

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Accord 250 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mg abirateroniasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 189 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen soikea tabletti, noin 16 mm pitkä ja 9,5 mm leveä, toisella puolella on merkintä ”ATN” ja toisella puolella ”250”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abiraterone Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa:

- äskettäin diagnosoidun korkean riskin etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon miehille yhdistelmänä androgeenideprivaatiohoidon kanssa (ks. kohta 5.1).
- etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joiden tauti on oireeton tai oireet ovat lieviä androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoido ei ole vielä kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1).
- etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joiden tauti on edennyt dosetakseliin pohjautuvan solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saa määrätä asianmukainen terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suositusannos on 1 000 mg (neljä 250 mg:n tablettia) vuorokaudessa kerta-annoksena, jota ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. jäljempänä Antotapa). Abiraterone Accord -tablettien ottaminen ruoan kanssa lisää systeemistä altistusta abirateronille (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Prednisonin tai prednisolonin annostus

Abiraterone Accord- tabletteja käytetään etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin 5 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

Abiraterone Accord -tabletteja käytetään etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin 10 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

Lääkkeellistä kastreatiota luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogeilla on jatkettava hoidon aikana, jos potilaalle ei ole tehty kirurgista kastreatiota.

Seurantaa koskevat suositukset

Seerumin transaminaasipitoisuudet on mitattava ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Verenpainetta, seerumin

kaliumpitoisuutta ja nesteen kertymistä elimistöön on seurattava kuukausittain. Jos potilaalla on merkittävä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski, häntä on kuitenkin seurattava kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on ennestään hypokalemia tai hypokalemia kehittyä abirateroniasetaattihoidon aikana, on harkittava potilaan kaliumpitoisuuden pitämistä tasolla $\geq 4,0$ mM.

Jos potilaalle kehittyä ≥ 3 . asteen toksisuutta, kuten korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa, turvotusta ja muuntyyppistä, mineralokortikoideihin liittymätöntä toksisuutta, hoito on keskeytettävä ja toksisuuden asianmukainen hoito on aloitettava. Abirateroniasetaattihoitoa ei saa jatkaa ennen kuin toksisuusoireet ovat lieventyneet 1. asteeseen tai korjautuneet hoitoa edeltäneelle tasolle.

Jos joko Abiraterone Accord-, prednisoni- tai prednisolonivuorokausiannos jää ottamatta, hoitoa jatketaan seuraavana päivänä ottamalla tavanomainen vuorokausiannos.

Maksatoksisuus

Jos potilaalle kehittyä hoidon aikana maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo suurenee yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden), hoito on heti keskeytettävä (ks. kohta 4.4). Hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella 500 mg (kaksi tablettia) kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneelle tasolle. Jos potilaan hoito aloitetaan uudelleen, seerumin transaminaasiarvoja on seurattava kolmen kuukauden ajan vähintään kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos maksatoksisuus uusiutuu pienemmän 500 mg:n vuorokausiannoksen käytön yhteydessä, hoito on lopetettava.

Jos potilaalle kehittyä vaikea-asteista maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [upper limit of normal, ULN] nähden) hoidon missä tahansa vaiheessa, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen tällä valmisteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) ennestään sairastavan potilaan annosta ei tarvitse muuttaa.

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) on osoitettu suurentavan abirateroniasetaatin systeemistä altistusta noin nelinkertaisesti, kun abirateroniasetaattia on annettu 1 000 mg:n kerta-annos suun kautta (ks. kohta 5.2). Toistuvien abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C). Annoksen säätämistä ei voida ennakoita. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta Abiraterone Accord -hoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abiraterone Accord -hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää abirateroniasetaattia pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Abiraterone Accord otetaan suun kautta.

Tabletit pitää ottaa vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen.

Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohta 4.6).

- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta [Child-Pugh-luokka C (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- Abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin käyttö yhdessä radium-223:n (Ra-223:n) kanssa on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mineralokortikoidiyli määrästä aiheutuva korkea verenpaine, hypokalemia, nesteen kertyminen elimistöön ja sydämen vajaatoiminta

Abirateroniasetaatti saattaa aiheuttaa korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön (ks. kohta 4.8) CYP17-entsyymin toiminnan estymisestä aiheutuvan mineralokortikoidipitoisuuden suurenemisen seurauksena (ks. kohta 5.1). Kortikosteroidin samanaikainen anto suppressoii adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH:n) erittymistä, jolloin häirtävien vaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste vähenevät. Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos verenpaineen nousu, hypokalemia (esim. sydänglykosideja käyttävillä potilailla) tai nesteen kertyminen elimistöön (esim. potilaat, joilla on sydämen vajaatoimintaa, vaikea-asteinen tai epästabili angina pectoris, äskettäin ollut sydäninfarkti, kammiooperäisiä rytmihäiriöitä tai vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa) saattavat pahentaa potilaan perussairautta.

Abirateroniasetaatin käytössä on oltava varovainen, jos potilas on aiemmin sairastanut sydän- ja verisuonitautia. Vaiheen 3 abirateroniasetaattitutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa, joilla oli kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä osoitti sydäninfarkti tai tromboottinen valtimotapahtuma edellisten kuuden kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai epästabili angina pectoris tai New York Heart Association (NYHA) -luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai sydämen ejektiofraktio < 50 %. Tutkimuksiin 3011 ja 302 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli sydämen eteisvärinä tai muita hoitoa vaativia sydämen rytmihäiriöitä. Hoidon turvallisuutta potilaille, joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on < 50 % tai jotka sairastavat NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoimintaa, ei varmistettu.

Ennen kuin hoitoa annetaan potilaalle, jolla on merkityksellinen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski (esim. aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa, huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine tai sydäntapahtumia, kuten iskeeminen sydäntauti), potilaan sydämen toiminnan tutkimista (esim. kaikututkimusta) on harkittava. Sydämen vajaatoiminta on hoidettava ja sydämen toiminta on optimoitava ennen abirateroniasetaattihoitoa. Potilaalla esiintyvä korkea verenpaine, hypokalemia ja nesteen kertyminen elimistöön on korjattava ja saatava hoitotasapainoon. Verenpainetta, seerumin kaliumpitoisuutta, nesteen kertymistä elimistöön (painon nousu, raajojen turvotus) sekä muita kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan viittaavia oireita ja löydöksiä on seurattava kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain ja poikkeavuudet on korjattava. Potilailla, joilla on esiintynyt abirateroniasetaattihoiton yhteydessä hypokalemiaa, on havaittu QT-ajan pitenemistä. Sydämen toiminta on tutkittava kliinisten vaatimusten mukaisesti, asianmukainen hoito on aloitettava ja tämän hoidon lopettamista on harkittava, jos sydämen toiminta heikkenee kliinisesti merkityksellisesti (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden suurenemista, joka johti hoidon lopettamiseen tai annoksen muuttamiseen (ks. kohta 4.8). Seerumin transaminaasipitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos potilaalle kehittyy maksatoksisuuteen viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, seerumin transaminaasipitoisuus on mitattava heti. Jos ALAT- tai ASAT-arvo suurenee hoidon missä tahansa vaiheessa yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden, hoito on keskeytettävä heti ja maksan toimintaa on seurattava tarkoin. Hoitoa voidaan jatkaa vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneisiin arvoihin, ja annosta on tällöin pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalle kehittyy vaikeaa maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [ULN] nähden) milloin tahansa hoidon aikana, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen.

Aktiivista tai oireista virushepatiittia sairastavia potilaita ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin, joten Abiraterone Accord -valmisteen käytöstä tämän potilasryhmän hoitoon ei ole tietoja.

Useiden abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja, kun niitä annetaan kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka B tai C). Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta abirateroniasetaattihoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abirateroniasetaattihoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina akuuttia maksan vajaatoimintaa ja fulminanttia hepatiittia; osa näistä tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Kortikosteroidihoidon lopettaminen ja hoito stressitilanteissa

Potilasta on seurattava adrenokortikaalisen vajaatoiminnan varalta ja hoidossa on oltava varovainen, jos prednisoni- tai prednisolonihoidon lopetetaan. Jos abirateroniasetaattihoitoa jatketaan kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen, potilasta on seurattava mineralokortikoidiylimäärän oireiden havaitsemiseksi (ks. edellä).

Prednisoni- tai prednisolonihoidon saavien potilaiden kortikosteroidiannostusta saattaa olla aiheellista suurentaa epätavallisen stressin yhteydessä ennen stressiä aiheuttavaa tilannetta, sen aikana ja jälkeen.

Luuntiheys

Alentunutta luuntiheyttä voi esiintyä miehillä, joilla on pitkälle edennyt etäpesäkkeinen eturauhassyöpä. Abirateroniasetaatin käyttö yhdessä glukokortikoidin kanssa voi tehostaa tätä vaikutusta.

Aiempi ketokonatsolin käyttö

Hoitovaste saattaa olla heikompi, jos potilas on aiemmin saanut ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon.

Hyperglykemia

Glukokortikoidien käyttö saattaa lisätä hyperglykemiaa, joten diabeetikoiden verensokeripitoisuutta on mitattava tiheästi.

Hypoglykemia

Hypoglykemiaa on raportoitu käytettäessä abirateroniasetaattia yhdistelmänä prednisonin/prednisolonin kanssa potilaille, jotka sairastavat ennestään diabetesta ja käyttävät pioglitatsonia tai repaglinidia (ks. kohta 4.5). Tästä syystä diabetespotilaiden verensokeripitoisuutta pitää seurata.

Käyttö solunsalpaajien kanssa

Abirateroniasetaatin ja sytotoksisen solunsalpaajahoidon samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Mahdolliset riskit

Etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, mukaan lukien abirateroniasetaattihoitoa saavat potilaat, saattaa esiintyä anemiaa ja seksuaalisia toimintahäiriöitä.

Vaikutukset luustolihasiin

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myopatiaa ja rabdomyolyysia. Useimmat tapaukset kehittyivät kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja potilaat toipuivat

abirateroniasetaattihoidon lopettamisen jälkeen. Samanaikaisessa hoidossa lääkevalmisteilla, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa/rabdomyolyyssia, suositellaan noudattamaan varovaisuutta.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia on vältettävä hoidon aikana (paitsi jos käytettävissä ei ole muuta hoitovaihtoehtoa), koska tällöin on olemassa riski, että altistus abirateroniasetaatille pienenee (ks. kohta 4.5).

Abirateroni ja prednisoni/prednisoloni yhdessä Ra-223:n kanssa

Abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin käyttö yhdessä Ra-223:n kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) oireettomilla tai vähäoireisilla eturauhassyöpää sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa todetun lisääntyneen luumurtumien riskin ja mahdollisesti lisääntyneen kuolleisuuden riskin vuoksi.

On suositeltavaa, että Ra-223-hoitoa ei aloiteta vähintään viiteen päivään abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin yhdistelmän viimeisen annon jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per neljän tabletin annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoan vaikutus abirateroniasetaattiin

Valmisteen antaminen ruoan kanssa lisää abirateroniasetaatin imeytymistä huomattavasti. Tämän lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta ruokailun yhteydessä otettuna ei ole varmistettu, joten sitä ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset abirateronialtistukseen

Kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveet koehenkilöt saivat ensin vahvaa CYP3A4:n indusioijaa rifampisiinia 600 mg/vrk 6 vuorokauden ajan ja sen jälkeen 1 000 mg abirateroniasetaattia kerta-annoksena, abirateroniasetaatin AUC_∞-arvon keskiarvo pieneni 55 prosenttia.

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia (esim. fenytoiinia, karbamatsepiinia, rifampisiinia, rifabutiinia, rifapentiinia, fenobarbitaalia, mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]) on vältettävä hoidon aikana, paitsi jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole käytettävissä.

Erillisessä terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa vahvan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin samanaikaisella annolla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaan.

Abirateronin mahdolliset vaikutukset altistukseen muille lääkevalmisteille

Abirateroniasetaatti on lääkkeitä maksassa metaboloivien entsyymien CYP2D6 ja CYP2C8 estäjä. Abirateroniasetaatin vaikutuksia (yhdistelmänä prednisonin kanssa) CYP2D6-substraatin dekstrometorfaanin kerta-annokseen selvittäneessä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC) dekstrometorfaanille suureni noin 2,9-kertaiseksi. Dekstrometorfaanin aktiivisen metaboliitin, dekstrofaanin, AUC₂₄-arvo suureni noin 33 %.

Varovaisuutta suositellaan käytössä CYP2D6-entsyymin välityksellä aktivoituvien tai metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, etenkin jos lääkkeen terapeuttinen indeksi on kapea. Jos CYP2D6-

entsyymien välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen terapeuttinen indeksi on kapea, kyseisen lääkkeen annoksen pienentämistä on harkittava. Esimerkkejä CYP2D6-entsyymien välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat metoprololi, propranololi, desipramiini, venlafaksiini, haloperidoli, risperidoni, propafenoni, flekainidi, kodeiini, oksikodoni ja tramadoli (näistä kolme viimeisintä tarvitsee CYP2D6-entsyymiä aktiivisen analgeettisen metaboliitin muodostumiseen).

CYP2C8-entsyymien välityksellä vaikuttavien lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia terveillä tutkittavilla selvittäneessä tutkimuksessa pioglitatsonin AUC suureni 46 % ja pioglitatsonin aktiivisten metaboliittien, M-III:n ja M-IV:n, AUC-arvot pienenevät 10 %, kun pioglitatsonia annettiin yhdessä 1 000 mg:n abirateroniasetaattikerta-annoksen kanssa. Potilaita on seurattava CYP2C8:n substraattiin liittyvien toksisuuden oireiden havaitsemiseksi, jos samanaikaisesti käytettävän CYP2C8:n substraatin terapeuttinen indeksi on kapea. Esimerkkejä CYP2C8:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat mm. pioglitasoni ja repaglinidi (ks. kohta 4.4).

Pääasiallisten metaboliittien abirateronisulfaatin ja N-oksidiabirateronisulfaatin osoitettiin *in vitro* estävän lääkeaineita maksasoluihin kuljettavan OATP1B1:n toimintaa, minkä seurauksena OATP1B1:n välityksellä eliminoituvien lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua. Kuljettajaproteiineihin perustuvien yhteisvaikutusten varmistamiseksi ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, joten abirateroniasetaatin käytössä on oltava varovainen, kun samanaikaisesti käytetään QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita tai lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*), kuten ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeitä, metadonia, moksifloksasiinia, psykoosilääkkeitä, tms.

Spironolaktonin samanaikainen käyttö

Spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuksia. Spironolaktonin ja abirateroniasetaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tämän lääkevalmisteen käytöstä ihmisellä raskauden aikana ei ole tietoja eikä abirateroniasetaatti ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Ehkäisy miehille ja naisille

Ei tiedetä, esiintyykö abirateroniasetaattia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, on käytettävä kondomia. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa, on käytettävä kondomia ja sen lisäksi toista tehokasta ehkäisymenetelmää. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Abirateroniasetaatti ei ole tarkoitettu naisille ja on vasta-aiheista naisille, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Abirateroniasetaatti ei ole tarkoitettu naisille.

Hedelmällisyys

Abirateroniasetaatti vaikutti uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, mutta nämä vaikutukset korjautuivat täysin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Abiraterone Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Vaiheen 3 abirateroniasetaattitutkimusten yhdistetyssä haittavaikutusanalyysissä todettiin, että $\geq 10\%$:lla potilaista havaittuja haittavaikutuksia olivat raajojen turvotus, hypokalemia, korkea verenpaine, virtsatieinfektio sekä suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus.

Muita merkittäviä haittavaikutuksia ovat sydämen toimintahäiriöt, maksatoksisuus, luunmurtumat ja allerginen alveoliitti.

Abirateroniasetaatti saattaa aiheuttaa vaikutusmekanisminsa farmakodynaamisena seurauksena korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön. Vaiheen 3 tutkimuksissa havaittiin ennakoituja mineralokortikoidihaittavaikutuksia yleisemmin abirateroniasetaattia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: hypokalemia 18 % vs 8 %, korkea verenpaine 22 % vs 16 % ja nesteen kertyminen elimistöön (raajojen turvotus) 23 % vs 17 %. Abirateroniasetaattihoitoa ja lumehoitoa saaneiden potilaiden vertailussa CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. ja 4. asteen hypokalemiaa havaittiin 6 %:lla vs 1 %:lla potilaista, CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. ja 4. asteen hypertensiota havaittiin 7 %:lla vs 5 %:lla potilaista ja 3. ja 4. asteen nesteen kertymistä elimistöön (raajojen turvotusta) havaittiin 1 %:lla vs 1 %:lla potilaista. Mineralokortikoidivaikutukset saatiin yleensä hoidetuksi onnistuneesti lääkehoidolla. Kortikosteroidin samanaikainen käyttö vähentää näiden haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Tutkimuksissa pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastaville potilaille, jotka käyttivät LHRH-analogia tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, annettiin abirateroniasetaattia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistelmänä pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (joko 5 mg tai 10 mg vuorokaudessa käyttöaiheesta riippuen) kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä lääketutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus ja esiintymistiheys
Infektiot	hyvin yleinen: virtsatieinfektio yleinen: sepsis
Immuunijärjestelmä	tuntematon: anafylaktiset reaktiot
Umpieritys	melko harvinainen: lisämunuaisten vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen: hypokalemia yleinen: hypertriglyseridemia
Sydän	yleinen: sydämen vajaatoiminta*, angina pectoris, eteisvärinä, takykardia melko harvinainen: muut sydämen rytmihäiriöt tuntematon: sydäninfarkti, QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	hyvin yleinen: hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	harvinainen: allerginen alveoliitti ^a
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen: ripuli yleinen: dyspepsia

Maksa ja sappi	hyvin yleinen: suurentunut ALAT-arvo ja/tai suurentunut ASAT-arvo ^b harvinainen: fulminantti hepatiitti, akuutti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen: ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen: myopatia, rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet	yleinen: verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen: perifeerinen edeema
Vammat ja myrkytykset	yleinen: luunmurtumat ^{**}

* Sydämen vajaatoiminta sisältää kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion toimintahäiriön ja pienentyneen ejektiofraktion

** Luunmurtumat käsittävät osteoporoosin ja kaikki luunmurtumat patologisia luunmurtumia lukuun ottamatta

^a Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä spontaaniraportoinnissa

^b Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon ja maksan toiminnan poikkeavuudet.

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla esiintyi seuraavia CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. asteen hättävää vaikutuksia: hypokalemia 5 %; virtsatieinfektio 2 %, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus 4 %, korkea verenpaine 6 %, luunmurtumat 2 %; raajojen turvotus, sydämen vajaatoiminta ja eteisvärinä, kutakin 1 %. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. asteen hypertriglyseridemiaa ja angina pectorista esiintyi < 1 %:lla potilaista. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 4. asteen virtsatieinfektioita, suurentuneita alaniiniaminotransferaasipitoisuuksia ja/tai suurentuneita aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksia, hypokalemiaa, sydämen vajaatoimintaa, eteisvärinää ja luunmurtumia esiintyi < 1 %:lla potilaista.

Korkean verenpaineen ja hypokalemian ilmaantuvuuden havaittiin olevan suuremmat hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasryhmässä (tutkimus 3011). Korkeaa verenpainetta havaittiin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasjoukossa 36,7 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 11,8 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 20,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 302. Hypokalemiaa havaittiin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasjoukossa 20,4 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 19,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 14,9 %:iin potilaista tutkimuksessa 302.

Hättävää vaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat suuremmat potilaiden alaryhmässä, jossa ECOG-suorituskykyasteet olivat lähtötilanteessa 2, samoin kuin iäkkäillä potilailla (≥ 75-vuotiailla).

Joidenkin hättävää vaikutusten kuvaus

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kolmeen vaiheen 3 tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä oli osoittanut sydäninfarkti, tai valtimon tromboottinen tapahtuma kuuden edellisen kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris tai NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai jos sydämen ejektiofraktioksi oli mitattu < 50 %. Kaikki tutkimuksiin mukaan otetut (sekä vaikuttavaa hoitoa että lumehoitoa saaneet potilaat) saivat samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoitoa, pääasiassa LHRH-analogeilla, mihin on liittynyt diabetesta, sydäninfarkti, aivoverenkiertohäiriöitä ja sydänperäisiä äkkikuolemia.

Abirateroniasetaattihoitoa tai lumelääkettä saaneille potilaille ilmaantui vaiheen 3 tutkimuksissa sydämeen ja verisuonistoon liittyviä hättävää vaikutuksia seuraavasti: eteisvärinä 2,6 % vs 2,0 %, takykardia 1,9 % vs 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs 0,8 %, sydämen vajaatoiminta 0,7 % vs 0,2 % ja sydämen rytmihäiriöt 0,7 % vs 0,5 %.

