

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Abiraterone Krka 500 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af abirateron acetati.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 253,2 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Gráfjólubláar til fjólubláar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, stærð u.p.b. 20 mm að lengd og 10 mm að breidd.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Abiraterone Krka er ætlað til meðferðar ásamt prednisóni eða prednisólóni við:

- nýgreindu hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum og verulegum áhættuþáttum (high risk) hjá fullorðnum karlmönnum, ásamt andrógenbælandi meðferð (sjá kafla 5.1).
- krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, hjá fullorðnum karlmönnum, sem eru án einkenna eða með væg einkenni þegar andrógenbælandi meðferð hefur brugðist og ekki hefur enn verið mælt með krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1).
- krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm, á eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem byggist á docetaxel.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viðeigandi heilbrigðisstarfsmaður skal ávísar lyfinu.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1 000 mg (tvær 500 mg töflur) sem taka skal í einum skammti einu sinni á sólarhring og má ekki taka með mat (sjá „Lyfjagjöf“ hér fyrir neðan). Ef töflurnar eru teknar með mat eykst útsetning fyrir abirateroni (sjá kafla 4.5 og 5.2).

#### *Skammtar prednisóns eða prednisólóns*

Við hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum er Abiraterone Krka notað ásamt 5 mg af prednisóni eða prednisólóni á dag.

Við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, er Abiraterone Krka notað ásamt 10 mg af prednisóni eða prednisólóni á dag.

Eistnabælingu með leysihormóni gulbúshormóns (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) hliðstæðum á að halda áfram meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum þegar eistnabæling hefur ekki

verið gerð með skurðaðgerð.

#### Ráðlagt eftirlit

Mæla skal transamínasa í sermi áður en meðferð hefst, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðarinnar og mánaðarlega eftir það. Hafa skal mánaðarlegt eftirlit með blóðþrýstingi, kalíum í sermi og vökvasöfnun. Hins vegar skal fylgjast með sjúklingum sem eru í verulegri hættu á að fá hjartabilun á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar og á mánaðarfresti eftir það (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun fyrir eða ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Abiraterone Krka stendur þarf að huga að því að halda kalíumgildinu  $\geq 4,0$  mM.

Hjá sjúklingum sem fá  $\geq 3$ . stigs eiturráhrif, m.a. háþrýsting, blóðkalíumlækkun, bjúg og önnur eiturráhrif, sem eru ekki af völdum steinefnabarkstera, skal gera hlé á meðferð og gera viðeigandi ráðstafanir. Meðferð með Abiraterone Krka á ekki að hefja aftur fyrr en einkenni eiturvekunar hafa gengið tilbaka að 1. stigi eða að upprunalegu ástandi.

Ef sólarhringskammtur af Abiraterone Krka, prednisóni eða prednisólóni gleymist skal halda meðferð áfram daginn eftir með venjulegum sólarhringskammti.

#### Eiturverkanir á lifur

Hjá sjúklingum sem fá eiturverkanir á lifur meðan á meðferð stendur (hækkun alanín aminótransferasa [ALAT] eða aspartat aminótransferasa [ASAT] umfram 5-föld eðlileg efri mörk [ULN]), skal tafarlaust gera hlé á meðferð (sjá kafla 4.4). Meðferð má hefja að nýju, eftir að niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi eru aftur orðnar eins og þær voru hjá sjúklingi fyrir meðferð, og þá með minnkuðum skammti, 500 mg (einni töflu) einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem eru að fá meðferð að nýju skal mæla transamínasa í sermi á að minnsta kosti tveggja vikna fresti í þrjá mánuði og mánaðarlega eftir það. Ef eiturverkanir á lifur koma fram aftur á minnkuðum skammti, 500 mg á sólarhring, skal hætta meðferð.

Ef verulegar eiturverkanir á lifur (ALAT eða ASAT 20-föld ULN) koma fram hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur, skal hætta meðferðinni og sjúklingar eiga ekki að fá meðferð að nýju.

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og verulega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

#### Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammt fyrir sjúklinga sem hafa vægt skerta lifrarstarfsemi, Child-Pugh flokk A.

Sýnt hefur verið fram á að miðlungsmikið skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eykur útsetningu fyrir abirateroni u.þ.b. 4-falt eftir stakan 1 000 mg skammt til inntöku af abirateron acetati (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um klínískt öryggi og verkun við gjöf margra skammta af abirateron acetati hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokk B eða C). Ekki er hægt að veita ráðleggingar um aðlögun skammta. Meta skal vandlega notkun Abiraterone Krka hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki skal nota Abiraterone Krka hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### Börn

Notkun Abiraterone Krka á ekki við hjá börnum.

