan måtte endres hvis det oppstår en medisinsk akutsituasjon. Legen forteller deg om du må endre mengden av prednison eller prednisolon. Ikke slutt å ta prednison eller prednisolon hvis ikke legen din ber deg om det.

Legen kan også forskrive andre legemidler mens du tar Abiraterone Krka og prednison eller prednisolon.

Dersom du tar for mye av Abiraterone Krka

Snakk med lege eller oppsøk sykehus omgående dersom du tar for mye.

Dersom du har glemt å ta Abiraterone Krka

- Dersom du har glemt å ta Abiraterone Krka eller prednison eller prednisolon, skal du ta din vanlige dose neste dag.
- Dersom du har glemt å ta Abiraterone Krka eller prednison eller prednisolon mer enn én dag,

skal du omgående snakke deg med legen.

Dersom du avbryter behandling med Abiraterone Krka

Ikke slutt å ta Abiraterone Krka eller prednison eller prednisolon hvis ikke legen din ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Abiraterone Krka og oppsøk lege omgående hvis du merker noe av følgende:

- muskelsvakhet, muskelrykninger eller hjertebank (palpitasjoner). Dette kan være tegn på at kaliumnivået i blodet er lavt.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- vann i beina eller føttene
- lavt kaliumnivå i blodet
- forhøyede leverfunksjonsprøver
- høyt blodtrykk,
- urinveisinfeksjon
- diaré

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- høyt fettnivå i blodet
- brystmerter
- uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer)
- hjertesvikt
- høy puls
- alvorlige infeksjoner kalt sepsis
- benbrudd
- fordøyelsesbesvær
- blod i urinen
- utslett

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- binyreproblemer (relatert til problemer med salt- og vannbalansen)
- hjerterytmeforstyrrelser (arytmi)
- muskelsvakhet og/eller muskelsmerter

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

- lungeirritasjon (også kalt allergisk alveolitt)
- leverfunksjonssvikt (også kalt akutt leversvikt)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Hjerteinfarkt, forandringer i EKG - elektrokardiogram (QT-forlengelse)
- alvorlige allergiske reaksjoner med svelge- eller pustevansker, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals, eller et kløende utslett.

Bentap kan forekomme hos menn som får behandling for prostatakraft. Abiraterone Krka i kombinasjon med prednison eller prednisolon kan øke bentapet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Abiraterone Krka

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteret etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Abiraterone Krka

- Virkestoff er abirateronacetat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: laktosemonohydrat, hypromellose (E 464), natriumlaurylsulfat, krysskarmellosenatrium (E 468), silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose, silika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat (E 470b).
Filmdrasjering: makrogol, poly(vinylalkohol), talkum (E 553b), titandioksid (E 171), jernoksid rødt (E 172), jernoksid svart (E 172)
Se avsnitt 2 «Abiraterone Krka inneholder laktose og natrium».

Hvordan Abiraterone Krka ser ut og innholdet i pakningen

Grå-fiolett til fiolette, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter på ca. 20 mm lengde og 10 mm bredde.

Abiraterone Krka er tilgjengelig i esker som inneholder:

- 56 eller 60 filmdrasjerte tabletter i blister,
- 56 filmdrasjerte tabletter i blister, kalenderpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Tilvirker

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland
KRKA-FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tel.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

123 Acurae Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 590910

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: + 30 210 8009111 - 120

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.