Maksatoksisuus

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu maksatoksisuutta, kuten kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista noin 6 %:lla on raportoitu 3. ja 4. asteen maksatoksisuutta (esim. ALAT- tai ASAT-arvon suurenemista yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden suurenemista yli 1,5-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan

nähdessä) tyypillisesti kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tutkimuksessa 3011 havaittiin 3. tai 4. asteen maksatoksisuutta 8,4 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista. Kymmenen abirateroniasetaattihoitoa saaneen potilaan hoito keskeytettiin maksatoksisuuden vuoksi; kahdella heistä oli 2. asteen maksatoksisuutta, kuudella oli 3. asteen maksatoksisuutta ja kahdella oli 4. asteen maksatoksisuutta. Tutkimuksessa 3011 yksikään potilas ei kuollut maksatoksisuuden seurauksena. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa maksan toimintakokeiden tulokset suurensivat todennäköisemmin, jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo oli koholla jo ennen hoitoa kuin jos potilaan arvot olivat hoidon alussa normaalit. Kun joko ALAT- tai ASAT-arvon havaittiin kohonneen yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden havaittiin kohonneen yli kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden, abirateroniasetaattihoito keskeytettiin tai lopetettiin. Kahdessa tapauksessa esiintyi maksan toimintakokeiden tulosten huomattavaa suurenemista (ks. kohta 4.4). Näiden kahden potilaan maksan toiminta oli hoidon alussa normaali, mutta heidän ALAT- tai ASAT-arvonsa suurensivat 15–40-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden ja bilirubiinipitoisuus suureni 2–6-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Kun hoito lopetettiin, kummankin potilaan maksan toimintakokeiden tulokset normalisoituiivat ja toinen potilas sai uudelleen hoitoa eivätkä maksa-arvot enää suurentuneet. Tutkimuksessa 302 havaittiin ALAT- tai ASAT-arvon 3. tai 4. asteen suurenemista 35 (6,5 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla. Kohonnut aminotransferaasipitoisuus korjautui 3 potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla (näistä kolmesta potilaasta kahdelle ilmaantui useita uusia maksametastaaseja ja yhden potilaan ASAT-arvo pysyi suurentuneena noin 3 viikkoa viimeisen abirateroniasetaattiannoksen jälkeen). Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 1,1 %:n abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:n lumelääkettä saaneista potilaista raportoitiin keskeyttäneen hoidon suurentuneen ALAT- ja ASAT-arvon tai maksan toimintahäiriön vuoksi. Maksatoksisuudesta aiheutuneita kuolemia ei raportoitu.

Maksatoksisuuden riskiä pienennettiin kliinisissä tutkimuksissa siten, että potilasta ei otettu mukaan tutkimukseen, jos hän tutkimuksen alkaessa sairasti hepatiittia tai hänellä oli merkittäviä poikkeavuuksia maksan toimintakokeiden tuloksissa. Tutkimukseen 3011 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli lähtötilanteessa ALAT- ja ASAT-arvo > 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, bilirubiinipitoisuus > 1,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden tai aktiivinen tai oireinen virushepatiitti tai krooninen maksasairaus; askitesta tai maksan toimintahäiriöstä johtuva verenvuotosairaus. Tutkimukseen 301 ei otettu mukaan potilaita, joiden ALAT- ja ASAT-arvo oli ennen hoidon aloittamista \geq 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaan maksassa ei ollut etäpesäkkeitä, ja > 5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaalla oli maksassa etäpesäkkeitä. Tutkimukseen 302 osallistumaan soveltuviksi ei katsottu potilaita, joilla oli maksassa etäpesäkkeitä, eikä siihen otettu mukaan potilaita, joiden ALAT- ja ASAT-arvo oli ennen hoidon aloittamista \geq 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden. Jos kliinisiin tutkimuksiin osallistuvalla potilaalla kehittyi maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia, nämä hoidettiin tehokkaasti keskeyttämällä hoito ja sallimalla hoidon jatkaminen vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset olivat palautuneet potilaalla hoitoa edeltävälle tasolle (ks. kohta 4.2). Potilaan hoitoa ei enää jatkettu, jos ALAT- tai ASAT-arvo oli suurentunut > 20-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Tämän potilasryhmän hoidon jatkamisen turvallisuutta ei tiedetä. Maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Abirateroniasetaatin yliannostuksesta ihmisillä on vähän tietoa.

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Yliannostuksen yhteydessä valmisteiden antaminen on lopetettava ja potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevaa hoitoa, johon sisältyy potilaan sydämen toiminnan seuraaminen rytmihäiriöiden varalta sekä hypokalemian ja nesteen elimistöön kertymisen oireiden ja löydösten seuranta. Maksan toimintaa on myös seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, muut hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, ATC-koodi: L02BX03.

Vaikutusmekanismi

Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* abirateroniksi, joka on androgeenin biosynteesin estäjä. Abirateroni estää selektiivisesti erityisesti entsyymiä 17 α -hydroksylaasi/C17,20-lyyaasi (CYP17). Tämä entsyymi ilmentyy kiveksissä, lisämunuaisessa ja eturauhaskasvaimen kudoksessa tapahtuvassa androgeenien biosynteesissä ja sitä tarvitaan tähän biosynteesiin. CYP17 katalysoi pregnenolonin ja progesteronin muuntumista testosteronin esiasteiksi, DHEA:ksi ja androsteenidioniksi 17 α -hydroksylaation ja C17,20-sidoksen katkeamisen kautta. CYP17:n toiminnan estyminen lisää myös mineralokortikoidituotantoa lisämunuaisissa (ks. kohta 4.4).

Androgeeneille herkkä eturauhassyöpä reagoi androgeenipitoisuutta pienentävään hoitoon. Androgeenideprivaatiohoito, kuten LHRH-analogihoito tai kivesten poisto, vähentävät androgeenien muodostumista kiveksissä, mutta eivät vaikuta androgeenien muodostumiseen lisämunuaisissa tai kasvaimessa. Abirateronihoito yhdessä LHRH-analogihoidon (tai kivesten poistoleikkauksen) kanssa pienentää seerumin testosteronipitoisuuden havaitsemisrajan alapuolelle (kaupallisilla määritysmenetelmillä).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Abirateroniasetaatti pienentää seerumin testosteronipitoisuuden ja muiden androgeenien pitoisuudet pienemmiksi kuin LHRH-analogihoito tai kivesten poistoleikkaus yksinään. Tämä johtuu CYP17-entsyymien selektiivisestä estymisestä, koska CYP17-entsyymiä tarvitaan androgeenien biosynteesiin. PSA on eturauhassyöpää sairastavien potilaiden biomarkkeri. Vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joiden taksaania sisältävä solunsalpaajahoido oli epäonnistunut, 38 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista hoitoa edeltävä PSA-pitoisuus pieneni vähintään 50 % verrattuna 10 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho varmistettiin kolmessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 3011, 302 ja 301) potilailla, jotka sairastivat etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää tai etäpesäkkeistä kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää. Tutkimuksessa 3011 mukana olleet potilaat olivat saaneet etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän diagnoosin äskettäin (enintään 3 kuukautta ennen satunnaistamista) ja heillä oli korkean riskin ennustekijöitä. Korkean riskin ennusteeksi määriteltiin, että potilaalla oli vähintään kaksi seuraavista kolmesta riskitekijästä: 1) Gleason-pisteet \geq 8; 2) luuston kuvauksessa todettu kolme tai sitä useampi leesio; 3) mitattavissa oleva viskeraalinen (imusolmukkeita lukuun ottamatta) etäpesäke. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateroniasetaattia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kerran päivässä annettavaan pieneen prednisoniannokseen (5 mg), joiden lisäksi annettiin tavanomainen androgeenideprivaatiohoito (LHRH:n agonisti tai kivesten poistoleikkaus). Vertailuryhmän potilaat saivat androgeenideprivaatiohoitoa ja lumehoitoa sekä abirateroniasetaatti- että prednisonihoidon sijaan. Tutkimuksessa 302 mukana olleet potilaat eivät olleet saaneet aiemmin dosetakselia, kun taas tutkimuksessa 301 mukana olleet potilaat olivat aiemmin saaneet dosetakselia. Potilaat saivat LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateroniasetaattia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kaksi kertaa päivässä annettavaan pieneen prednisoni- tai prednisoloniannokseen (5 mg). Verrokipotilaat saivat lumelääkettä ja pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (5 mg) kaksi kertaa päivässä.

Seerumin PSA-pitoisuuden riippumattomat muutokset eivät aina ennusta kliinistä hyötyä. Sen vuoksi kaikissa näissä tutkimuksissa suositeltiin, että potilaat jatkavat tutkimushoitoa siihen saakka, kunnes he täyttävät kyseisen tutkimuksen osalta määritellyt tutkimuksen päättymiseen johtavat kriteerit.

Spironolaktonin käyttö ei ollut sallittua missään näistä tutkimuksista, koska spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa PSA-pitoisuuksia.

Tutkimus 3011 (äskettäin diagnosoitua korkean riskin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavat potilaat)

Tutkimukseen 3011 mukaan otettujen potilaiden (n = 1199) iän mediaani oli 67 vuotta. Abirateroniasetaattihoitoa saaneiden potilaiden lukumäärä etnisen taustan mukaan ryhmiteltynä oli valkoihoisia 832 (69,4 %), aasialaisia 246 (20,5 %), tummaihoisia tai afroamerikkalaisia 25 (2,1 %), muita 80 (6,7 %), ei tiedossa / ei raportoitu 13 (1,1 %) ja Amerikan intiaaneja tai Alaskan alkuperäiskansojen väestöä 3 (0,3 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykypisteet olivat 97 %:lla potilaista 0 tai 1. Potilaita, joilla tiedettiin olevan etäpesäkkeitä aivoissa, huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, merkittävä sydänsairaus tai NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaita, joiden etäpesäkkeistä eturauhassyöpää oli aiemmin hoidettu lääkehoidolla, sädehoidolla tai leikkauksella, ei otettu mukaan tutkimukseen, lukuun ottamatta potilaita, jotka olivat saaneet enintään 3 kuukauden ajan androgeenideprivaatiohoitoa tai 1 hoitajakson palliatiivista sädehoitoa tai joille oli tehty leikkaus etäpesäkkeisen sairauden aiheuttamien oireiden hoitamiseksi. Ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Kipua kuvaavien Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) -pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 2,0 sekä aktiivista hoitoa että lumehoitoa saaneessa ryhmässä. Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hyötyä arvioitiin myös mittaamalla aikaa luustoon liittyviin tapahtumiin, aikaa seuraavaan eturauhassyöpähoitoon, aikaa solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa kivun pahenemiseen ja aikaa PSA-arvon etenemiseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, potilas vetäytyi tutkimuksesta, ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai potilas kuoli.

Radiologinen tautivapaa elossaoloaika määriteltiin ajaksi satunnaistamisesta sairauden radiologisesti todettuun etenemiseen tai potilaan kuolemaan mistä tahansa syystä. Radiologisesti todettuun etenemiseen kuuluivat sairauden eteneminen luuston kuvauksen perusteella (muokattujen Prostate Cancer Working Group-2 [PCWG2] -kriteerien mukaisesti) tai todettujen pehmytkudosleesioiden eteneminen TT- tai magneettikuvauksen perusteella (RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti).

Hoitoryhmien välillä havaittiin merkittävä ero radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

Taulukko 2: Radiologinen tautivapaa elossaoloaika, ositettu analyysi; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

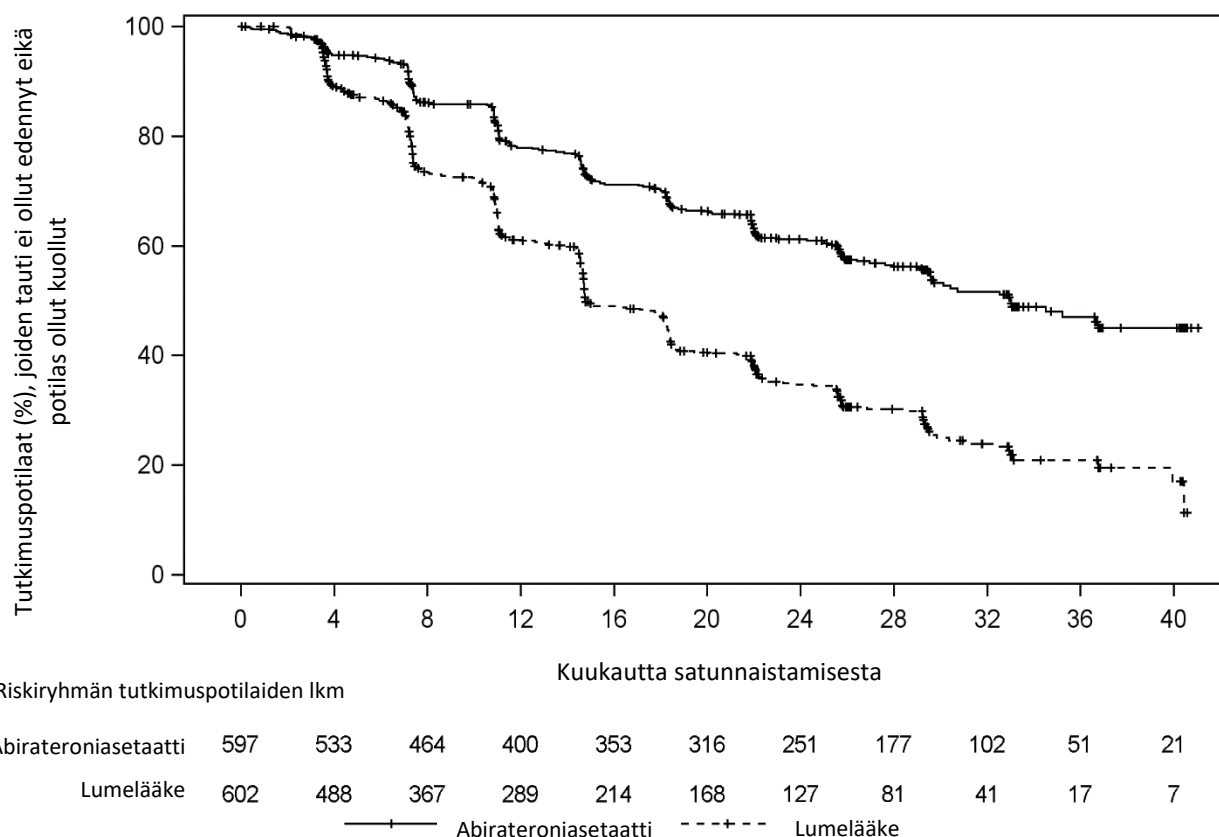
	Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmä AA-P	Lumelääke
Satunnaistettuja tutkimuspotilaita	597	602
Tapahtumia	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Sensuroituja	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Aika tapahtumaan (kuukautta)		
Mediaani (95 %:n CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Vaihteluväli	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Huom.: + = sensuroitu havainto, NE = ei arvioitavissa (not estimable). rPFS-tapahtuman määrittelyssä on huomioitu radiologisesti todettu eteneminen ja kuolema. AA-P = tutkimuspotilaat, jotka saivat abirateroniasetaattia ja prednisonia.

^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykyasteilla (0/1 tai 2) ja viskeraalisella leesiolla (ei tai kyllä) ositetulla log-rank-testillä.

^b Riskisuhde perustuu ositettuun suhteellisen riskin malliin. Riskisuhde < 1 suosii AA-P-ryhmää.

Kuva 1: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)



Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi, kun abirateroniasetaatti ja prednisoni yhdistettiin androgeenideprivaatiohoitoon ja kuoleman riski pieneni 34 % lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmään verrattuna (HR = 0,66; 95 %:n CI: 0,56; 0,78; p < 0,0001) (ks. taulukko 3 ja kuva 2).

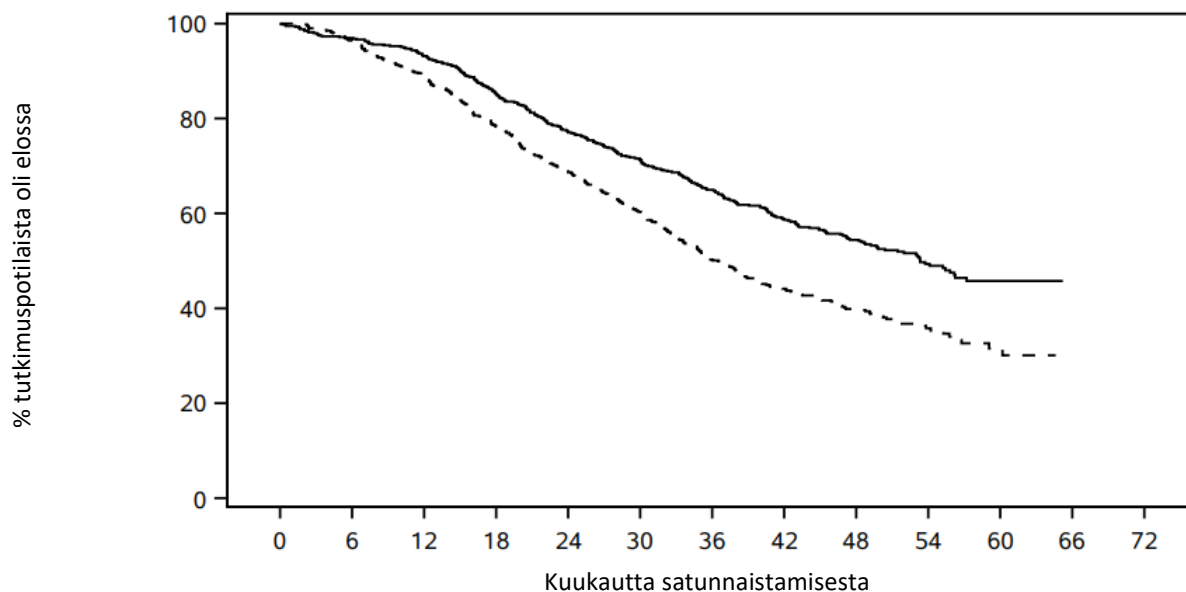
Taulukko 3: Joko abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

Kokonaiselossaoloaika	Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmä (N = 597)	Lumelääke (N = 602)
Kuolemantapauksia (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Elosaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Riskisuhde (HR) (95 %:n CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = ei arvioitavissa (not estimable)

¹ Riskisuhde on saatu ositetulla suhteellisen riskin mallilla. Riskisuhde < 1 suosii abirateronin ja prednisonin yhdistelmää.

Kuva 2: Kaplan–Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta; tutkimuksen PCR3011 analyysin hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko



Riskiryhmän tutkimuspotilaiden lkm

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

————— A Abirateroniasetaatti ——— Lumelääke

Potilaiden alaryhmäanalyysit suosivat yhdenmukaisesti abirateroniasetaattihoitoa. Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmän hoitovaikutus radiologiseen tautivapaaseen elossaoloaikaan ja kokonaiselossaoloaikaan oli yhdenmukaisesti suotuisa kaikissa koko tutkimusryhmän ennalta määritellyissä alaryhmissä, lukuun ottamatta niiden potilaiden alaryhmää, joiden ECOG-suorituskykyasteet olivat 2, heillä hyötyä ei havaittu. Otokoko ryhmässä oli kuitenkin pieni (n = 40), mikä rajoittaa merkityksellisten päätelmien tekemistä.

Kokonaiselossaoloajassa ja radiologisessa tautivapaassa ajassa osoitettujen paranemisten lisäksi abirateroniasetaattihoidosta osoitettiin olevan hyötyä lumehoitoon verrattuna kaikissa prospektiivisesti määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa.

Tutkimus 302 (solunsalpaajilla aiemmin hoitamattomat potilaat)

Tähän tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa ja joiden tauti oli oireeton tai oireet olivat lieviä ja joille solunsalpaajahoido ei ollut vielä kliinisesti aiheellista. Jos pahimmasta kivusta annetut Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) -pisteet olivat edellisten 24 tunnin aikana 0–1, potilaan katsottiin olleen oireeton, ja pisteiden 2–3 katsottiin merkitsevän lieviä oireita.

Tutkimukseen 302 (n = 1088) mukaan otettujen abirateroniasetaattihoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta ja lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 70 vuotta.

Abirateroniasetaattihoitoa saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 520 valkoihoista (95,4 %), 15 mustaihoista (2,8 %), 4 aasialaista (0,7 %) ja 6 muita (1,1 %). 76 % kummankin hoitoryhmän potilaista oli saanut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykyasteet 0, ja 24 % potilaista oli saanut ECOG-suorituskykyasteet 1.

Viidelläkymmenellä prosentilla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan luustossa. Lisäksi 31 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä luustossa ja pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa ja 19 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä. Muita tehon ensisijaisia päätetapahtumia olivat

kokonaiselossaolo ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Hoidon hyötyä potilaalle arvioitiin muiden ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi mittaamalla aikaa opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon, aikaa sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa ECOG-suorituskykyasteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä ja aikaa taudin etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella, mikä perustui Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG 2) -kriteereihin. Tutkimushoito lopetettiin, kun todettiin taudin kiistaton kliininen eteneminen. Hoito voitiin lopettaa myös silloin, kun taudin radiologinen eteneminen tutkijan arvion perusteella varmistui.

Radiologista tautivapaata elossaoloaika (rPFS) arvioitiin PCWG2-kriteerien (luostumuutokset) ja modifioitujen RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pehmytkudosten muutokset) mukaisella sekvenssikuvauksella. Radiologista tautivapaata elossaoloaika analysoitiin arvioimalla taudin radiologista etenemistä keskitetysti.

Radiologisen tautivapaan elossaoloajan suunniteltuna analysointiajankohtana todettiin 401 tapahtumaa, jolloin 150 (28 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla ja 251 (46 %) lumehoitoa saaneella potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut. Radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa todettiin merkittävä ero hoitoryhmien välillä (ks. taulukko 4 ja kuva 3).