#### Lyfjagjöf

Abiraterone Krka er til inntöku.

Töflurnar verður að taka sem stakan skammt einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Abiraterone Krka verður að taka að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir mat og ekki má neyta fæðu í að minnsta

kosti eina klukkustund eftir að Abiraterone Krka er tekið. Abiraterone Krka töflur verður að gleypa heilar með vatni.

#### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Konur sem eru eða gætu verið þungaðar (sjá kafla 4.6).
- Verulega skert lifrarstarfsemi [Child-Pugh flokkur C (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2)].
- Abiraterone Krka ásamt prednisóni eða prednisólóni má ekki nota ásamt Ra-223.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Hár blóðþrýstingur, blóðkalíumlækkun, vökvasöfnun og hjartabilun vegna of mikils magns steinefnabarkstera

Abiraterone Krka getur valdið háum blóðþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun (sjá kafla 4.8) sem er afleiðing aukinnar blóðþéttni steinefnabarkstera vegna CYP17 hömlunar (sjá kafla 5.1). Samhliða gjöf barkstera bælar nýrilbarkarhvata (ACTH (adrenocorticotropic hormone)) sem dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við hækkun blóðþrýstings, blóðkalíumlækkun (t.d. sjúklingar á hjartaglykósíðum) eða vökvasöfnun (t.d. sjúklingar með hjartabilun, verulega eða hvikula hjartaöng, nýlegt hjartadrep eða hjartsláttaróreglu frá sleglum og sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi).

Abiraterone Krka á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma. Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá III. stigs rannsóknunum á abirateron acetati einnig sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem hafði leitt til hjartadreps, segamyndun í slagæðum síðastliðna 6 mánuði, verulega eða hvikula hjartaöng, hjartabilun sem flokkast í NYHA (New York Heart Association) flokk III eða IV (rannsókn 301) eða flokk II til IV (rannsóknir 3011 og 302) og þeir sem höfðu útfallsbrot hjarta < 50%. Í rannsóknum 3011 og 302 voru sjúklingar með gáttatíf eða aðrar hjartsláttartruflanir, sem þurftu lyfjameðferð, útilokaðir. Öryggi notkunar hjá sjúklingum með útfallsbrot vinstri slegils < 50% eða hjartabilun af NYHA flokki III eða IV (í rannsókn 301) eða hjartabilun af NYHA flokki II til IV (rannsóknir 3011 og 302) var ekki staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Íhuga skal að meta starfsemi hjartans (t.d. hjartaómun) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með verulega hættu á hjartabilun (t.d. sögu um hjartabilun, háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða ástand eins og blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta). Áður en meðferð með Abiraterone Krka hefst þarf að meðhöndla hjartabilun þannig að hjartastarfsemi verði sem ákjósanlegust. Leiðréttá skal og ná stjórn á háþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun. Meðan á meðferð stendur skal á tveggja vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og á mánaðar fresti eftir það fylgjast með blóðþrýstingi, kalíumgildum í sermi, vökvasöfnun (þyngdaraukning, bjúgur í útlimum) og öðrum einkennum hjartabilunar og leiðréttá frávik. Lenging á QT bili hefur komið fram hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun í tengslum við abirateron meðferð. Meta skal klínískt starfsemi hjartans, veita viðeigandi meðferð og íhuga að hætta þessari meðferð ef dregur klínískt marktækt úr starfsemi hjartans (sjá kafla 4.2).

##### Eiturverkanir á lifur og skert lifrarstarfsemi

Umtalsverð aukning á blóðþéttni lifrarendisíma sem leiddi til þess að meðferð var hætt eða skammtar minnkaðir, átti sér stað í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá kafla 4.8). Mæla skal þéttni transamínasa í sermi áður en meðferð er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjú mánuðina og mánaðarlega eftir það. Ef klínísk einkenni eða vísbendingar um eiturverkanir á lifur koma fram skal mæla transamínasa í sermi, án tafar. Ef ALAT eða ASAT fer á einhverjum tímapunkti yfir 5-föld ULN, skal stöðva meðferð án tafar og hafa náð eftirlit með lifrarstarfsemi. Aðeins má hefja meðferð að nýju eftir að niðurstöður lifrarprófa hafa náð upphaflegum gildum hjá sjúklingi og þá með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

Ef alvarlegar eiturverkanir á lifur eiga sér stað hjá sjúklingi (ALAT eða ASAT 20-föld ULN) einhvern

tíma meðan á meðferð stendur, skal hætta meðferð og ekki veita viðkomandi sjúklingi meðferð aftur.