Taulukko 4: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	150 (28 %)	251 (46 %)
rPFS:n mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	Ei saavutettu (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-arvo*		< 0,0001
Riskisuhde (HR)** (95 %:n CI)		0,425 (0,347; 0,522)

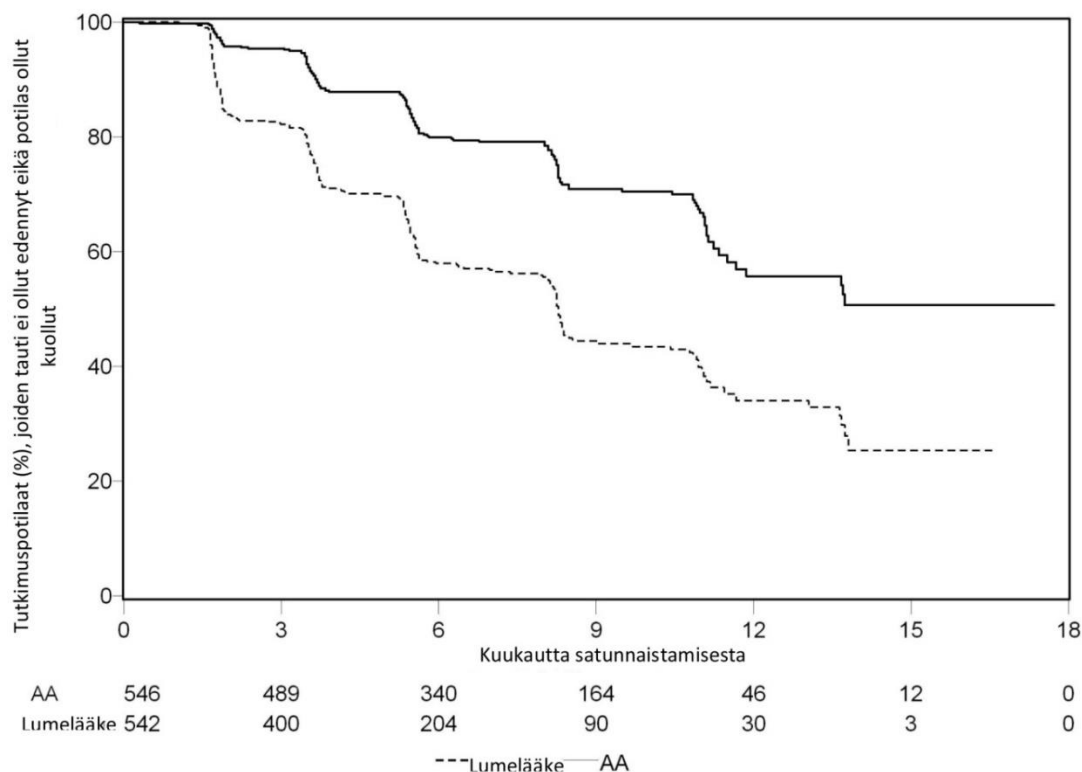
NE= Ei arvioitu (Not estimated)

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskykyasteiden (0 tai 1) ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (Hazard ratio, HR) < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoitoon paremmuuden

Kuva 3: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai

prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA = abirateroniasetaatti

Tutkimuspotilastietojen keräämistä jatkettiin kuitenkin kokonaiselossaolon (overall survival, OS) toiseen välianalyysiin saakka. Tutkija kävi seurantana toteutettuna herkkyysanalyysinä läpi radiologisen tautivapaan elossaajan radiologiset tiedot, tiedot on esitetty taulukossa 5 ja kuvassa 4.

Kuudellasadallaseitsemällä (607) potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut: 271 (50 %) abirateroniasetaattia saaneessa ryhmässä ja 336 (62 %) lumelääkeryhmässä. Abirateroniasetaattihoito pienensi radiologisen löydöksen riskiä taudin etenemisestä tai kuoleman riskiä 47 % lumelääkkeeseen verrattuna (HR = 0,530; 95 %:n CI [0,451; 0,623]; p < 0,0001). rPFS:n mediaani oli abirateroniasetaattiryhmässä 16,5 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

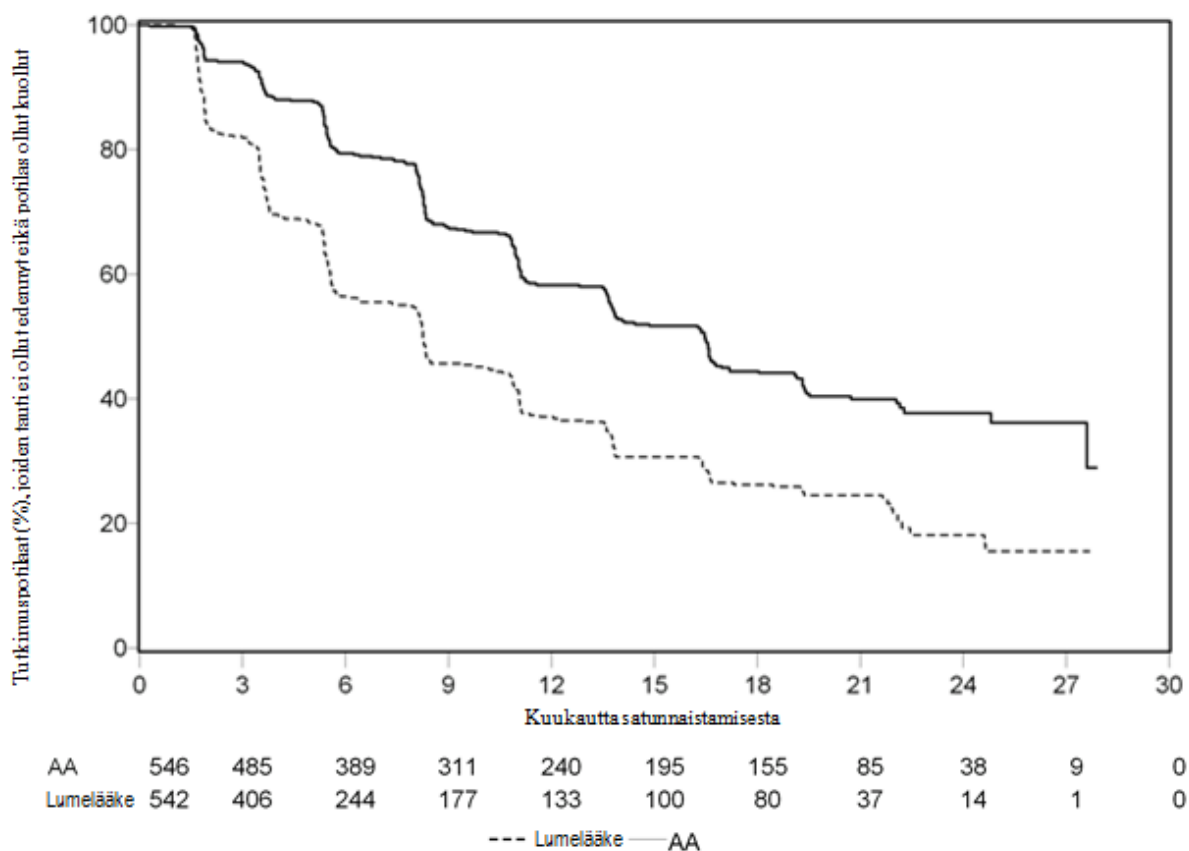
Taulukko 5: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisolonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoidon tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)

	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	271 (50 %)	336 (62 %)
rPFS:n mediaani, kuukautta	16,5	8,3
(95 %:n CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-arvo*	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)**	0,530	
(95 %:n CI)	(0,451; 0,623)	

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskyky pisteiden (0 tai 1) mukaan osoitetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoitoon paremmuuden

Kuva 4: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)



AA = abirateroniasetaatti

Suunniteltu välianalyysi kokonaiselossaolosta tehtiin, kun oli todettu 333 kuolemaa. Tutkimuksen sokkoutus purettiin havaitun kliinisen hyödyn laajuuden perusteella, ja lumehoitoryhmän potilaille annettiin mahdollisuus saada abirateroniasetaattihoitoa. Kokonaiselossaolo oli pidempi abirateroniasetaattihoidon yhteydessä lumelääkkeeseen verrattuna, ja kuolemanriski oli 25 % pienempi (HR = 0,752; 95 %:n CI: [0,606, 0,934], p = 0,0097), mutta kokonaiselossaolon tulokset eivät olleet valmiit eikä välianalyysissä saavutettu tilastollisen merkitsevyyden suhteen etukäteen määriteltyä keskeyttämisrajaa (ks. taulukko 6). Elosaolon seuranta jatketaan tämän välianalyysin jälkeen.

Suunniteltu kokonaiselossaolon loppuanalyysi tehtiin, kun oli todettu 741 kuolemaa (seuranta-ajan mediaani 49 kuukautta). Abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli kuollut kuusikymmentäviisi prosenttia (354/546) verrattuna 71 %:iin (387/542) lumehoitoa saaneista potilaista. Abirateroniasetaattihoitoa saaneessa ryhmässä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaiselossaolon suhteen, sillä kuolemanriski oli pienentynyt 19,4 % (HR = 0,806; 95 %:n CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ja kokonaiselossaolon mediaani oli pidentynyt 4,4 kuukautta (abirateroniasetaattihoidossa 34,7 kuukautta, lumehoidossa 30,3 kuukautta) (ks. taulukko 6 ja kuva 5). Tulosten tällainen paraneminen osoitettiin, vaikka 44 % lumehoitoryhmän potilaista sai myöhemmin abirateroniasetaattihoitoa.

Taulukko 6: Tutkimus 302: Potilaiden kokonaiselossaolo abirateroniasetaatti tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

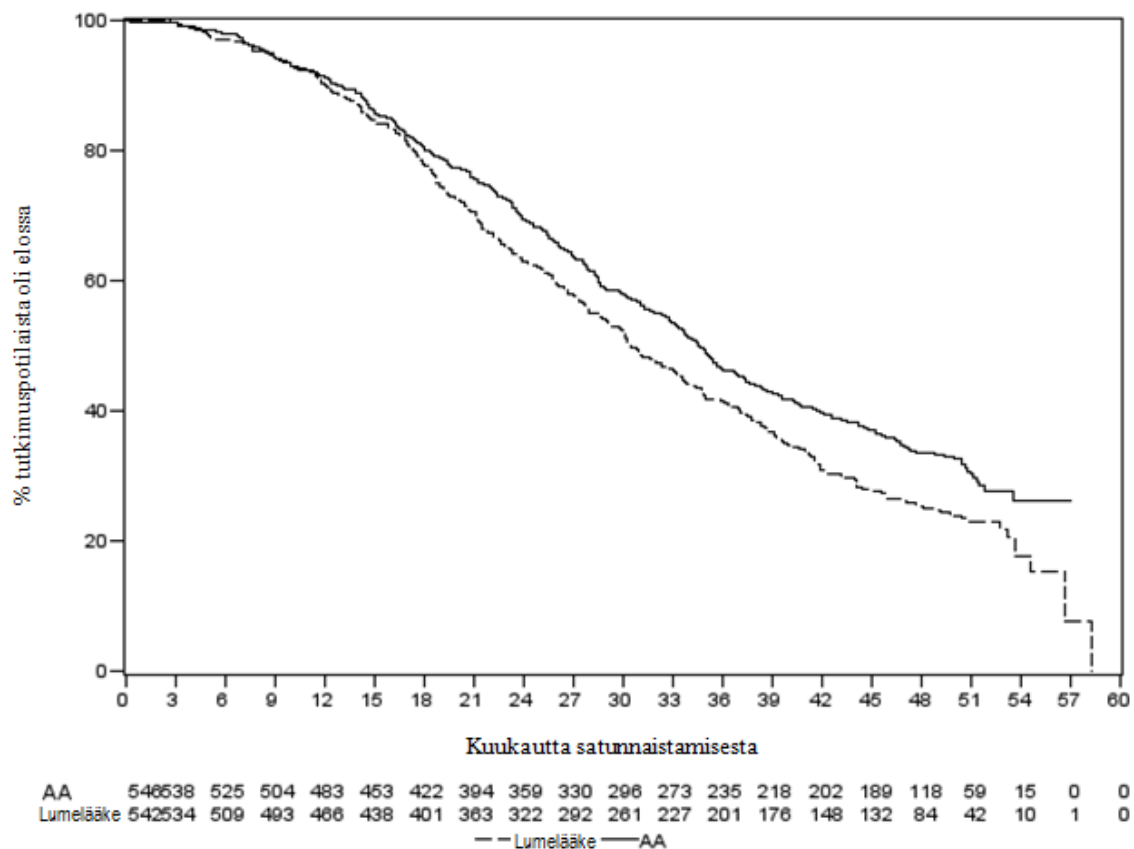
	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Elossaolon välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta)	Ei saavutettu	27,2
(95 %:n CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-arvo*		0,0097
Riskisuhde (HR)**		0,752
(95 %:n CI)		(0,606; 0,934)
Elossaolon loppuanalyysi		
Kuolemantapauksia	354 (65 %)	387 (71 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukautta)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
(95 %:n CI)		
p-arvo*		0,0033
Riskisuhde (HR)**		0,806
(95 %:n CI)		(0,697; 0,931)

NE= Ei arvioitu (Not Estimated)

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskyky pisteiden (0 tai 1) mukaan ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoidon paremmuuden

Kuva 5: Kaplan–Meier-elossaolokäyrät abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, loppuanalyysi



AA = abirateroniasetaatti

Kokonaiselossaoloajassa ja rPFS:ssä havaitun paranemisen lisäksi kaikki toissijaiset päätemuuttajat olivat abirateroniasetaattihoidon yhteydessä lumelääkehoitoa paremmat seuraavasti:

Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG2-kriteerien perusteella: Ajan mediaani PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 11,1 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 5,6 kuukautta (HR = 0,488; 95 %:n CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoidon yhteydessä noin kaksinkertainen (HR = 0,488). Niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla PSA-vaste varmistui, oli abirateroniasetaattiryhmässä suurempi kuin lumelääkeryhmässä (62 % vs 24 %; $p < 0,0001$). Jos potilaalla oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus, huomattavasti useammalla abirateroniasetaattiryhmän potilaalla havaittiin täydellinen tai osittainen vaste.

Aika opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon: Ajan mediaani opiaattien käyttöön eturauhassyövästä aiheutuvan kivun hoitoon oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla loppuanalyysin ajankohtana 33,4 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla se oli 23,4 kuukautta (HR = 0,721; 95 %:n CI: [0,614, 0,846], $p < 0,0001$).

Aika sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen: Ajan mediaani sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 25,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 16,8 kuukautta (HR = 0,580; 95 %:n CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Aika ECOG-suorituskykypisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä: Ajan mediaani ECOG-suorituskykypisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 12,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,9 kuukautta (HR = 0,821; 95 %:n CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Tutkimuksen seuraavat päätetapahtumat osoittivat abirateroniasetaattihoidon tilastollisesti merkitsevän paremmuuden:

Objektiivinen vaste: Objektiiviseksi vasteeksi määriteltiin niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla oli mitattavissa oleva tauti ja jotka saivat RECIST-kriteerien (imusolmukkeen piti olla hoidon alkaessa kooltaan ≥ 2 cm, jotta se katsottiin kohdemuutokseksi) perusteella täydellisen tai osittaisen vasteen. Niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla oli hoidon alkaessa mitattavissa oleva tauti ja jotka saivat objektiivisen vasteen, oli abirateroniasetaattiryhmässä 36 % ja lumelääkeryhmässä 16 % ($p < 0,0001$).

Kipu: abirateroniasetaattihoidon vähensi huomattavasti (18 %) kivun voimakkuuden keskimääräistä pahenemisriskiä lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0490$). Mediaani aika etenemiseen oli abirateroniasetaattiryhmässä 26,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 18,4 kuukautta.

Aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen: abirateroniasetaattihoidon pienensi FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemisen riskiä 22 % lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0028$). Mediaani aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen oli abirateroniasetaattiryhmässä 12,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

Tutkimus 301 (potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidon)

Tutkimukseen 301 mukaan otetut potilaat olivat saaneet aiemmin dosetakselihoitoa. Potilaan taudin etenemistä dosetakselihoitoaikana ei edellytetty, koska tästä solunsalpaajasta aiheutuva toksisuus olisi saattanut johtaa hoidon lopettamiseen.

Potilaat jatkoivat tutkimushoitoa, kunnes PSA-pitoisuuden perusteella havaittiin taudin etenevän (varmistettiin 25 %:n suureneminen potilaan lähtötilanteen pitoisuuteen/pienimpään pitoisuuteen nähden) ja samalla todetaan tutkimussuunnitelmassa määritelty taudin radiologinen eteneminen, oireiden eteneminen tai kliininen eteneminen. Ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon aiemmin saaneita potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 39–95 vuotta). Abirateroniasetaattihoidon saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 737 valkoihoista

(93,2 %), 28 mustaihoista (3,5 %), 11 aasialaista (1,4 %) ja 14 muita (1,8 %). Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 11 % oli saanut ECOG-suorituskykypisteet 2. Potilaista 70 %:lla oli radiologisia löydöksiä taudin etenemisestä, mihin saattoi liittyä taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella. Potilaista 70 % oli saanut yhtä aiempaa sytotoksista solunsalpaajahoitoa ja 30 % oli saanut kahta tällaista hoitoa. 11 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli etäpesäkkeitä maksassa.

Suunniteltu analyysi tehtiin, kun oli todettu 552 kuolemaa, 42 % (333 potilasta 797 potilaasta) abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli kuollut verrattuna 55 %:iin (219 potilasta 398 potilaasta) lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla havaittiin kokonaiselossaolon mediaanissa tilastollisesti merkitsevä paraneminen (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Potilaiden kokonaiselossaolo abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

	Abirateroniasetaatti (N = 797)	Lumelääke (N = 398)
Ensisijainen elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-arvo ^a	< 0,0001	
HR (95 %:n CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Päivitetty elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
HR (95 %:n CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

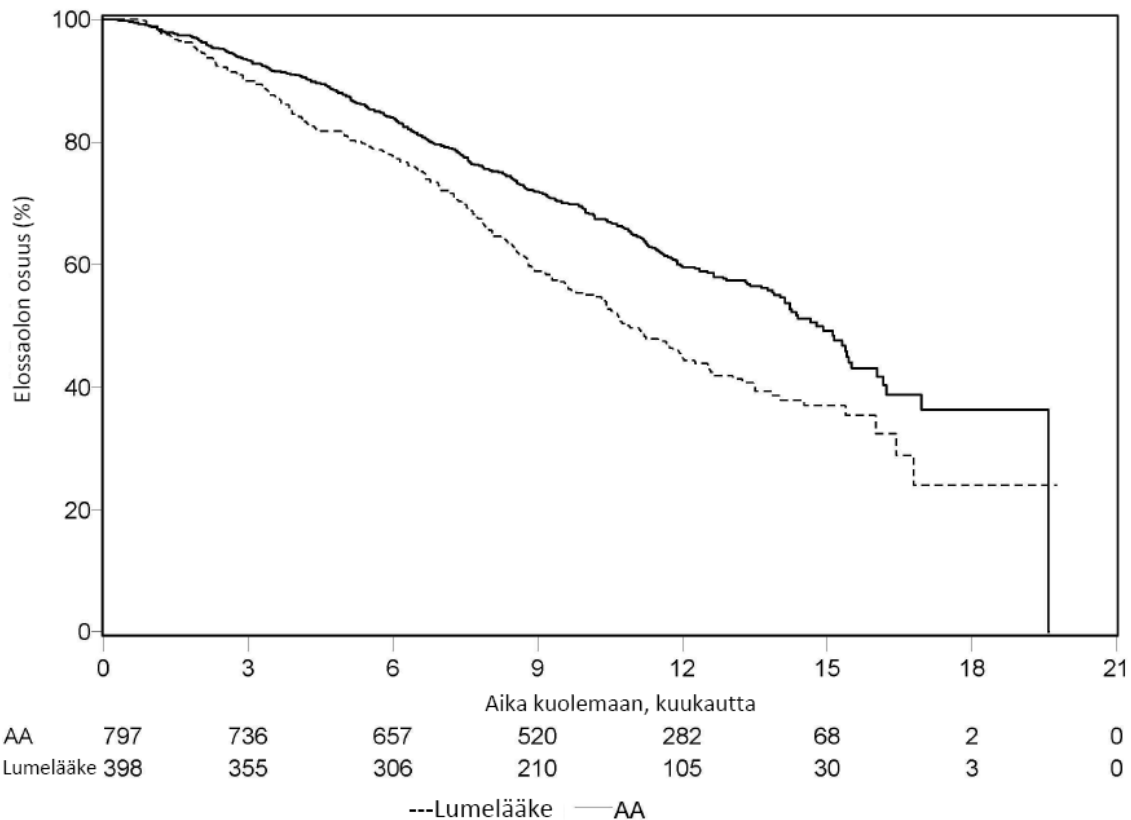
^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykypisteiden (0–1 vs 2), kipupisteiden (ei kipua vs kipua esiintyy), aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän (1 vs 2) ja sairauden etenemistyyppin (vain PSA vs radiologinen) mukaan ositetusta log-rank-testistä.

^b HR on saatu ositetusta suhteellisesta riskimallista. HR < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoidon paremmuuden.

Muutaman ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen kaikkina arviointiajankohtina abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli elossa suurempi osuus verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin (ks. kuva 6).

Kuva 6: Kaplan-Meier-elossaolokäyrät abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat

saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA = abirateroniasetaatti

Alaryhmän elossaoloanalyysi osoitti elossaolon olevan johdonmukaisesti suurempi abirateroniasetaattihoidon yhteydessä (ks. kuva 7).

Kuva 7: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin: HR ja 95 %:n CI

Muuttuja	Alaryhmä	Mediaani (kuukautta)		HR	95 % C.I.	N
		AA	Lumelääke			
Kaikki tutkimuspotilaat	kaikki	14,8	10,9	0,66	(0,56, 0,79)	1195
Lähtötilanteen ECOG-pisteet	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53, 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53, 1,24)	127
Lähtötilanteen BPI-pisteet	<4	16,2	13	0,64	(0,50, 0,82)	659
	>=4	12,6	8,9	0,68	(0,53, 0,85)	536
Aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärä	1	15,4	11,5	0,63	(0,51, 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55, 0,99)	362
Etenemistapa	vain PSA	NE	12,3	0,59	(0,42, 0,82)	363
	radiologinen	14,2	10,4	0,69	(0,56, 0,84)	832
Viskeraalinen tauti potilaan tullessa tutkimukseen	kyllä	12,6	8,4	0,70	(0,52, 0,94)	353
	ei	15,4	11,2	0,62	(0,50, 0,76)	842

0,5 0,75 1 1,5

AA:n eduksi ← → Lumelääkkeen eduksi

AA = abirateroniasetaatti; BPI = suppea kipuarvio (Brief Pain Inventory); C.I. = luottamusväli (confidence interval); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakykyasteet; HR = riskisuhde (hazard ratio); NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

Kokonaiselossaoloajassa havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen kaikki toissijaiset päätemuuttajat olivat abirateroniasetaattihoidon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen seuraavasti:

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla osoitettiin merkittävästi useammin PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (määriteltiin $\geq 50\%$:n pienenemisenä hoitoa edeltävästä pitoisuudesta) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, jolloin vaste esiintyi 38% :lla abirateronihoitoa saaneista verrattuna 10% :iin lumelääkettä saaneista, $p < 0,0001$.

Ajan mediaani PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla 10,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 6,6 kuukautta (HR = 0,580; 95 %:n CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Radiologisen tautivapaan elossaoloajan mediaani oli abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla 5,6 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 3,6 kuukautta (HR = 0,673; 95 %:n CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Kipu

Niiden potilaiden osuus, joiden kipua lievenytti, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi abirateroniasetaattihoitoa saaneissa ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (44% vs 27% , $p = 0,0002$). Kivun lievitykseen vasten saanut määriteltiin potilaaksi, joka koki kivun lieventyneen vähintään 30% hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivan BPI-SF-asteikon pisteiden perusteella edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön lisäämistä, kun arviot tehtiin neljän viikon välein ja kivun lieventyminen todettiin kahtena peräkkäisenä arviointikertana. Potilaan kivun lievittyminen analysoitiin vain, jos potilaan kipua arvioivat pisteet olivat lähtötilanteessa ≥ 4 ja lähtötilanteen jälkeen oli vähintään yksi kipua arvioiva pisteitys (N = 512).

Kipua oli pahentunut pienemmällä osalla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna 6 kuukauden (22% vs 28%), 12 kuukauden (30% vs 38%) ja 18 kuukauden (35% vs 46%) hoidon jälkeen. Kivun paheneminen määriteltiin pisteiden suurenemisena $\geq 30\%$ hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivalla BPI-SF-asteikolla edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön vähentämistä, mikä havaittiin kahdella peräkkäisellä käynnillä tai kipulääkkeiden käytön lisääntymisellä $\geq 30\%$, mikä havaittiin kahdella peräkkäisellä käynnillä. Ajan kivun pahenemiseen 25. persentiili oli abirateroniasetaattiryhmässä 7,4 kuukautta verrattuna 4,7 kuukauteen lumelääkeryhmässä.

Luustoon liittyvät tapahtumat

Luustoon liittyviä tapahtumia esiintyi pienemmällä osalla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna 6 kuukauden (18% vs 28%), 12 kuukauden (30% vs 40%) ja 18 kuukauden (35% vs 40%) hoidon jälkeen. Ajan ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan 25. persentiili oli abirateroniasetaattiryhmässä kaksinkertainen verrokkiryhmään verrattuna (9,9 kuukautta abirateroniryhmässä verrattuna 4,9 kuukautta lumelääkeryhmässä). Luustoon liittyviksi tapahtumiksi määriteltiin patologiset murtumat, selkäydinkanavan kompressiot, luun palliatiivinen sädehoito tai luukirurgia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset abirateroniasetaattia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Abirateronin ja abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa on tutkittu abirateroniasetaatin antamisen jälkeen terveillä koehenkilöillä, pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla ei ollut syöpää, mutta joilla oli maksan tai munuaisten vajaatoimintaa.

Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* nopeasti abirateroniksi, joka on androgeenien biosynteesin estäjä (ks. kohta 5.1).

Imeytyminen

Kun abirateroniasetaatti annetaan paastotilassa suun kautta, aika abirateroniasetaatin maksimipitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on noin 2 tuntia.

Abirateroniasetaatin antaminen ruoan kanssa suurentaa keskimääräistä systeemistä altistusta abirateronille enintään 10-kertaiseksi (AUC) ja enintään 17-kertaiseksi (C_{max}) paastotilaan verrattuna, aterian rasvasisällöstä riippuen. Kun huomioidaan aterian sisällön ja koostumuksen normaali vaihtelu, abirateroniasetaatin ottaminen aterian yhteydessä saattaa johtaa altistuksen huomattavaan vaihteluun. Abirateroniasetaattia ei siksi saa ottaa ruoan kanssa. Tabletit pitää ottaa vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Tabletit on nieltävä kokonaisena veden kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Noin 99,8 % ^{14}C -abirateronista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin. Näennäinen jakaantumistilavuus on noin 5630 l, mikä viittaa siihen, että abirateroniasetaatti jakaantuu laajasti ääreiskudoksiin.

Biotransformaatio

Kun ^{14}C -abirateroniasetaatti annetaan kapseleina suun kautta, abirateroniasetaatti hydrolysoituu abirateroniksi, joka metaboloituu tämän jälkeen pääasiassa maksassa sulfaation, hydroksylaation ja oksidaation kautta. Suurin osa verenkierrossa todetusta radioaktiivisuudesta (noin 92 %) on abirateronin metaboliittien muodossa. 15 havaitusta metaboliitista kaksi pääasiallista metaboliittia, abirateronisulfaatti ja N-oksidiabirateronisulfaatti vastaavat kumpikin noin 43 %:a kokonaisradioaktiivisuudesta.

Eliminaatio

Terveistä koehenkilöistä saatujen tietojen perusteella abirateronin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 15 tuntia. Kun suun kautta annetaan 1 000 mg ^{14}C -abirateroniasetaattia, noin 88 % radioaktiivisesta annoksesta todetaan ulosteessa ja noin 5 % virtsassa. Tärkeimmät ulosteessa esiintyvät yhdisteet ovat muuttumaton abirateroniasetaatti ja abirateroni (abirateroniasetaattia noin 55 % ja abirateronia noin 22 % annetusta annoksesta).

Munuaisten vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokineettisiä ominaisuuksia stabiilia hemodialyysihoidoa saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla verrattiin kaltaistettuihin verrokkeihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Systeeminen altistus abirateroniasetaatille ei suurentunut suun kautta annetun 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen, kun potilas sairasti loppuvaiheen munuaistautia ja sai dialyysihoidoa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, myöskään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, potilaiden annosta ei tarvitse pienentää (ks. kohta 4.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen.

Maksan vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokineettiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään lievää (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa ja terveillä verrokeilla. Systeeminen altistus abirateroniasetaatille suureni suun kautta annetun 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 11 % lievää maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla ja noin 260 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla. Abirateroniasetaatin keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 18 tuntiin, jos potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja noin 19 tuntiin, jos potilaalla oli keskivaikeaa maksan vajaatoiminta.

Toisessa tutkimuksessa abirateroniasetaatin farmakokineettiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa (n=8), ja 8 terveellä verrokillä, joiden maksan toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta,

abirateroniasetaatin AUC-arvo suureni noin 600 % ja vapaan lääkeaineen osuus suureni 80 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilas sairastaa ennestään lievää maksan vajaatoimintaa. Abirateroniasetaattihoitoa on harkittava tarkoin, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja hoidon hyödyt on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Abirateroniasetaattihoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4). Jos potilaalle kehittyy maksatoksisuutta hoidon aikana, hoito voi olla tarpeen keskeyttää ja annosta saattaa olla tarpeen säätää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa verenkierrossa olevat testosteronipitoisuudet olivat pienentyneet huomattavasti. Tämän seurauksena havaittiin lisääntymiselinten, lisämunaisten, aivolisäkkeen ja rintarauhasen painon vähenemistä sekä elinten morfologisia ja/tai histopatologisia muutoksia. Kaikkien muutosten osoitettiin olevan täysin tai osittain korjaantuvia. Lisääntymiselimissä ja androgeenille herkissä elimissä todetut muutokset ovat yhdenmukaisia abirateroniasetaatin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Kaikki hoitoon liittyneet hormonaaliset muutokset korjautuivat tai niiden osoitettiin olevan häviämässä 4 viikon palautumisjakson aikana.

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa abirateroniasetaatti heikensi hedelmällisyyttä, mutta tämä vaikutus korjautui täysin 4–16 viikon kuluessa abirateroniasetaatin annon lopettamisen jälkeen.

Rotalla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa abirateroniasetaatti vaikutti tiineyteen mm. alentamalla sikiöiden painoa ja heikentämällä niiden eloonjäämistä. Abirateroniasetaatin ei kuitenkaan todettu ulkoisissa sukuelimissä havaittujen vaikutusten perusteella olevan teratogeeninen.

Kaikki vaikutukset näissä rotalla tehdyissä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksissa liittyivät abirateroniasetaatin farmakologiseen vaikutukseen.

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa lisääntymiselimissä todettujen muutosten lisäksi farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen transgeenisellä (Tg.rasH2) hiirellä tehdyssä kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Rotalla tehdyssä 24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa abirateroniasetaatti lisäsi interstitiaalisolukasvainten ilmaantuvuutta kiveksissä. Löydöksen katsotaan liittyvän abirateroniasetaatin farmakologiseen vaikutukseen ja olevan rotille ominainen. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen naarasrotille.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine abirateroniasetaatti on ympäristöriski vesistöille, etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Povidoni (E1201)
Natriumlauryylisulfaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

120 tablettia valkoisessa, pyöreässä HDPE-purkissa, jossa on lapsiturvallinen polyproyleenisuljin . Pakkaus sisältää yhden purkin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste saattaa vaikutusmekanisminsa perusteella vahingoittaa sikiötä, joten raskaana olevat tai mahdollisesti raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä näitä tabletteja ilman suojaimia, esim. suojakäsineitä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa riskin vesistöille (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1512/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. huhtikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg abirateroniasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 253,2 mg laktoosimonohydraattia ja 12 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Purppuranvärinen soikea kalvopäällysteinen tabletti, noin 19 mm pitkä ja 11 mm leveä, toisella puolella on merkintä ”A 7 TN” ja toisella puolella ”500”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abiraterone Accord on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa:

- äskettäin diagnosoidun korkean riskin etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon miehille yhdistelmänä androgeenideprivaatiohoidon kanssa (ks. kohta 5.1).
- etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joiden tauti on oireeton tai oireet ovat lieviä androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoido ei ole vielä kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1).
- etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joiden tauti on edennyt dosetakseliin pohjautuvan solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saa määrätä asianmukainen terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suositusannos on 1 000 mg (kaksi 500 mg:n tablettia) vuorokaudessa kerta-annoksena, jota ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. jäljempänä Antotapa). Tablettien ottaminen ruoan kanssa lisää systeemistä altistusta abirateronille (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Prednisonin tai prednisolonin annostus

Abiraterone Accord -tabletteja käytetään etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin 5 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

Abiraterone Accord -tabletteja käytetään etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin 10 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

Lääkkeellistä kastreatiota luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogeilla on jatkettava hoidon aikana, jos potilaalle ei ole tehty kirurgista kastreatiota.

Seuranta koskevat suositukset

Seerumin transaminaasipitoisuudet on mitattava ennen abirateronihoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Verenpainetta,

seerumin kaliumpitoisuutta ja nesteen kertymistä elimistöön on seurattava kuukausittain. Jos potilaalla on merkittävä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski, häntä on kuitenkin seurattava kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on ennestään hypokalemia tai hypokalemia kehittyä abirateroniasetaattihoidon aikana, on harkittava potilaan kaliumpitoisuuden pitämistä tasolla $\geq 4,0$ mM.

Jos potilaalle kehittyä ≥ 3 . asteen toksisuutta, kuten korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa, turvotusta ja muuntyyppistä, mineralokortikoideihin liittymätöntä toksisuutta, hoito on keskeytettävä ja toksisuuden asianmukainen hoito on aloitettava. Abirateroniasetaattihoitoa ei saa jatkaa ennen kuin toksisuusoireet ovat lieventyneet 1. asteeseen tai korjautuneet hoitoa edeltäneelle tasolle.

Jos joko Abiraterone Accord-, prednisoni- tai prednisolonivuorokausiannos jää ottamatta, hoitoa jatketaan seuraavana päivänä ottamalla tavanomainen vuorokausiannos.

Maksatoksisuus

Jos potilaalle kehittyä hoidon aikana maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo suurenee yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden), hoito on heti keskeytettävä (ks. kohta 4.4). Hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella 500 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneelle tasolle. Jos potilaan hoito aloitetaan uudelleen, seerumin transaminaasiarvoja on seurattava kolmen kuukauden ajan vähintään kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos maksatoksisuus uusiutuu pienemmän 500 mg:n vuorokausiannoksen käytön yhteydessä, hoito on lopetettava.

Jos potilaalle kehittyä vaikea-asteista maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [upper limit of normal, ULN] nähden) hoidon missä tahansa vaiheessa, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen tällä valmisteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) ennestään sairastavan potilaan annosta ei tarvitse muuttaa.

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) on osoitettu suurentavan abirateroniasetaatin systeemistä altistusta noin nelinkertaisesti, kun abirateroniasetaattia on annettu 1 000 mg:n kerta-annos suun kautta (ks. kohta 5.2). Toistuvien abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C). Annoksen säätämistä ei voida ennakoita. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta Abiraterone Accord -hoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abiraterone Accord -hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää abirateroniasetaattia pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

Abiraterone Accord otetaan suun kautta.

Tabletit pitää ottaa vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen.

Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohta 4.6).

- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta [Child-Pugh-luokka C (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- Abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin käyttö yhdessä radium-223:n (Ra-223:n) kanssa on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mineralokortikoidiyli määrästä aiheutuva korkea verenpaine, hypokalemia, nesteen kertyminen elimistöön ja sydämen vajaatoiminta

Abirateroniasetaatti saattaa aiheuttaa korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön (ks. kohta 4.8) CYP17-entsyymin toiminnan estymisestä aiheutuvan mineralokortikoidipitoisuuden suurenemisen seurauksena (ks. kohta 5.1). Kortikosteroidin samanaikainen anto suppressoii adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH:n) erittymistä, jolloin haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste vähenevät. Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos verenpaineen nousu, hypokalemia (esim. sydänglykosideja käyttävillä potilailla) tai nesteen kertyminen elimistöön (esim. potilaat, joilla on sydämen vajaatoimintaa, vaikea-asteinen tai epästabili angina pectoris, äskettäin ollut sydäninfarkti, kammiooperäisiä rytmihäiriöitä tai vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa) saattavat pahentaa potilaan perussairautta.

Abirateroniasetaatin käytössä on oltava varovainen, jos potilas on aiemmin sairastanut sydän- ja verisuonitautia. Vaiheen 3 abirateroniasetaattitutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa, joilla oli kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä osoitti sydäninfarkti tai tromboottinen valtimotapahtuma edellisten kuuden kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai epästabili angina pectoris tai New York Heart Association (NYHA) -luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai sydämen ejektiofraktio < 50 %. Tutkimuksiin 3011 ja 302 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli sydämen eteisvärinä tai muita hoitoa vaativia sydämen rytmihäiriöitä. Hoidon turvallisuutta potilaille, joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on < 50 % tai jotka sairastavat NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoimintaa, ei varmistettu.

Ennen kuin hoitoa annetaan potilaalle, jolla on merkityksellinen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski (esim. aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa, huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine tai sydäntapahtumia, kuten iskeeminen sydäntauti), potilaan sydämen toiminnan tutkimista (esim. kaikututkimusta) on harkittava. Sydämen vajaatoiminta on hoidettava ja sydämen toiminta on optimoitava ennen abirateroniasetaattihoitoa. Potilaalla esiintyvä korkea verenpaine, hypokalemia ja nesteen kertyminen elimistöön on korjattava ja saatava hoitotasapainoon. Verenpainetta, seerumin kaliumpitoisuutta, nesteen kertymistä elimistöön (painon nousu, raajojen turvotus) sekä muita kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan viittaavia oireita ja löydöksiä on seurattava kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain ja poikkeavuudet on korjattava. Potilailla, joilla on esiintynyt abirateroniasetaattihoiton yhteydessä hypokalemiaa, on havaittu QT-ajan pitenemistä. Sydämen toiminta on tutkittava kliinisten vaatimusten mukaisesti, asianmukainen hoito on aloitettava ja tämän hoidon lopettamista on harkittava, jos sydämen toiminta heikkenee kliinisesti merkityksellisesti (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden suurenemista, joka johti hoidon lopettamiseen tai annoksen muuttamiseen (ks. kohta 4.8). Seerumin transaminaasipitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos potilaalle kehittyy maksatoksisuuteen viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, seerumin transaminaasipitoisuus on mitattava heti. Jos ALAT- tai ASAT-arvo suurenee hoidon missä tahansa vaiheessa yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden, hoito on keskeytettävä heti ja maksan toimintaa on seurattava tarkoin. Hoitoa voidaan jatkaa vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneisiin arvoihin, ja annosta on tällöin pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalle kehittyy vaikeaa maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [ULN] nähden) milloin tahansa hoidon aikana, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen.

Aktiivista tai oireista virushepatiittia sairastavia potilaita ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin, joten Abiraterone Accord -valmisteen käytöstä tämän potilasryhmän hoitoon ei ole tietoja.

Useiden abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja, kun niitä annetaan kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka B tai C). Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta abirateroniasetaattihoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Abirateroniasetaattihoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina akuuttia maksan vajaatoimintaa ja fulminanttia hepatiittia; osa näistä tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Kortikosteroidihoidon lopettaminen ja hoito stressitilanteissa

Potilasta on seurattava adrenokortikaalisen vajaatoiminnan varalta ja hoidossa on oltava varovainen, jos prednisoni- tai prednisolonihoidon lopetetaan. Jos abirateroniasetaattihoitoa jatketaan kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen, potilasta on seurattava mineralokortikoidiylimäärän oireiden havaitsemiseksi (ks. edellä).

Prednisoni- tai prednisolonihoidon saavien potilaiden kortikosteroidiannostusta saattaa olla aiheellista suurentaa epätavallisen stressin yhteydessä ennen stressiä aiheuttavaa tilannetta, sen aikana ja jälkeen.

Luuntiheys

Alentunutta luuntiheyttä voi esiintyä miehillä, joilla on pitkälle edennyt etäpesäkkeinen eturauhassyöpä. Abirateroniasetaatin käyttö yhdessä glukokortikoidin kanssa voi tehostaa tätä vaikutusta.

Aiempi ketokonatsolin käyttö

Hoitovaste saattaa olla heikompi, jos potilas on aiemmin saanut ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon.

Hyperglykemia

Glukokortikoidien käyttö saattaa lisätä hyperglykemiaa, joten diabeetikoiden verensokeripitoisuutta on mitattava tiheästi.

Hypoglykemia

Hypoglykemiaa on raportoitu käytettäessä abirateroniasetaattia yhdistelmänä prednisonin/prednisolonin kanssa potilaille, jotka sairastavat ennestään diabetesta ja käyttävät pioglitatsonia tai repaglinidia (ks. kohta 4.5). Tästä syystä diabetespotilaiden verensokeripitoisuutta pitää seurata.

Käyttö solunsalpaajien kanssa

Abirateroniasetaatin ja sytotoksisen solunsalpaajahoidon samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Mahdolliset riskit

Etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, mukaan lukien abirateroniasetaattihoitoa saavat potilaat, saattaa esiintyä anemiaa ja seksuaalisia toimintahäiriöitä.

Vaikutukset luustolihasiin

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myopatiaa ja rabdomyolyysia. Useimmat tapaukset kehittyivät kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja potilaat toipuivat

abirateroniasetaattihoidon lopettamisen jälkeen. Samanaikaisessa hoidossa lääkevalmisteilla, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa/rabdomyolyyysiä, suositellaan noudattamaan varovaisuutta.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia on vältettävä hoidon aikana (paitsi jos käytettävissä ei ole muuta hoitovaihtoehtoa), koska tällöin on olemassa riski, että altistus abirateroniasetaatille pienenee (ks. kohta 4.5).

Abirateroni ja prednisoni/prednisoloni yhdessä Ra-223:n kanssa

Abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin käyttö yhdessä Ra-223:n kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) oireettomilla tai vähäoireisilla eturauhassyöpää sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa todetun lisääntyneen luumurtumien riskin ja mahdollisesti lisääntyneen kuolleisuuden riskin vuoksi.

On suositeltavaa, että Ra-223-hoitoa ei aloiteta vähintään viiteen päivään abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin yhdistelmän viimeisen annon jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää 24 mg natriumia per kahden tabletin annos, joka vastaa 1,04 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruonan vaikutus abirateroniasetaattiin

Valmisteen antaminen ruoan kanssa lisää abirateroniasetaatin imeytymistä huomattavasti. Tämän lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta ruokailun yhteydessä otettuna ei ole varmistettu, joten sitä ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset abirateronialtistukseen

Kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveet koehenkilöt saivat ensin vahvaa CYP3A4:n indusioijaa rifampisiinia 600 mg/vrk 6 vuorokauden ajan ja sen jälkeen 1 000 mg abirateroniasetaattia kerta-annoksena, abirateroniasetaatin AUC_∞-arvon keskiarvo pieneni 55 prosenttia.

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia (esim. fenytoiinia, karbamatsepiinia, rifampisiinia, rifabutiinia, rifapentiinia, fenobarbitaalia, mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]) on vältettävä hoidon aikana, paitsi jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole käytettävissä.

Erillisessä terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa vahvan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin samanaikaisella annolla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaan.

Abirateronin mahdolliset vaikutukset altistukseen muille lääkevalmisteille

Abirateroniasetaatti on lääkkeitä maksassa metaboloivien entsyymien CYP2D6 ja CYP2C8 estäjä. Abirateroniasetaatin vaikutuksia (yhdistelmänä prednisonin kanssa) CYP2D6-substraatin dekstrometorfaanin kerta-annokseen selvittäneessä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC) dekstrometorfaanille suureni noin 2,9-kertaiseksi. Dekstrometorfaanin aktiivisen metaboliitin, dekstrofaanin, AUC₂₄-arvo suureni noin 33 %.

Varovaisuutta suositellaan käytössä CYP2D6-entsyymin välityksellä aktivoituvien tai metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, etenkin jos lääkkeen terapeuttinen indeksi on kapea. Jos CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen terapeuttinen indeksi on kapea, kyseisen

lääkkeen annoksen pienentämistä on harkittava. Esimerkkejä CYP2D6-entsyymien välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat metoprololi, propranololi, desipramiini, venlafaksiini, haloperidoli, risperidoni, propafenoni, flekainidi, kodeiini, oksikodoni ja tramadoli (näistä kolme viimeistä tarvitsee CYP2D6-entsyymiä aktiivisen analgeettisen metaboliitin muodostumiseen).

CYP2C8-entsyymien välityksellä vaikuttavien lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia terveillä tutkittavilla selvittäneessä tutkimuksessa pioglitatsonin AUC suureni 46 % ja pioglitatsonin aktiivisten metaboliittien, M-III:n ja M-IV:n, AUC-arvot pienenevät 10 %, kun pioglitatsonia annettiin yhdessä 1 000 mg:n abirateroniasetaattikerta-annoksen kanssa. Potilaita on seurattava CYP2C8:n substraattiin liittyvien toksisuuden oireiden havaitsemiseksi, jos samanaikaisesti käytettävän CYP2C8:n substraatin terapeuttinen indeksi on kapea. Esimerkkejä CYP2C8:n välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat mm. pioglitatsoni ja repaglinidi (ks. kohta 4.4).

Pääasiallisten metaboliittien abirateronisulfaatin ja N-oksidiabirateronisulfaatin osoitettiin *in vitro* estävän lääkeaineita maksasoluihin kuljettavan OATP1B1:n toimintaa, minkä seurauksena OATP1B1:n välityksellä eliminoituvien lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua. Kuljettajaproteiineihin perustuvien yhteisvaikutusten varmistamiseksi ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, joten abirateroniasetaatin käytössä on oltava varovainen, kun samanaikaisesti käytetään QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita tai lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*), kuten ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeitä, metadonia, moksifloksasiinia, psykoosilääkkeitä, tms.

Spironolaktonin samanaikainen käyttö

Spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuksia. Spironolaktonin ja abirateroniasetaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tämän lääkevalmisteen käytöstä ihmisellä raskauden aikana ei ole tietoja eikä abirateroniasetaatti ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Ehkäisy miehille ja naisille

Ei tiedetä, esiintyykö abirateroniasetaattia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, on käytettävä kondomia. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa, on käytettävä kondomia ja sen lisäksi toista tehokasta ehkäisymenetelmää. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

Abirateroniasetaatti ei ole tarkoitettu naisille ja on vasta-aiheista naisille, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Abirateroniasetaatti ei ole tarkoitettu naisille.

Hedelmällisyys

Abirateroniasetaatti vaikutti uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, mutta nämä vaikutukset korjautuivat täysin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Abiraterone Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Vaiheen 3 abirateroniasetaattitutkimusten yhdistetyssä haittavaikutusanalyysissä todettiin, että $\geq 10\%$:lla potilaista havaittuja haittavaikutuksia olivat raajojen turvotus, hypokalemia, korkea verenpaine, virtsatieinfektio sekä suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus.

Muita merkittäviä haittavaikutuksia ovat sydämen toimintahäiriöt, maksatoksisuus, luunmurtumat ja allerginen alveoliitti.

Abirateroniasetaatti saattaa aiheuttaa vaikutusmekanisminsa farmakodynaamisena seurauksena korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön. Vaiheen 3 tutkimuksissa havaittiin ennakoituja mineralokortikoidihaittavaikutuksia yleisemmin abirateroniasetaattia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: hypokalemia 18 % vs 8 %, korkea verenpaine 22 % vs 16 % ja nesteen kertyminen elimistöön (raajojen turvotus) 23 % vs 17 %. Abirateroniasetaattihoitoa ja lumehoitoa saaneiden potilaiden vertailussa CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. ja 4. asteen hypokalemiaa havaittiin 6 %:lla vs 1 %:lla potilaista, CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. ja 4. asteen hypertensiota havaittiin 7 %:lla vs 5 %:lla potilaista ja 3. ja 4. asteen nesteen kertymistä elimistöön (raajojen turvotusta) havaittiin 1 %:lla vs 1 %:lla potilaista. Mineralokortikoidivaikutukset saatiin yleensä hoidetuksi onnistuneesti lääkehoidolla. Kortikosteroidin samanaikainen käyttö vähentää näiden haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Tutkimuksissa pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastaville potilaille, jotka käyttivät LHRH-analogia tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, annettiin abirateroniasetaattia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistelmänä pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (joko 5 mg tai 10 mg vuorokaudessa käyttöaiheesta riippuen) kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä lääketutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus ja esiintymistiheys
Infektiot	hyvin yleinen: virtsatieinfektio yleinen: sepsis
Immuunijärjestelmä	tuntematon: anafylaktiset reaktiot
Umpieritys	melko harvinainen: lisämunuaisten vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen: hypokalemia yleinen: hypertriglyseridemia
Sydän	yleinen: sydämen vajaatoiminta*, angina pectoris, eteisvärinä, takykardia melko harvinainen: muut sydämen rytmihäiriöt tuntematon: sydäninfarkti, QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	hyvin yleinen: hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	harvinainen: allerginen alveoliitti ^a
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen: ripuli yleinen: dyspepsia

Maksa ja sappi	hyvin yleinen: suurentunut ALAT-arvo ja/tai suurentunut ASAT-arvo ^b harvinainen: fulminantti hepatiitti, akuutti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen: ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen: myopatia, rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet	yleinen: verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen: perifeerinen edeema
Vammat ja myrkytykset	yleinen: luunmurtumat ^{**}

* Sydämen vajaatoiminta sisältää kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion toimintahäiriön ja pienentyneen ejektiofraktion

** Luunmurtumat käsittävät osteoporoosin ja kaikki luunmurtumat patologisia luunmurtumia lukuun ottamatta

^a Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä spontaaniraportoinnissa

^b Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon ja maksan toiminnan poikkeavuudet.

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla esiintyi seuraavia CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. asteen hättävää vaikutuksia: hypokalemia 5 %; virtsatieinfektio 2 %, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus 4 %, korkea verenpaine 6 %, luunmurtumat 2 %; raajojen turvotus, sydämen vajaatoiminta ja eteisvärinä, kutakin 1 %. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. asteen hypertriglyseridemiaa ja angina pectorista esiintyi < 1 %:lla potilaista. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 4. asteen virtsatieinfektioita, suurentuneita alaniiniaminotransferaasipitoisuuksia ja/tai suurentuneita aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksia, hypokalemiaa, sydämen vajaatoimintaa, eteisvärinää ja luunmurtumia esiintyi < 1 %:lla potilaista.

Korkean verenpaineen ja hypokalemian ilmaantuvuuden havaittiin olevan suuremmat hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasryhmässä (tutkimus 3011). Korkeaa verenpainetta havaittiin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasjoukossa 36,7 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 11,8 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 20,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 302. Hypokalemiaa havaittiin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasjoukossa 20,4 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 19,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 14,9 %:iin potilaista tutkimuksessa 302.

Hättävää vaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat suuremmat potilaiden alaryhmässä, jossa ECOG-suorituskykyasteet olivat lähtötilanteessa 2, samoin kuin iäkkäillä potilailla (≥ 75-vuotiailla).

Joidenkin hättävää vaikutusten kuvaus

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kolmeen vaiheen 3 tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä oli osoittanut sydäninfarkti, tai valtimon tromboottinen tapahtuma kuuden edellisen kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris tai NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai jos sydämen ejektiofraktioksi oli mitattu < 50 %. Kaikki tutkimuksiin mukaan otetut (sekä vaikuttavaa hoitoa että lumehoitoa saaneet potilaat) saivat samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoitoa, pääasiassa LHRH-analogeilla, mihin on liittynyt diabetesta, sydäninfarkti, aivoverenkiertohäiriöitä ja sydänperäisiä äkkikuolemia.

Abirateroniasetaattihoitoa tai lumelääkettä saaneille potilaille ilmaantui vaiheen 3 tutkimuksissa sydämeen ja verisuonistoon liittyviä hättävää vaikutuksia seuraavasti: eteisvärinä 2,6 % vs 2,0 %, takykardia 1,9 % vs 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs 0,8 %, sydämen vajaatoiminta 0,7 % vs 0,2 % ja sydämen rytmihäiriöt 0,7 % vs 0,5 %.

Maksatoksisuus

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu maksatoksisuutta, kuten kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista noin 6 %:lla on raportoitu 3. ja 4. asteen maksatoksisuutta (esim. ALAT- tai ASAT-arvon suurenemista yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden suurenemista yli 1,5-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan

nähdessä) tyypillisesti kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tutkimuksessa 3011 havaittiin 3. tai 4. asteen maksatoksisuutta 8,4 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista. Kymmenen abirateroniasetaattihoitoa saaneen potilaan hoito keskeytettiin maksatoksisuuden vuoksi; kahdella heistä oli 2. asteen maksatoksisuutta, kuudella oli 3. asteen maksatoksisuutta ja kahdella oli 4. asteen maksatoksisuutta. Tutkimuksessa 3011 yksikään potilas ei kuollut maksatoksisuuden seurauksena. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa maksan toimintakokeiden tulokset suurensivat todennäköisemmin, jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo oli koholla jo ennen hoitoa kuin jos potilaan arvot olivat hoidon alussa normaalit. Kun joko ALAT- tai ASAT-arvon havaittiin kohonneen yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden havaittiin kohonneen yli kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden, abirateroniasetaattihoito keskeytettiin tai lopetettiin. Kahdessa tapauksessa esiintyi maksan toimintakokeiden tulosten huomattavaa suurenemista (ks. kohta 4.4). Näiden kahden potilaan maksan toiminta oli hoidon alussa normaali, mutta heidän ALAT- tai ASAT-arvonsa suurensivat 15–40-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden ja bilirubiinipitoisuus suureni 2–6-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Kun hoito lopetettiin, kummankin potilaan maksan toimintakokeiden tulokset normalisoituiivat ja toinen potilas sai uudelleen hoitoa eivätkä maksa-arvot enää suurentuneet. Tutkimuksessa 302 havaittiin ALAT- tai ASAT-arvon 3. tai 4. asteen suurenemista 35 (6,5 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla. Kohonnut aminotransferaasipitoisuus korjautui 3 potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla (näistä kolmesta potilaasta kahdelle ilmaantui useita uusia maksametastaaseja ja yhden potilaan ASAT-arvo pysyi suurentuneena noin 3 viikkoa viimeisen abirateroniasetaattiannoksen jälkeen). Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 1,1 %:n abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:n lumelääkettä saaneista potilaista raportoitiin keskeyttäneen hoidon suurentuneen ALAT- ja ASAT-arvon tai maksan toimintahäiriön vuoksi. Maksatoksisuudesta aiheutuneita kuolemia ei raportoitu.

Maksatoksisuuden riskiä pienennettiin kliinisissä tutkimuksissa siten, että potilasta ei otettu mukaan tutkimukseen, jos hän tutkimuksen alkaessa sairasti hepatiittia tai hänellä oli merkittäviä poikkeavuuksia maksan toimintakokeiden tuloksissa. Tutkimukseen 3011 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli lähtötilanteessa ALAT- ja ASAT-arvo > 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, bilirubiinipitoisuus > 1,5 -kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden tai aktiivinen tai oireinen virushepatiitti tai krooninen maksasairaus; askitesta tai maksan toimintahäiriöstä johtuva verenvuotosairaus. Tutkimukseen 301 ei otettu mukaan potilaita, joiden ALAT- ja ASAT-arvo oli ennen hoidon aloittamista \geq 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaan maksassa ei ollut etäpesäkkeitä, ja > 5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaalla oli maksassa etäpesäkkeitä. Tutkimukseen 302 osallistumaan soveltuviksi ei katsottu potilaita, joilla oli maksassa etäpesäkkeitä, eikä siihen otettu mukaan potilaita, joiden ALAT- ja ASAT-arvo oli ennen hoidon aloittamista \geq 2,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden. Jos kliinisiin tutkimuksiin osallistuvalla potilaalla kehittyi maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia, nämä hoidettiin tehokkaasti keskeyttämällä hoito ja sallimalla hoidon jatkaminen vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset olivat palautuneet potilaalla hoitoa edeltävälle tasolle (ks. kohta 4.2). Potilaan hoitoa ei enää jatkettu, jos ALAT- tai ASAT-arvo oli suurentunut > 20-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Tämän potilasryhmän hoidon jatkamisen turvallisuutta ei tiedetä. Maksatoksisuuden mekanismeista ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Abirateroniasetaatin yliannostuksesta ihmisillä on vähän tietoa.

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Yliannostuksen yhteydessä valmisteiden antaminen on lopetettava ja potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevaa hoitoa, johon sisältyy potilaan sydämen toiminnan seuraaminen rytmihäiriöiden varalta sekä hypokalemian ja nesteen elimistöön kertymisen oireiden ja löydösten seuranta. Maksan toimintaa on myös seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet, muut hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, ATC-koodi: L02BX03.

Vaikutusmekanismi

Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* abirateroniksi, joka on androgeenin biosynteesin estäjä. Abirateroni estää selektiivisesti erityisesti entsyymiä 17 α -hydroksylaasi/C17,20-lyyaasi (CYP17). Tämä entsyymi ilmentyy kiveksissä, lisämunuaisessa ja eturauhaskasvaimen kudoksessa tapahtuvassa androgeenien biosynteesissä ja sitä tarvitaan tähän biosynteesiin. CYP17 katalysoi pregnenolonin ja progesteronin muuntumista testosteronin esiasteiksi, DHEA:ksi ja androsteenidioniksi 17 α -hydroksylaation ja C17,20-sidoksen katkeamisen kautta. CYP17:n toiminnan estyminen lisää myös mineralokortikoidituotantoa lisämunuaisissa (ks. kohta 4.4).

Androgeeneille herkkä eturauhassyöpä reagoi androgeenipitoisuutta pienentävään hoitoon. Androgeenideprivaatiohoito, kuten LHRH-analogihoito tai kivesten poisto, vähentävät androgeenien muodostumista kiveksissä, mutta eivät vaikuta androgeenien muodostumiseen lisämunuaisissa tai kasvaimessa. Abirateronihoito yhdessä LHRH-analogihoidon (tai kivesten poistoleikkauksen) kanssa pienentää seerumin testosteronipitoisuuden havaitsemisrajan alapuolelle (kaupallisilla määritysmenetelmillä).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Abirateroniasetaatti pienentää seerumin testosteronipitoisuuden ja muiden androgeenien pitoisuudet pienemmiksi kuin LHRH-analogihoito tai kivesten poistoleikkaus yksinään. Tämä johtuu CYP17-entsyymien selektiivisestä estymisestä, koska CYP17-entsyymiä tarvitaan androgeenien biosynteesiin. PSA on eturauhassyöpää sairastavien potilaiden biomarkkeri. Vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joiden taksaania sisältävä solunsalpaajahoido oli epäonnistunut, 38 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista hoitoa edeltävä PSA-pitoisuus pieneni vähintään 50 % verrattuna 10 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho varmistettiin kolmessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 3011, 302 ja 301) potilailla, jotka sairastivat etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää tai etäpesäkkeistä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää. Tutkimuksessa 3011 mukana olleet potilaat olivat saaneet etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän diagnoosin äskettäin (enintään 3 kuukautta ennen satunnaistamista) ja heillä oli korkean riskin ennustetekijöitä. Korkean riskin ennusteeksi määriteltiin, että potilaalla oli vähintään kaksi seuraavista kolmesta riskitekijästä: 1) Gleason-pisteet \geq 8; 2) luuston kuvauksessa todettu kolme tai sitä useampi leesio; 3) mitattavissa oleva viskeraalinen (imusolmukkeita lukuun ottamatta) etäpesäke. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateroniasetaattia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kerran päivässä annettavaan pieneen prednisoniannokseen (5 mg), joiden lisäksi annettiin tavanomainen androgeenideprivaatiohoito (LHRH:n agonisti tai kivesten poistoleikkaus). Vertailuryhmän potilaat saivat androgeenideprivaatiohoitoa ja lumehoitoa sekä abirateroniasetaatti- että prednisonihoidon sijaan. Tutkimuksessa 302 mukana olleet potilaat eivät olleet saaneet aiemmin dosetakselia, kun taas tutkimuksessa 301 mukana olleet potilaat olivat aiemmin saaneet dosetakselia. Potilaat saivat LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin abirateroniasetaattia 1 000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kaksi kertaa päivässä annettavaan pieneen prednisoni- tai prednisoloniannokseen (5 mg). Verrokipotilaat saivat lumelääkettä ja pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (5 mg) kaksi kertaa päivässä.

Seerumin PSA-pitoisuuden riippumattomat muutokset eivät aina ennusta kliinistä hyötyä. Sen vuoksi kaikissa näissä tutkimuksissa suositeltiin, että potilaat jatkavat tutkimushoitoa siihen saakka, kunnes he täyttävät kyseisen tutkimuksen osalta määritellyt tutkimuksen päättymiseen johtavat kriteerit.

Spironolaktonin käyttö ei ollut sallittua missään näistä tutkimuksista, koska spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa PSA-pitoisuuksia.

Tutkimus 3011 (äskettäin diagnosoitua korkean riskin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavat potilaat)

Tutkimukseen 3011 mukaan otettujen potilaiden (n = 1199) iän mediaani oli 67 vuotta. abirateroniasetaattihoitoa saaneiden potilaiden lukumäärä etnisen taustan mukaan ryhmiteltynä oli valkoihoisia 832 (69,4 %), aasialaisia 246 (20,5 %), tummaihoisia tai afroamerikkalaisia 25 (2,1 %), muita 80 (6,7 %), ei tiedossa / ei raportoitu 13 (1,1 %) ja Amerikan intiaaneja tai Alaskan alkuperäiskansojen väestöä 3 (0,3 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykypisteet olivat 97 %:lla potilaista 0 tai 1. Potilaita, joilla tiedettiin olevan etäpesäkkeitä aivoissa, huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, merkittävä sydänsairaus tai NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaita, joiden etäpesäkkeistä eturauhassyöpää oli aiemmin hoidettu lääkehoidolla, sädehoidolla tai leikkauksella, ei otettu mukaan tutkimukseen, lukuun ottamatta potilaita, jotka olivat saaneet enintään 3 kuukauden ajan androgeenideprivaatiohoitoa tai 1 hoitajakson palliatiivista sädehoitoa tai joille oli tehty leikkaus etäpesäkkeisen sairauden aiheuttamien oireiden hoitamiseksi. Ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Kipua kuvaavien Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) -pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 2,0 sekä aktiivista hoitoa että lumehoitoa saaneessa ryhmässä. Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hyötyä arvioitiin myös mittaamalla aikaa aikaa luustoon liittyviin tapahtumiin, aikaa seuraavaan eturauhassyöpähoitoon, aikaa solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa kivun pahenemiseen ja aikaa PSA-arvon etenemiseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, potilas vetäytyi tutkimuksesta, ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai potilas kuoli.

Radiologinen tautivapaa elossaoloaika määriteltiin ajaksi satunnaistamisesta sairauden radiologisesti todettuun etenemiseen tai potilaan kuolemaan mistä tahansa syystä. Radiologisesti todettuun etenemiseen kuuluivat sairauden eteneminen luuston kuvauksen perusteella (muokattujen Prostate Cancer Working Group-2 [PCWG 2] -kriteerien mukaisesti) tai todettujen pehmytkudosleesioiden eteneminen TT- tai magneettikuvauksen perusteella (RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti).

Hoitoryhmien välillä havaittiin merkittävä ero radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

Taulukko 2: Radiologinen tautivapaa elossaoloaika, ositettu analyysi; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

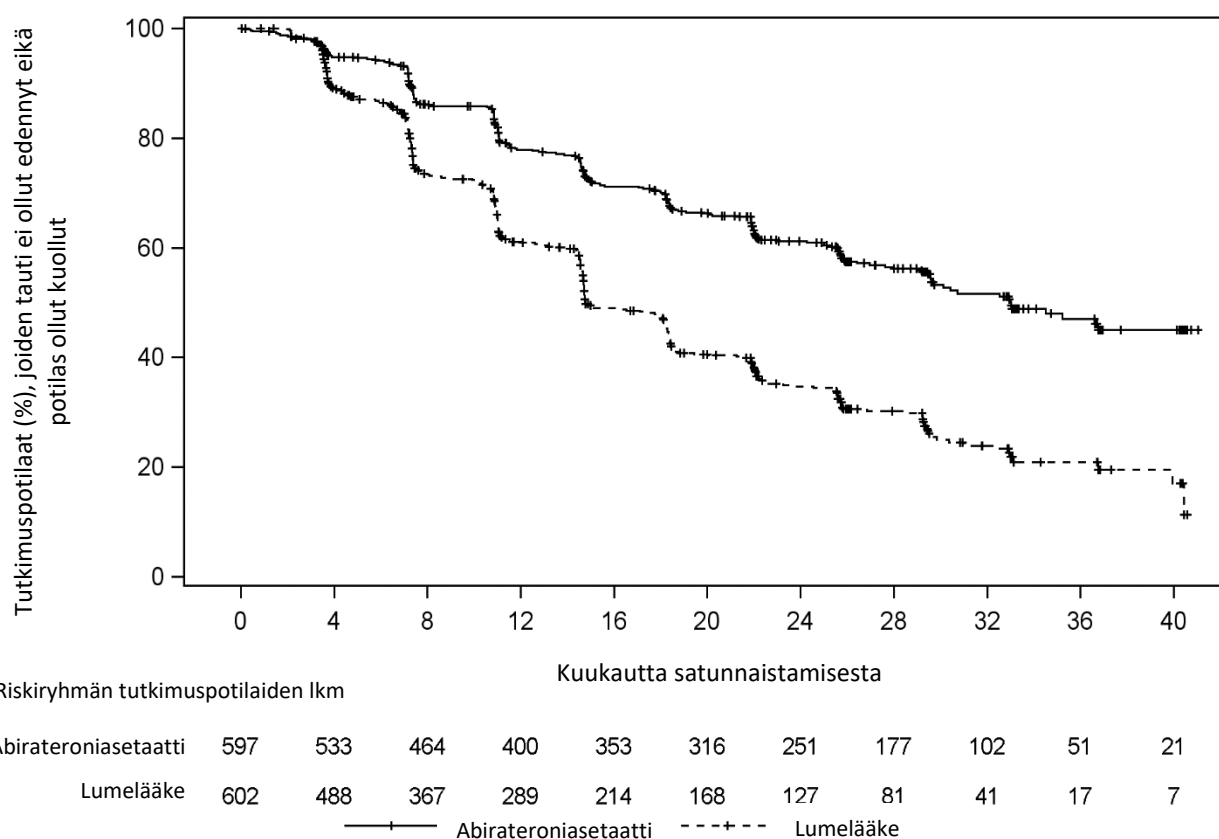
	Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmä	
	AA-P	Lumelääke
Satunnaistettuja tutkimuspotilaita	597	602
Tapahtumia	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Sensuroituja	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Aika tapahtumaan (kuukautta)		
Mediaani (95 %:n CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Vaihteluväli	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Huom.: + = sensuroitu havainto, NE = ei arvioitavissa (not estimable). rPFS-tapahtuman määrittelyssä on huomioitu radiologisesti todettu eteneminen ja kuolema. AA-P = tutkimuspotilaat, jotka saivat abirateroniasetaattia ja prednisonia.

^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykypisteillä (0/1 tai 2) ja viskeraalisella leesiolla (ei tai kyllä) ositetulla log-rank-testillä.

^b Riskisuhde perustuu ositettuun suhteellisen riskin malliin. Riskisuhde < 1 suosii AA-P-ryhmää.

Kuva 1: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)



Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi, kun abirateroniasetaatti ja prednisoni yhdistettiin androgeenideprivaatiohoitoon ja kuoleman riski pieneni 34 % lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmään verrattuna (HR = 0,66; 95 %:n CI: 0,56; 0,78; p < 0,0001) (ks. taulukko 3 ja kuva 2).

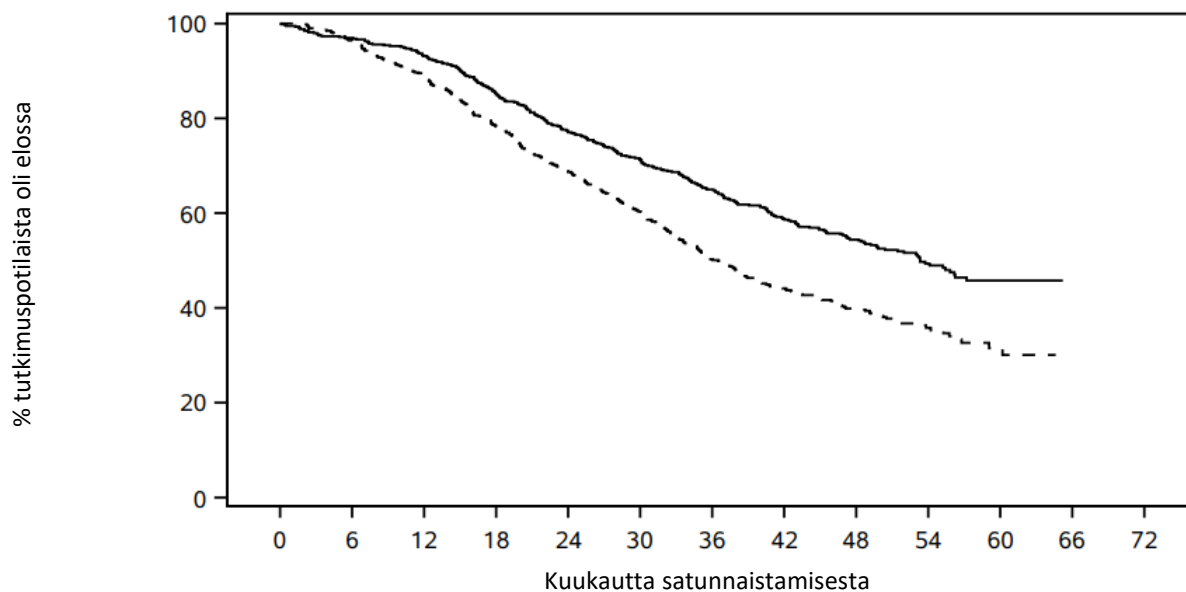
Taulukko 3: Joko abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden kokonaiselossaoloaika; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

Kokonaiselossaoloaika	Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmä (N = 597)	Lumelääke (N = 602)
Kuolemantapauksia (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Elosaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Riskisuhde (HR) (95 %:n CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = ei arvioitavissa (not estimable)

¹ Riskisuhde on saatu ositetulla suhtellisen riskin mallilla. Riskisuhde < 1 suosii abirateronin ja prednisonin yhdistelmää.

Kuva 2: Kaplan–Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta; tutkimuksen PCR3011 analyysin hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko



Riskiryhmän tutkimuspotilaiden lkm

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

Potilaiden alaryhmäanalyysit suosivat yhdenmukaisesti abirateroniasetaattihoitoa. Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmän hoitovaikutus radiologiseen tautivapaaseen elossaoloaikaan ja kokonaiselossaoloaikaan oli yhdenmukaisesti suotuisa kaikissa koko tutkimusryhmän ennalta määritellyissä alaryhmissä, lukuun ottamatta niiden potilaiden alaryhmää, joiden ECOG-suorituskykyasteet olivat 2, heillä hyötyä ei havaittu. Otokoko ryhmässä oli kuitenkin pieni (n = 40), mikä rajoittaa merkityksellisten päätelmien tekemistä.

Kokonaiselossaoloajassa ja radiologisessa tautivapaassa ajassa osoitettujen paranemisten lisäksi abirateroniasetaattihoitosta osoitettiin olevan hyötyä lumehoitoon verrattuna kaikissa prospektiivisesti määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa.

Tutkimus 302 (solunsalpaajilla aiemmin hoitamattomat potilaat)

Tähän tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa ja joiden tauti oli oireeton tai oireet olivat lieviä ja joille solunsalpaajahoido ei ollut vielä kliinisesti aiheellista. Jos pahimmasta kivusta annetut Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) -pisteet olivat edellisten 24 tunnin aikana 0–1, potilaan katsottiin olleen oireeton, ja pisteiden 2–3 katsottiin merkitsevän lieviä oireita.

Tutkimukseen 302 (n = 1088) mukaan otettujen abirateroniasetaattihoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta ja lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 70 vuotta. Abirateroniasetaattihoitoa saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 520 valkoihoista (95,4 %), 15 mustaihoista (2,8 %), 4 aasialaista (0,7 %) ja 6 muita (1,1 %). 76 % kummankin hoitoryhmän potilaista oli saanut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykyasteet 0, ja 24 % potilaista oli saanut ECOG-suorituskykyasteet 1. Viidelläkymmenellä prosentilla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan luustossa. Lisäksi 31 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä luustossa ja pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa ja 19 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä. Muita tehon ensisijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival,

rPFS). Hoidon hyötyä potilaalle arvioitiin muiden ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi mittaamalla aikaa opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon, aikaa sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa ECOG-suorituskykyasteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä ja aikaa taudin etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella, mikä perustui Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) -kriteereihin. Tutkimushoito lopetettiin, kun todettiin taudin kiistaton kliininen eteneminen. Hoito voitiin lopettaa myös silloin, kun taudin radiologinen eteneminen tutkijan arvion perusteella varmistui.

Radiologista tautivapaata elossaoloaika (rPFS) arvioitiin PCWG2-kriteerien (luostomuutokset) ja modifioitujen RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pehmytkudosmuutokset) mukaisella sekvenssikuvauksella. Radiologista tautivapaata elossaoloaika analysoitiin arvioimalla taudin radiologista etenemistä keskitetysti.

Radiologisen tautivapaan elossaoloajan suunniteltuna analysointiajankohtana todettiin 401 tapahtumaa, jolloin 150 (28 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla ja 251 (46 %) lumehoitoa saaneella potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut. Radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa todettiin merkittävä ero hoitoryhmien välillä (ks. taulukko 4 ja kuva 3).

Taulukko 4: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroniasetaatti tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	150 (28 %)	251 (46 %)
rPFS:n mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	Ei saavutettu (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-arvo*	$< 0,0001$	
Riskisuhde (HR)** (95 %:n CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

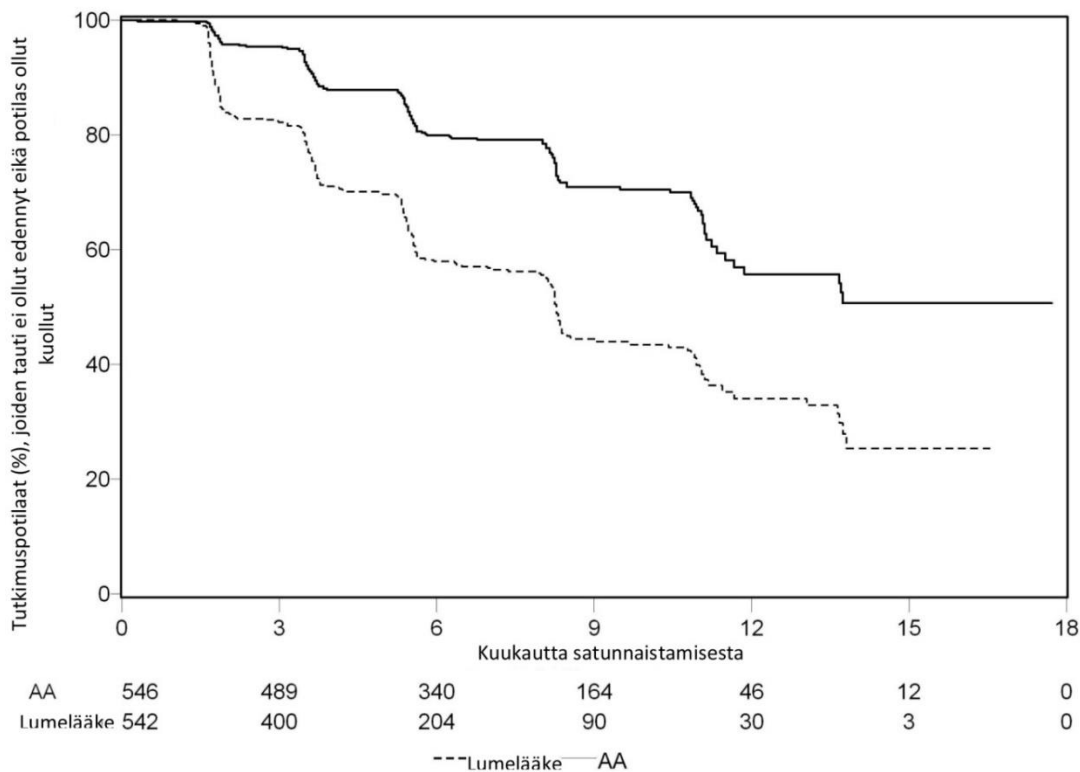
NE= Ei arvioitu (Not estimated)

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskykyasteiden (0 tai 1) ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (Hazard ratio, HR) < 1 osoittaa abirateronihoidon paremmuuden

Kuva 3: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai

prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA = abirateroniasetaatti

Tutkimuspotilastietojen keräämistä jatkettiin kuitenkin kokonaiselossaolon (overall survival, OS) toiseen välianalyysiin saakka. Tutkija kävi seurantana toteutettuna herkkyysanalyysinä läpi radiologisen tautivapaan elossaajan radiologiset tiedot, tiedot on esitetty taulukossa 5 ja kuvassa 4.

Kuudellasadallaseitsemällä (607) potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut: 271 (50 %) abirateroniasetaattia saaneessa ryhmässä ja 336 (62 %) lumelääkeryhmässä. Abirateroniasetaattihoito pienensi radiologisen löydöksen riskiä taudin etenemisestä tai kuoleman riskiä 47 % lumelääkkeeseen verrattuna (HR = 0,530; 95 %:n CI [0,451; 0,623]; p < 0,0001). rPFS:n mediaani oli abirateroniasetaattiryhmässä 16,5 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

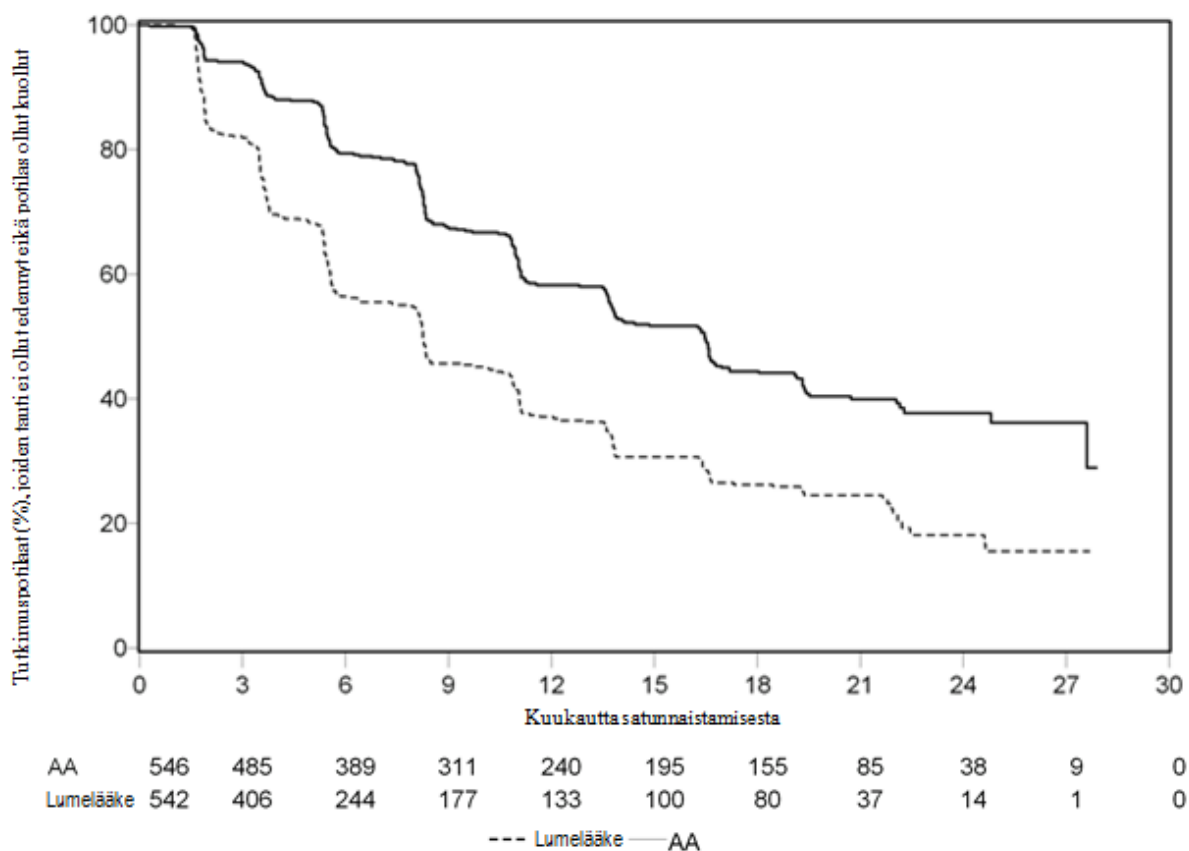
Taulukko 5: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisolonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)

	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	271 (50 %)	336 (62 %)
rPFS:n mediaani, kuukautta	16,5	8,3
(95 %:n CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-arvo*	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)**	0,530	
(95 %:n CI)	(0,451; 0,623)	

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskyky pisteiden (0 tai 1) mukaan osoitetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoiton paremmuuden

Kuva 4: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)



AA = abirateroniasetaatti

Suunniteltu välianalyysi kokonaiselossaolosta tehtiin, kun oli todettu 333 kuolemaa. Tutkimuksen sokkoutus purettiin havaitun kliinisen hyödyn laajuuden perusteella, ja lumehoitoryhmän potilaille annettiin mahdollisuus saada abirateroniasetaattihoitoa. Kokonaiselossaolo oli pidempi abirateroniasetaattihoidon yhteydessä lumelääkkeeseen verrattuna, ja kuolemanriski oli 25 % pienempi (HR = 0,752; 95 %:n CI: [0,606, 0,934], p = 0,0097), mutta kokonaiselossaolon tulokset eivät olleet valmiit eikä välianalyysissä saavutettu tilastollisen merkitsevyyden suhteen etukäteen määriteltyä keskeyttämisrajaa (ks. taulukko 6). Elosaolon seuranta jatketaan tämän välianalyysin jälkeen.

Suunniteltu kokonaiselossaolon loppuanalyysi tehtiin, kun oli todettu 741 kuolemaa (seuranta-ajan mediaani 49 kuukautta). Abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli kuollut kuusikymmentäviisi prosenttia (354/546) verrattuna 71 %:iin (387/542) lumehoitoa saaneista potilaista. Abirateroniasetaattihoitoa saaneessa ryhmässä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaiselossaolon suhteen, sillä kuolemanriski oli pienentynyt 19,4 % (HR = 0,806; 95 %:n CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ja kokonaiselossaolon mediaani oli pidentynyt 4,4 kuukautta (abirateroniasetaattihoidossa 34,7 kuukautta, lumehoidossa 30,3 kuukautta) (ks. taulukko 6 ja kuva 5). Tulosten tällainen paraneminen osoitettiin, vaikka 44 % lumehoitoryhmän potilaista sai myöhemmin abirateroniasetaattihoitoa .

Taulukko 6: Tutkimus 302: Potilaiden kokonaiselossaolo abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

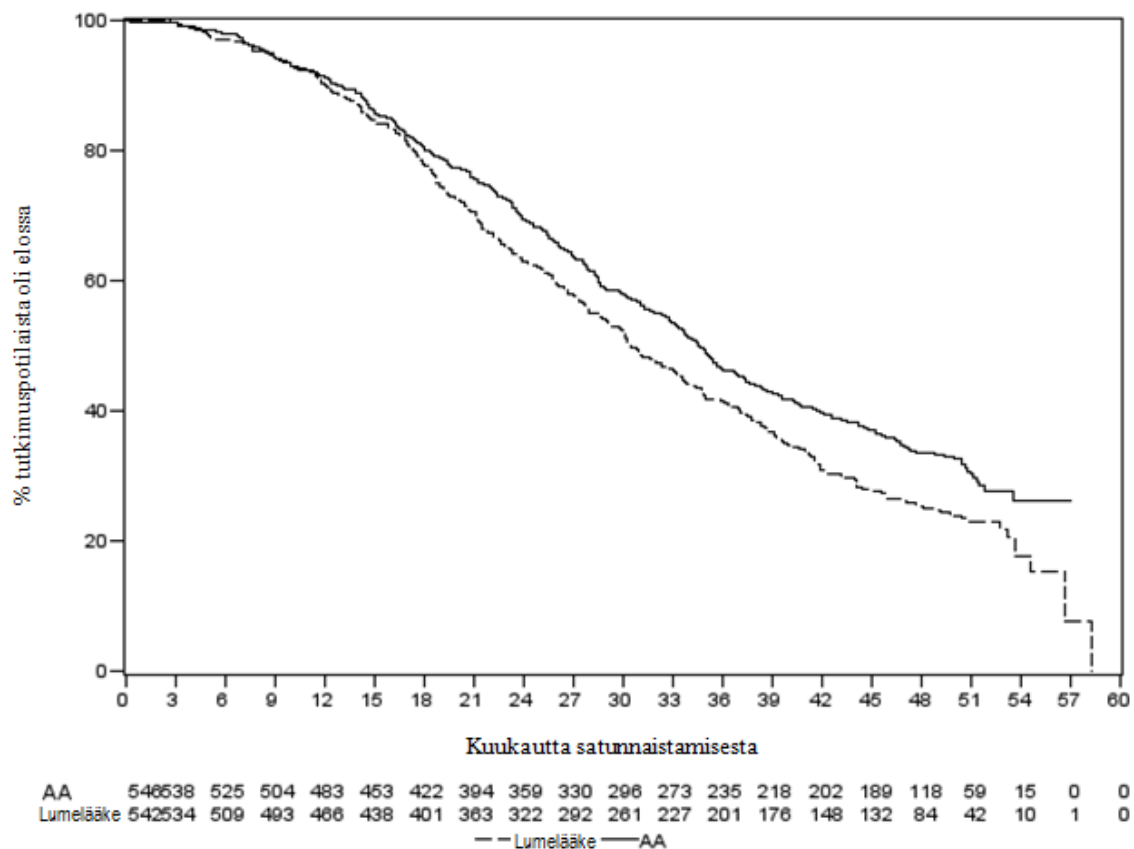
	Abirateroniasetaatti (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Elossaolon välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta)	Ei saavutettu	27,2
(95 %:n CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-arvo*		0,0097
Riskisuhde (HR)**		0,752
(95 %:n CI)		(0,606; 0,934)
Elossaolon loppuanalyysi		
Kuolemantapauksia	354 (65 %)	387 (71 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukautta)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
(95 %:n CI)		
p-arvo*		0,0033
Riskisuhde (HR)**		0,806
(95 %:n CI)		(0,697; 0,931)

NE= Ei arvioitu (Not Estimated)

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskyky pisteiden (0 tai 1) mukaan ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoidon paremmuuden

Kuva 5: Kaplan–Meier-elossaolokäyrät abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, loppuanalyysi



AA = abirateroniasetaatti

Kokonaiselossaoloajassa ja rPFS:ssä havaitun paranemisen lisäksi kaikki toissijaiset päätemuuttajat olivat abirateroniasetaattihoidon yhteydessä lumelääkehoitoa paremmat seuraavasti:

Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG2-kriteerien perusteella: Ajan mediaani PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 11,1 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 5,6 kuukautta (HR = 0,488; 95 %:n CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoidon yhteydessä noin kaksinkertainen (HR = 0,488). Niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla PSA-vaste varmistui, oli abirateroniasetaattiryhmässä suurempi kuin lumelääkeryhmässä (62 % vs 24 %; $p < 0,0001$). Jos potilaalla oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus, huomattavasti useammalla abirateroniasetaattiryhmän potilaalla havaittiin täydellinen tai osittainen vaste.

Aika opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon: Ajan mediaani opiaattien käyttöön eturauhassyövästä aiheutuvan kivun hoitoon oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla loppuanalyysin ajankohtana 33,4 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla se oli 23,4 kuukautta (HR = 0,721; 95 %:n CI: [0,614, 0,846], $p < 0,0001$).

Aika sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen: Ajan mediaani sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 25,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 16,8 kuukautta (HR = 0,580; 95 %:n CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Aika ECOG-suorituskyky pisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä: Ajan mediaani ECOG-suorituskyky pisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä oli abirateroniasetaattihoidon saaneilla potilailla 12,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,9 kuukautta (HR = 0,821; 95 %:n CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Tutkimuksen seuraavat päätetapahtumat osoittivat abirateroniasetaattihoidon tilastollisesti merkitsevän paremmuuden:

Objektiivinen vaste: Objektiiviseksi vasteeksi määriteltiin niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla oli mitattavissa oleva tauti ja jotka saivat RECIST-kriteerien (imusolmukkeen piti olla hoidon alkaessa kooltaan ≥ 2 cm, jotta se katsottiin kohdemuutokseksi) perusteella täydellisen tai osittaisen vasteen. Niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla oli hoidon alkaessa mitattavissa oleva tauti ja jotka saivat objektiivisen vasteen, oli abirateroniasetaattiryhmässä 36 % ja lumelääkeryhmässä 16 % ($p < 0,0001$).

Kipu: Abirateroniasetaattihoidon vähensi huomattavasti (18 %) kivun voimakkuuden keskimääräistä pahenemisriskiä lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0490$). Mediaani aika etenemiseen oli abirateroniasetaattiryhmässä 26,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 18,4 kuukautta.

Aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen: abirateroniasetaattihoidon pienensi FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemisen riskiä 22 % lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0028$). Mediaani aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen oli abirateroniasetaattiryhmässä 12,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

Tutkimus 301 (potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidon)

Tutkimukseen 301 mukaan otetut potilaat olivat saaneet aiemmin dosetakselihoitoa. Potilaan taudin etenemistä dosetakselihoitoaikana ei edellytetty, koska tästä solunsalpaajasta aiheutuva toksisuus olisi saattanut johtaa hoidon lopettamiseen.

Potilaat jatkoivat tutkimushoitoa, kunnes PSA-pitoisuuden perusteella havaittiin taudin etenevän (varmistettiin 25 %:n suureneminen potilaan lähtötilanteen pitoisuuteen/pienimpään pitoisuuteen nähden) ja samalla todetaan tutkimussuunnitelmassa määritelty taudin radiologinen eteneminen, oireiden eteneminen tai kliininen eteneminen. Ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon aiemmin saaneita potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 39–95 vuotta). Abirateroniasetaattihoidon saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 737 valkoihoista

(93,2 %), 28 mustaihoista (3,5 %), 11 aasialaista (1,4 %) ja 14 muita (1,8 %). Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 11 % oli saanut ECOG-suorituskykypisteet 2. Potilaista 70 %:lla oli radiologisia löydöksiä taudin etenemisestä, mihin saattoi liittyä taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella. Potilaista 70 % oli saanut yhtä aiempaa sytotoksista solunsalpaajahoitoa ja 30 % oli saanut kahta tällaista hoitoa. 11 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli etäpesäkkeitä maksassa.

Suunniteltu analyysi tehtiin, kun oli todettu 552 kuolemaa, 42 % (333 potilasta 797 potilaasta) abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli kuollut verrattuna 55 %:iin (219 potilasta 398 potilaasta) lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla havaittiin kokonaiselossaolon mediaanissa tilastollisesti merkitsevä paraneminen (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Potilaiden kokonaiselossaolo abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

	Abirateroniasetaatti (N = 797)	Lumelääke (N = 398)
Ensisijainen elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-arvo ^a	< 0,0001	
HR (95 %:n CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Päivitetty elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
HR (95 %:n CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

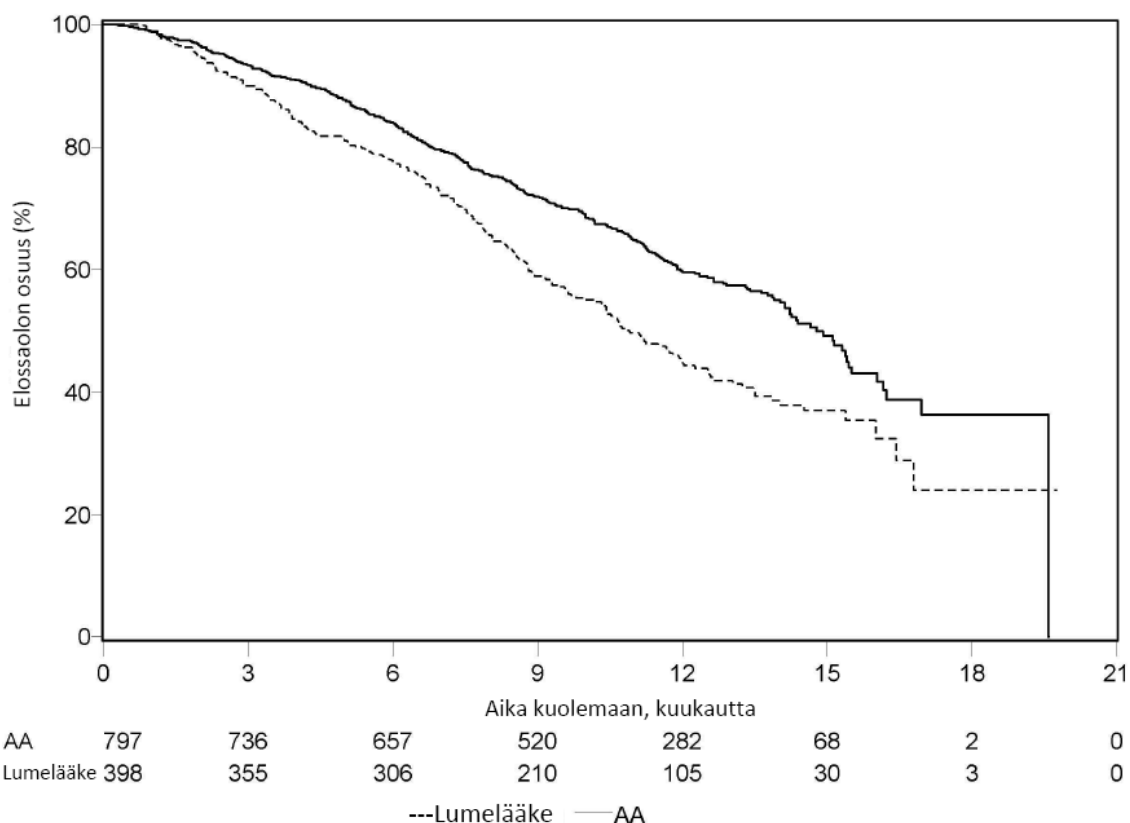
^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykypisteiden (0–1 vs 2), kipupisteiden (ei kipua vs kipua esiintyy), aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärän (1 vs 2) ja sairauden etenemistyyppin (vain PSA vs radiologinen) mukaan ositetusta log-rank-testistä.

^b HR on saatu ositetusta suhteellisesta riskimallista. HR < 1 osoittaa abirateroniasetaattihoidon paremmuuden.

Muutaman ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen kaikkina arviointiajankohtina abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista oli elossa suurempi osuus verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin (ks. kuva 6).

Kuva 6: Kaplan-Meier-elossaolokäyrät abirateroniasetaatti- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat

saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA = abirateroniasetaatti

Alaryhmän elossaoloanalyysi osoitti elossaolon olevan johdonmukaisesti suurempi abirateroniasetaattihoidon yhteydessä (ks. kuva 7).

Kuva 7: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin: HR ja 95 %:n CI

Muuttuja	Alaryhmä	Mediaani (kuukautta)		HR	95 % C.I.	N
		AA	Lumelääke			
Kaikki tutkimuspotilaat	kaikki	14,8	10,9	0,66	(0,56, 0,79)	1195
Lähtötilanteen ECOG-pisteet	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53, 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53, 1,24)	127
Lähtötilanteen BPI-pisteet	<4	16,2	13	0,64	(0,50, 0,82)	659
	>=4	12,6	8,9	0,68	(0,53, 0,85)	536
Aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärä	1	15,4	11,5	0,63	(0,51, 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55, 0,99)	362
Etenemistapa	vain PSA	NE	12,3	0,59	(0,42, 0,82)	363
	radiologinen	14,2	10,4	0,69	(0,56, 0,84)	832
Viskeraalinen tauti potilaan tullessa tutkimukseen	kyllä	12,6	8,4	0,70	(0,52, 0,94)	353
	ei	15,4	11,2	0,62	(0,50, 0,76)	842

0,5 0,75 1 1,5

AA:n eduksi ← → Lumelääkkeen eduksi

AA = abirateroniasetaatti; BPI = suppea kipuarvio (Brief Pain Inventory); C.I. = luottamusväli (confidence interval); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakykyasteet; HR = riskisuhte (hazard ratio); NE = ei arvioitavissa (not evaluable)

Kokonaiselossaoloajassa havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen kaikki toissijaiset päätemuuttajat olivat abirateroniasetaattihoidon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen seuraavasti:

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla osoitettiin merkittävästi useammin PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (määriteltiin $\geq 50\%$:n pienenemisenä hoitoa edeltävästä pitoisuudesta) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, jolloin vaste esiintyi 38% :lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista verrattuna 10% :iin lumelääkettä saaneista, $p < 0,0001$.

Ajan mediaani PSA-pitoisuuden etenemiseen oli abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla 10,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 6,6 kuukautta (HR = 0,580; 95 %:n CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Radiologisen tautivapaan elossaoloajan mediaani oli abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla 5,6 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 3,6 kuukautta (HR = 0,673; 95 %:n CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Kipu

Niiden potilaiden osuus, joiden kipua lievittyi, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi abirateroniasetaattihoitoa saaneissa ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (44% vs 27% , $p = 0,0002$). Kivun lievitykseen vasten saanut määriteltiin potilaaksi, joka koki kivun lieventyneen vähintään 30% hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivan BPI-SF-asteikon pisteiden perusteella edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön lisäämistä, kun arviot tehtiin neljän viikon välein ja kivun lieentyminen todettiin kahtena peräkkäisenä arviointikertana. Potilaan kivun lievittyminen analysoitiin vain, jos potilaan kipua arvioivat pisteet olivat lähtötilanteessa ≥ 4 ja lähtötilanteen jälkeen oli vähintään yksi kipua arvioiva pisteitys ($N = 512$).

Kipua oli pahentunut pienemmällä osalla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna 6 kuukauden (22% vs 28%), 12 kuukauden (30% vs 38%) ja 18 kuukauden (35% vs 46%) hoidon jälkeen. Kivun paheneminen määriteltiin pisteiden suurenemisena $\geq 30\%$ hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivalla BPI-SF-asteikolla edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön vähentämistä, mikä havaittiin kahdella peräkkäisellä käynnillä tai kipulääkkeiden käytön lisääntymisellä $\geq 30\%$, mikä havaittiin kahdella peräkkäisellä käynnillä. Ajan kivun pahenemiseen 25. persentiili oli abirateroniasetaattiryhmässä 7,4 kuukautta verrattuna 4,7 kuukauteen lumelääkeryhmässä.

Luustoon liittyvät tapahtumat

Luustoon liittyviä tapahtumia esiintyi pienemmällä osalla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna 6 kuukauden (18% vs 28%), 12 kuukauden (30% vs 40%) ja 18 kuukauden (35% vs 40%) hoidon jälkeen. Ajan ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan 25. persentiili oli abirateroniasetaattiryhmässä kaksinkertainen verrokkiryhmään verrattuna (9,9 kuukautta abirateroniryhmässä verrattuna 4,9 kuukautta lumelääkeryhmässä). Luustoon liittyviksi tapahtumiksi määriteltiin patologiset murtumat, selkäydinkanavan kompressiot, luun palliativinen sädehoito tai luukirurgia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset abirateroniasetaattia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Abirateronin ja abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa on tutkittu abirateroniasetaatin antamisen jälkeen terveillä koehenkilöillä, pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla ei ollut syöpää, mutta joilla oli maksan tai munuaisten vajaatoimintaa.

Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* nopeasti abirateroniksi, joka on androgeenien biosynteesin estäjä (ks. kohta 5.1).

Imeytyminen

Kun abirateroniasetaatti annetaan paastotilassa suun kautta, aika abirateronin maksimipitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on noin 2 tuntia.

Abirateroniasetaatin antaminen ruoan kanssa suurentaa keskimääräistä systeemistä altistusta abirateronille enintään 10-kertaiseksi (AUC) ja enintään 17-kertaiseksi (C_{max}) paastotilaan verrattuna, aterian rasvaisuudesta riippuen. Kun huomioidaan aterian sisällön ja koostumuksen normaali vaihtelu, abirateronin ottaminen aterian yhteydessä saattaa johtaa altistuksen huomattavaan vaihteluun. Abirateroniasetaattia ei siksi saa ottaa ruoan kanssa. Tabletit pitää ottaa vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Tabletit on nieltävä kokonaisena veden kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Noin 99,8 % ^{14}C -abirateronista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin. Näennäinen jakaantumistilavuus on noin 5630 l, mikä viittaa siihen, että abirateroniasetaatti jakaantuu laajasti ääreiskudoksiin.

Biotransformaatio

Kun ^{14}C -abirateroniasetaatti annetaan kapsleina suun kautta, abirateroniasetaatti hydrolysoituu abirateroniksi, joka metaboloituu tämän jälkeen pääasiassa maksassa sulfaation, hydroksylaation ja oksidaation kautta. Suurin osa verenkierrossa todetusta radioaktiivisuudesta (noin 92 %) on abirateronin metaboliittien muodossa. 15 havaitusta metaboliitista kaksi pääasiallista metaboliittia, abirateronisulfaatti ja N-oksidiabirateronisulfaatti vastaavat kumpikin noin 43 %:a kokonaisradioaktiivisuudesta.

Eliminaatio

Terveistä koehenkilöistä saatujen tietojen perusteella abirateronin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 15 tuntia. Kun suun kautta annetaan 1 000 mg ^{14}C -abirateroniasetaattia, noin 88 % radioaktiivisesta annoksesta todetaan ulosteessa ja noin 5 % virtsassa. Tärkeimmät ulosteessa esiintyvät yhdisteet ovat muuttumaton abirateroniasetaatti ja abirateroni (abirateroniasetaattia noin 55 % ja abirateronia noin 22 % annetusta annoksesta).

Munuaisten vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokineettisiä ominaisuuksia stabiilia hemodialyysihoidoa saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla verrattiin kaltaistettuihin verrokkeihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Systeeminen altistus abirateroniasetaatille ei suurentunut suun kautta annetun 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen, kun potilas sairasti loppuvaiheen munuaistautia ja sai dialyysihoidoa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, myöskään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, potilaiden annosta ei tarvitse pienentää (ks. kohta 4.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen.

Maksan vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokineettiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään lievää (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa ja terveillä verrokeilla. Systeeminen altistus abirateroniasetaatille suureni suun kautta annetun 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 11 % lievää maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla ja noin 260 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla. Abirateroniasetaatin keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 18 tuntiin, jos potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja noin 19 tuntiin, jos potilaalla oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa.

Toisessa tutkimuksessa abirateroniasetaatin farmakokineettiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa (n=8), ja 8 terveellä verrokillä, joiden maksan toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, abirateronin

AUC-arvo suureni noin 600 % ja vapaan lääkeaineen osuus suureni 80 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilas sairastaa ennestään lievää maksan vajaatoimintaa. Abirateroniasetaattihoitoa on harkittava tarkoin, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja hoidon hyödyt on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Abirateroniasetaattihoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana maksatoksisuutta, hoito voi olla tarpeen keskeyttää ja annosta saattaa olla tarpeen säätää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa verenkierrossa olevat testosteronipitoisuudet olivat pienentyneet huomattavasti. Tämän seurauksena havaittiin lisääntymiselinten, lisämunuaisten, aivolisäkkeen ja rintarauhasten painon vähenemistä sekä elinten morfologisia ja/tai histopatologisia muutoksia. Kaikkien muutosten osoitettiin olevan täysin tai osittain korjaantuvia. Lisääntymiselimissä ja androgeenille herkissä elimissä todetut muutokset ovat yhdenmukaisia abirateroniasetaatin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Kaikki hoitoon liittyneet hormonaaliset muutokset korjautuivat tai niiden osoitettiin olevan häviämässä 4 viikon palautumisjakson aikana.

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa abirateroniasetaatti heikensi hedelmällisyyttä, mutta tämä vaikutus korjautui täysin 4–16 viikon kuluessa abirateroniasetaatin annon lopettamisen jälkeen.

Rotalla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa abirateroniasetaatti vaikutti tiineyteen mm. alentamalla sikiöiden painoa ja heikentämällä niiden eloonjäämistä. Abirateroniasetaatin ei kuitenkaan todettu ulkoisissa sukuelimissä havaittujen vaikutusten perusteella olevan teratogeeninen.

Kaikki vaikutukset näissä rotalla tehdyissä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksissa liittyivät abirateroniasetaatin farmakologiseen vaikutukseen.

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa lisääntymiselimissä todettujen muutosten lisäksi farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen transgeenisellä (Tg.rasH2) hiirellä tehdyssä kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Rotalla tehdyssä 24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa abirateroniasetaatti lisäsi interstitiaalisolukasvainten ilmaantuvuutta kiveksissä. Löydöksen katsotaan liittyvän abirateroniasetaatin farmakologiseen vaikutukseen ja olevan rotille ominainen. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen naarasrotille.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine abirateroniasetaatti on ympäristöriski vesistöille, etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Hypromelloosi

Natriumlauryylisulfaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Talkki (E553 b)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kotelossa olevat yksittäispakatut PVC/PVdC-alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 56 x 1, 60 x 1 ja/tai 112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste saattaa vaikutusmekanisminsa perusteella vahingoittaa sikiötä, joten raskaana olevat tai mahdollisesti raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä näitä tabletteja ilman suojaimia, esim. suojäkäsineitä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa riskin vesistöille (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1512/002
EU/1/20/1512/003
EU/1/20/1512/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. huhtikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Synthon Hispania S.L.
Castelló 1
Polígono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Espanja

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Alankomaat

Wessling Hungary Kft
Anonymus u. 6, Budapest,
1045, Unkari

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Espanja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO 250 mg****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Abiraterone Accord 250 mg tabletit
abirateroniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 250 mg abirateroniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletit

120 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota Abiraterone Accord viimeistään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana, eivät saa käsitellä Abiraterone Accord -valmistetta ilman käsineitä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämätön lääke asianmukaisesti paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1512/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Abiraterone Accord 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI 250 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Accord 250 mg tabletit
abirateroniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 250 mg abirateroniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletit

120 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota Abiraterone Accord viimeistään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana, eivät saa käsitellä Abiraterone Accord -valmistetta ilman käsineitä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämätön lääke asianmukaisesti paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1512/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO 500 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
abirateroniasetaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg abirateroniasetaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja natriumia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletit

56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
60 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
112 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ota Abiraterone Accord viimeistään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana, eivät saa käsitellä Abiraterone Accord -valmistetta ilman käsineitä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä käyttämätön lääke asianmukaisesti paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1512/002
EU/1/20/1512/003
EU/1/20/1512/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Abiraterone Accord 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS 500 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abiraterone Accord 500 mg tabletit
abirateroniasetaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Abiraterone Accord 250 mg tabletti abirateroniasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Abiraterone Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Abiraterone Accord -tabletteja
3. Miten Abiraterone Accord -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Abiraterone Accord -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Abiraterone Accord on ja mihin sitä käytetään

Abiraterone Accord sisältää abirateroniasetaatiksi kutsuttua lääkeainetta. Sitä käytetään aikuisilla miehillä muualle elimistöön levinneen eturauhassyövän hoitoon. Abiraterone Accord estää elimistöä muodostamasta testosteronia, mikä voi hidastaa eturauhassyövän etenemistä.

Kun Abiraterone Accord -tabletteja määrätään sairauden varhaisemman vaiheen hoitoon, johon hormonihoito vielä tehoaa, sitä käytetään yhdessä testosteronipitoisuutta pienentävän hoidon (androgeenideprivaatiohoidon) kanssa.

Kun käytät tätä lääkettä, lääkäri määrää sinulle myös toista, prednisoni- tai prednisoloni-nimistä, lääkettä. Tämä vähentää korkean verenpaineen, nesteen elimistöön kertymisen tai kalium-nimisen kemiallisen aineen pientynteiden pitoisuuksien todennäköisyyttä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Abiraterone Accord -tabletteja

Älä ota Abiraterone Accord -tabletteja

- jos olet allerginen abirateroniasetaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet nainen, etenkin jos olet raskaana. Abiraterone Accord on tarkoitettu vain miespotilaille.
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksavaurio
- yhdessä radium-223:n (Ra-223:n) kanssa (käytetään eturauhassyövän hoitoon).

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin otat tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä:

- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on korkea verenpaine tai sydämen vajaatoimintaa tai veren kaliumpitoisuus on pieni (pieni veren kaliumpitoisuus saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä)

- jos sinulla on ollut muita sydämen tai verisuoniston häiriöitä
- jos sydämesi syke on epäsäännöllistä tai nopeaa
- jos sinulla on hengenahdistusta
- jos painosi on noussut nopeasti
- jos jalkateräsi, nilkkasi tai sääresi ovat turvonneet
- jos olet aiemmin käyttänyt ketokonatsoli-nimistä lääkettä eturauhassyövän hoitoon
- siitä, onko tämän lääkkeen kanssa tarpeen käyttää prednisonia tai prednisolonia
- mahdollisista vaikutuksista luustoon
- jos sinulla on korkea verensokeripitoisuus.

Kerro lääkärille, jos sinulle on kerrottu, että sinulla on jokin sydän- ja verisuonisairaus, kuten sydämen rytmihäiriöitä (arytmiaa), tai saat lääkettä tällaisiin sairauksiin.

Kerro lääkärille, jos ihosi tai silmiesi väri on muuttunut keltaiseksi, virtsasi on tummaa tai sinulla on voimakasta pahoinvointia tai oksentelua, koska nämä voivat olla maksan toimintahäiriöiden tunnusmerkkejä tai oireita. Harvinaisissa tapauksissa saattaa ilmaantua maksan toimintahäiriö (eli äkillinen maksan vajaatoiminta), joka voi johtaa kuolemaan.

Veren punasolunäärä ja seksuaalinen halukkuus saattavat vähentyä, ja lihasheikkoutta ja/tai lihaskipua saattaa esiintyä.

Abiraterone Accord -valmistetta ei saa antaa yhdistelmähoitona Ra-223:n kanssa mahdollisesti lisääntyneen luunmurtumien tai kuoleman riskin vuoksi.

Jos aiot käyttää Ra-223:a Abiraterone Accord -hoidon ja prednisonin/prednisolonin jälkeen, sinun on odotettava viisi päivää ennen Ra-223-hoidon aloittamista.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen tämän lääkkeen ottamista.

Veriarvojen seuranta

Tämä lääke saattaa vaikuttaa maksaan eikä sinulla välttämättä esiinny mitään oireita. Lääkäri ottaa sinulta verikokeita säännöllisin väliajoin tämän lääkkeen käytön aikana seuratakseen hoidon vaikutusta maksaan.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille. Jos lapsi tai nuori nielee vahingossa Abiraterone Accord -valmistetta, mene heti sairaalaan, ota pakkausseloste mukaasi ja näytä sitä päivystyspoliklinikan lääkärille.

Muut lääkevalmisteet ja Abiraterone Accord

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen ottamista.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää siksi, että Abiraterone Accord saattaa voimistaa monien lääkkeiden, mm. sydänlääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden, joidenkin diabeteslääkkeiden, rohdosvalmisteiden (esimerkiksi mäkikuisman) ja muiden lääkkeiden, tehoa. Lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi muuttaa näiden muiden lääkkeiden annosta. Jotkut lääkkeet saattavat myös voimistaa tai heikentää Abiraterone Accord -tablettien tehoa. Tästä saattaa aiheutua haittavaikutuksia tai Abiraterone Accord -tablettien vaikutus saattaa heikentyä riittäväksi.

Androgeenideprivaatiohoito saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä. Kerro lääkärille, jos käytät lääkevalmisteita

- sydämen rytmihäiriöiden hoitoon (esim. kinidiiniä, prokaiiniamidia, amiodaronia tai sotalolia)
- joiden tiedetään lisäävän sydämen rytmihäiriöiden riskiä (esim. metadonia [käytetään kipulääkkeenä ja osana huumevieroitusta], moksifloksasiinia [antibiootti], psykoosilääkkeitä [käytetään vakavien psyykkisten sairauksien hoitoon]).

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin edellä mainituista lääkkeistä.

Abiraterone Accord ruuan kanssa

- Tätä lääkettä ei saa ottaa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 3 ”Tämän lääkkeen ottaminen”).
- Jos Abiraterone Accord -tabletit otetaan ruoan kanssa, se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia.

Raskaus ja imetys

Abiraterone Accord ei ole tarkoitettu naisille.

- Tämä lääke saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana.
- Raskaana olevien naisten tai mahdollisesti raskaana olevien naisten on käytettävä käsineitä, jos heidän on koskettava tai käsiteltävä tätä lääkettä.
- Jos olet sukupuoliyhteydessä naisen kanssa, joka saattaa tulla raskaaksi, sinun on käytettävä kondomia ja lisäksi on käytettävä toista tehokasta ehkäisymenetelmää.
- Jos olet sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, käytä kondomia sikiön suojaamiseksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja kykyyn käyttää työkaluja tai koneita.

Abiraterone Accord sisältää laktoosia ja natriumia

- Tämä lääke sisältää laktoosia (erääntytyypistä sokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- Tämä lääkevalmiste sisältää myös alle 1 mmol natriumia (23 mg) per neljän tabletin annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Abiraterone Accord -tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Abiraterone Accord -tabletteja otetaan

Suosittelun annos on 1 000 mg (neljä tablettia) kerran vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota tämä lääke suun kautta.
- **Älä ota Abiraterone Accord -tabletteja ruoan kanssa.**
- **Ota Abiraterone Accord viimeistään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen** (ks. kohta 2 ”Abiraterone Accord ruuan kanssa”).
- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Älä riko tabletteja.
- Abiraterone Accord -tabletteja otetaan prednisoniksi tai prednisoloniksi kutsutun lääkkeen kanssa. Ota prednisonia tai prednisolonia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt.
- Sinun on otettava Abiraterone Accord -tablettien kanssa joka päivä prednisonia tai prednisolonia.
- Ottamaasi prednisoni- tai prednisoloniannosta saattaa olla tarpeen muuttaa, jos sinulla on jokin äkillinen sairaus. Lääkäri kertoo sinulle, jos prednisoni- tai prednisoloniannosta on muutettava. Älä lopeta prednisonin tai prednisolonin ottamista, ellei lääkäri niin kehota.

Lääkäri saattaa määrätä myös muita lääkkeitä Abiraterone Accord- ja prednisoni- tai prednisolonihoitoaikana.

Jos otat enemmän Abiraterone Accord -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Abiraterone Accord -tabletteja kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan.

Jos unohtat ottaa Abiraterone Accord -tabletteja

- Jos unohtat ottaa Abiraterone Accord -tabletteja tai prednisonia tai prednisolonia, ota seuraavana päivänä tavanomainen annos.
- Jos unohtat ottaa Abiraterone Accord -tabletteja tai prednisonia tai prednisolonia useamman kuin yhden päivän aikana, käänny viipymättä lääkärin puoleen.

Jos lopetat Abiraterone Accord -tablettien käytön

Älä lopeta Abiraterone Accord -tablettien tai prednisonin tai prednisolonin käyttöä ellei lääkärisi niin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Abiraterone Accord -tablettien käyttö ja mene heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista:

- lihasheikkous, lihasnykäykset tai sydämen jyskytyksen tunne (sydämentykytys). Nämä saattavat olla viitteitä siitä, että veresi kaliumpitoisuus on liian pieni.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

Nesteen kertyminen jalkoihin tai jalkateriin, pieni veren kaliumpitoisuus, suurentuneet arvot maksan toimintakokeissa, korkea verenpaine, virtsatieinfektio, ripuli.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

Suuri veren rasvapitoisuus, rintakipu, sydämen epäsäännöllinen syke (eteisvärinä), sydämen vajaatoiminta, tiheä sydämen syke, vaikea-asteinen sepsikseksi kutsuttu infektio, luunmurtumat, ruoansulatushäiriöt, verta virtsassa, ihottuma.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

Lisämunaisten toimintahäiriöt (liittyvät neste- ja suolatasapainon häiriöihin), sydämen rytmihäiriöt (arytmia), lihasheikkous ja/tai lihaskipu.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

Keuhkojen ärsytys (kutsutaan myös allergiseksi alveoliitiksi).

Maksan toimintahäiriö (kutsutaan myös akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Sydänkohtaus, muutokset sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) (QT-ajan pidentyminen) ja vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy nielemis- tai hengitysvaikeuksia, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus tai kutiava ihottuma.

Luukatoa voi esiintyä miehillä, jotka ovat saaneet hoitoa eturauhassyöpään. Abiraterone Accord -valmisteen käyttö yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa voi lisätä luukatoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Abiraterone Accord -tablettien säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja purkin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Abiraterone Accord sisältää

- Vaikuttava aine on abirateroniasetaatti. Yksi tabletti sisältää 250 mg abirateroniasetaattia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, selluloosa, mikrokiteinen (E460), kroskarmelloosinatrium (E468), povidoni (E1201), natriumlauryylisulfaatti, piidioksidi, kolloidinen, vedetön ja magnesiumstearaatti (E572) (ks. kohta 2 ”Abiraterone Accord sisältää laktoosia ja natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- Abiraterone Accord -tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia soikeita tabletteja, noin 16 mm pitkiä ja 9,5 mm leveitä, toisella puolella on merkintä ”ATN” ja toisella puolella ”250”.
- Tabletit on pakattu HDPE -purkkiin, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenisuljain. Yksi purkki sisältää 120 tablettia. Pakkaus sisältää yhden purkin.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

Valmistaja

Synthon Hispania S.L.
Castelló 1
Polígono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Spain

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Alankomaat

Wessling Hungary Kft
Anonymus u. 6, Budapest,
1045, Unkari

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Espanja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Puh: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Puh: +30 210 7488 821

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Abiraterone Accord 500 mg kalvopäällysteinen tabletti abirateroniasetaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Abiraterone Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Abiraterone Accord -tabletteja
3. Miten Abiraterone Accord -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Abiraterone Accord -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Abiraterone Accord on ja mihin sitä käytetään

Abiraterone Accord sisältää abirateroniasetaatiksi kutsuttua lääkeainetta. Sitä käytetään aikuisilla miehillä muualla elimistöön levinneen eturauhassyövän hoitoon. Abiraterone Accord estää elimistöä muodostamasta testosteronia, mikä voi hidastaa eturauhassyövän etenemistä.

Kun Abiraterone Accord -tabletteja määrätään sairauden varhaisemman vaiheen hoitoon, johon hormonihoito vielä tehoaa, sitä käytetään yhdessä testosteronipitoisuutta pienentävän hoidon (androgeenideprivaatiohoidon) kanssa.

Kun käytät tätä lääkettä, lääkäri määrää sinulle myös toista, prednisoni- tai prednisoloni-nimistä, lääkettä. Tämä vähentää korkean verenpaineen, nesteen elimistöön kertymisen tai kalium-nimisen kemiallisen aineen pientyneiden pitoisuuksien todennäköisyyttä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Abiraterone Accord -tabletteja

Älä ota Abiraterone Accord -tabletteja

- jos olet allerginen abirateroniasetaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet nainen, etenkin jos olet raskaana. Abiraterone Accord on tarkoitettu vain miespotilaille.
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksavaurio
- yhdessä radium-223:n (Ra-223:n) kanssa (käytetään eturauhassyövän hoitoon).

Älä käytä tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin otat tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä:

- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on korkea verenpaine tai sydämen vajaatoimintaa tai veren kaliumpitoisuus on pieni (pieni veren kaliumpitoisuus saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä)

- jos sinulla on ollut muita sydämen tai verisuoniston häiriöitä
- jos sydämesi syke on epäsäännöllistä tai nopeaa
- jos sinulla on hengenahdistusta
- jos painosi on noussut nopeasti
- jos jalkateräsi, nilkkasi tai sääresi ovat turvonneet
- jos olet aiemmin käyttänyt ketokonatsoli-nimistä lääkettä eturauhassyövän hoitoon
- siitä, onko tämän lääkkeen kanssa tarpeen käyttää prednisonia tai prednisolonia
- mahdollisista vaikutuksista luustoon
- jos sinulla on korkea verensokeripitoisuus.

Kerro lääkärille, jos sinulle on kerrottu, että sinulla on jokin sydän- ja verisuonisairaus, kuten sydämen rytmihäiriöitä (arytmiaa), tai saat lääkehoitoa tällaisiin sairauksiin.

Kerro lääkärille, jos ihosi tai silmiesi väri on muuttunut keltaiseksi, virtsasi on tummaa tai sinulla on voimakasta pahoinvointia tai oksentelua, koska nämä voivat olla maksan toimintahäiriöiden tunnusmerkkejä tai oireita. Harvinaisissa tapauksissa saattaa ilmaantua maksan toimintahäiriö (eli äkillinen maksan vajaatoiminta), joka voi johtaa kuolemaan.

Veren punasolumäärä ja seksuaalinen halukkuus saattavat vähentyä, ja lihasheikkoutta ja/tai lihaskipua saattaa esiintyä.

Abiraterone Accord -valmistetta ei saa antaa yhdistelmähoitona Ra-223:n kanssa mahdollisesti lisääntyneen luunmurtumien tai kuoleman riskin vuoksi.

Jos aiot käyttää Ra-223:a Abiraterone Accord -hoidon ja prednisonin/prednisolonin jälkeen, sinun on odotettava viisi päivää ennen Ra-223-hoidon aloittamista.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen tämän lääkkeen ottamista.

Veriarvojen seuranta

Tämä lääke saattaa vaikuttaa maksaan eikä sinulla välttämättä esiinny mitään oireita. Lääkäri ottaa sinulta verikokeita säännöllisin väliajoin tämän lääkkeen käytön aikana seuratakseen hoidon vaikutusta maksaan.

Lapset ja nuoret

Tämä lääke ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille. Jos lapsi tai nuori nielee vahingossa Abiraterone Accord -valmistetta, mene heti sairaalaan, ota pakkausseloste mukaasi ja näytä sitä päivystyspoliklinikan lääkärille.

Muut lääkevalmisteet ja Abiraterone Accord

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen ottamista.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää siksi, että Abiraterone Accord saattaa voimistaa monien lääkkeiden, mm. sydänlääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden, joidenkin diabeteslääkkeiden, rohdosvalmisteiden (esimerkiksi mäkikuisman) ja muiden lääkkeiden, tehoa. Lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi muuttaa näiden muiden lääkkeiden annosta. Jotkut lääkkeet saattavat myös voimistaa tai heikentää Abiraterone Accord -tablettien tehoa. Tästä saattaa aiheutua haittavaikutuksia tai Abiraterone Accord -tablettien vaikutus saattaa heikentyä riittäväksi.

Androgeenideprivaatiohoito saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä. Kerro lääkärille, jos käytät lääkevalmisteita

- sydämen rytmihäiriöiden hoitoon (esim. kinidiiniä, prokaiiniamidia, amiodaronia tai sotalolia)
- joiden tiedetään lisäävän sydämen rytmihäiriöiden riskiä (esim. metadonia [käytetään kipulääkkeenä ja osana huumevieroitusta], moksifloksasiinia [antibiootti], psykoosilääkkeitä [käytetään vakavien psyykkisten sairauksien hoitoon]).

Kerro lääkärille, jos käytät jotakin edellä mainituista lääkkeistä.

Abiraterone Accord ruuan kanssa

- Tätä lääkettä ei saa ottaa ruokailun yhteydessä (ks. kohta 3 ”Tämän lääkkeen ottaminen”).
- Jos Abiraterone Accord -tabletit otetaan ruoan kanssa, se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia.

Raskaus ja imetys

Abiraterone Accord ei ole tarkoitettu naisille.

- Tämä lääke saattaa vahingoittaa sikiötä, jos sitä käytetään raskauden aikana.
- Raskaana olevien naisten tai mahdollisesti raskaana olevien naisten on käytettävä käsineitä, jos heidän on koskettava tai käsiteltävä tätä lääkettä.
- Jos olet sukupuoliyhteydessä naisen kanssa, joka saattaa tulla raskaaksi, sinun on käytettävä kondomia ja lisäksi on käytettävä toista tehokasta ehkäisymenetelmää.
- Jos olet sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, käytä kondomia sikiön suojaamiseksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja kykyyn käyttää työkaluja tai koneita.

Abiraterone Accord sisältää laktoosia ja natriumia

- Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (eräntyyppistä sokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- Tämä lääkevalmiste sisältää myös 24 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per kahden tabletin annos. Tämä vastaa 1,04 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Abiraterone Accord -tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten paljon Abiraterone Accord -tabletteja otetaan

Suosittelun annos on 1 000 mg (kaksi tablettia) kerran vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota tämä lääke suun kautta.
- **Älä ota Abiraterone Accord -tabletteja ruoan kanssa.**
- **Ota Abiraterone Accord viimeistään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen** (ks. kohta 2 ”Abiraterone Accord ruuan kanssa”).
- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Älä riko tabletteja.
- Abiraterone Accord -tabletteja otetaan prednisoniksi tai prednisoloniksi kutsutun lääkkeen kanssa. Ota prednisonia tai prednisolonia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt.
- Sinun on otettava Abiraterone Accord -tablettien kanssa joka päivä prednisonia tai prednisolonia.
- Ottamaasi prednisoni- tai prednisoloniannosta saattaa olla tarpeen muuttaa, jos sinulla on jokin äkillinen sairaus. Lääkäri kertoo sinulle, jos prednisoni- tai prednisoloniannosta on muutettava. Älä lopeta prednisonin tai prednisolonin ottamista, ellei lääkäri niin kehota.

Lääkäri saattaa määrätä myös muita lääkkeitä Abiraterone Accord- ja prednisoni- tai prednisolonihoidon aikana.

Jos otat enemmän Abiraterone Accord -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Abiraterone Accord -tabletteja kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Abiraterone Accord -tabletteja

- Jos unohdat ottaa Abiraterone Accord -tabletteja tai prednisonia tai prednisolonia, ota seuraavana päivänä tavanomainen annos.
- Jos unohdat ottaa Abiraterone Accord -tabletteja tai prednisonia tai prednisolonia useamman kuin yhden päivän aikana, käänny viipymättä lääkärin puoleen.

Jos lopetat Abiraterone Accord -tablettien käytön

Älä lopeta Abiraterone Accord -tablettien tai prednisonin tai prednisolonin käyttöä ellei lääkärisi niin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Abiraterone Accord -tablettien käyttö ja mene heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jotakin seuraavista:

- lihasheikkous, lihasnykäykset tai sydämen jyskytyksen tunne (sydämentykytys). Nämä saattavat olla viitteitä siitä, että veresi kaliumpitoisuus on liian pieni.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

Nesteen kertyminen jalkoihin tai jalkateriin, pieni veren kaliumpitoisuus, suurentuneet arvot maksan toimintakokeissa, korkea verenpaine, virtsatieinfektio, ripuli.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

Suuri veren rasvapitoisuus, rintakipu, sydämen epäsäännöllinen syke (eteisvärinä), sydämen vajaatoiminta, tiheä sydämen syke, vaikea-asteinen sepsikseksi kutsuttu infektio, luunmurtumat, ruoansulatushäiriöt, verta virtsassa, ihottuma.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

Lisämunaisten toimintahäiriöt (liittyvät neste- ja suolatasapainon häiriöihin), sydämen rytmihäiriöt (arytmia), lihasheikkous ja/tai lihaskipu.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

Keuhkojen ärsytys (kutsutaan myös allergiseksi alveoliitiksi).

Maksan toimintahäiriö (kutsutaan myös akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Sydänkohtaus, muutokset sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) (QT-ajan pidentyminen) ja vaikeat allergiset reaktiot, joihin liittyy nielemis- tai hengitysvaikeuksia, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus tai kutiava ihottuma.

Luukatoa voi esiintyä miehillä, jotka ovat saaneet hoitoa eturauhassyöpään. Abiraterone Accord -valmisteen käyttö yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa voi lisätä luukatoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Abiraterone Accord -tablettien säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Abiraterone Accord sisältää

- Vaikuttava aine on abirateroniasetaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg abirateroniasetaattia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti; mikrokiteinen selluloosa (E460); kroskarmelloosinatrium (E468); hypromelloosi; natriumlauryylisulfaatti; piidioksidi, kolloidinen, vedetön ja magnesiumstearaatti (E572) (ks. kohta 2 ”Abiraterone Accord sisältää laktoosia ja natriumia”). Kalvopäällyste sisältää polyvinyylialkoholia; titaanidioksidia; makrogolia; talkkia; mustaa rautaoksidia (E 172) ja punaista rautaoksidia (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- Abiraterone Accord -tabletit ovat purppuranvärisiä soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, noin 19 mm pitkiä ja 11 mm leveitä, toisella puolella on merkintä ”A 7 TN” ja toisella puolella ”500”.
- Kotelossa olevat yksittäispakatut PVC/PVdC-alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 56 x 1, 60 x 1 ja 112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Espanja

Valmistajat

Synthon Hispania S.L.
Castelló 1
Polígono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Espanja

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Alankomaat

Wessling Hungary Kft
Anonymus u. 6, Budapest,
1045, Unkari

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,
08040 Barcelona, Espanja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice,
Puola

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Puh: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Puh: +30 210 7488 821

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.