Sjúklingar með virka lifrabólgu af völdum veira eða lifrabólgu af völdum veira með einkennum voru útilokaðir frá klíniskum rannsóknum þannig að ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun Abiraterone Krka hjá þessum hópi.

Ekki liggja fyrir gögn um klínískt öryggi og verkun við endurtekna skammta af abirateron acetati handa sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C). Meta skal vandlega notkun Abiraterone Krka hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki skal nota Abiraterone Krka hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá bráðri lifrabilun og svæsinni lifrabólgu, stundum banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8).

#### Barksterameðferð hætt og viðbrögð við streituvaldandi aðstæðum

Gæta skal varúðar og hafa eftirlit með því hvort vanstarfsemi verður í nýrnahettum ef sjúklingar hætta á meðferð með prednisóni eða prednisólóni. Ef meðferð með Abiraterone Krka er haldið áfram eftir að barksterameðferð er hætt skal hafa eftirlit með einkennum of mikils magns steinefnabarkstera hjá sjúklingum (sjá upplýsingar hér að framan).

Hjá sjúklingum sem eru á prednisóni eða prednisólóni og eru útsettir fyrir óvenjulegu álagi getur þurft að auka skammt barkstera fyrir og eftir slíkar aðstæður.

#### Beinþéttni

Minnkuð beinþéttni getur komið fram hjá karlmönnum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Notkun Abiraterone Krka ásamt sykurbarkstera gæti aukið þessi áhrif.

#### Fyrri notkun ketoconazols

Búast má við minni svörum hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með ketoconazoli við krabbameini í blöðruhálskirtli.

#### Blóðsykurshækkun

Notkun sykurstera getur aukið blóðsykurshækkun, því skal mæla blóðsykur reglulega hjá sjúklingum með sykursýki.

#### Blóðsykurslækkun

Greint hefur verið frá blóðsykurslækkun þegar abirateron acetat ásamt prednisóni/prednisólóni var gefið sjúklingum með sykursýki sem notuðu pioglitazon eða repaglinid (sjá kafla 4.5). Þess vegna skal fylgjast með blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki.

#### Notkun samhliða krabbameinslyfjameðferð

Öryggi og verkun abirateron acetats samhliða krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

#### Hugsanleg áhætta

Blóðleysi og truflun á kynlífi geta komið fram hjá karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þ.m.t. þeim sem eru á meðferð með Abiraterone Krka.

#### Áhrif á beinagrindarvöðva

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með abirateron acetati. Flest tilvik komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar og gengu til baka eftir að abirateron acetat meðferð var hætt. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem þekkt er að tengjast vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

#### Milliverkanir við önnur lyf

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 virkja meðan á meðferð stendur, nema ekkert annað meðferðarúrræði sé fyrir hendi, vegna hættu á að útsetning fyrir abirateroni minnki (sjá kafla 4.5).

#### Samsetningin abirateron og prednisón/prednisólón ásamt Ra-223

Ekki má nota abirateron og prednisón/prednisólón ásamt Ra-223 (sjá kafla 4.3) vegna aukinnar hættu á beinbrotum og tilhneigingar til aukinnar dánartíðni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem eru án einkenna eða með væg einkenni eins og kom fram í klínískum rannsóknum.

Mælt er með að eftirfylgjandi meðferð með Ra-223 sé ekki hafin í a.m.k. 5 daga eftir síðustu gjöf Abiraterone Krka ásamt prednisóni/prednisólóni.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur laktósa (mjólkursykur). Sjúklingar með arfgenget galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti sem samanstendur af tveimur töflum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Áhrif fæðu á abirateron acetat

Ef lyfið er tekið inn með mat veldur það marktækri aukningu á frásogi abirateron acetats. Öryggi og verkun þegar það er tekið inn með mat hefur ekki verið staðfest, því má ekki taka lyfið inn með mat (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Milliverkanir við önnur lyf

##### *Hugsanleg áhrif annarra lyfja á útsetningu fyrir abirateroni*

Í klínískri rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu formeðferð með öflugum CYP3A4 virkja, rifampicini 600 mg á sólarhring í 6 daga og í kjölfarið stakan 1 000 mg skammt af abirateron acetati lækkaði meðalplasma  $AUC_{\infty}$  fyrir abirateron um 55%.

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) meðan á meðferð stendur nema ef annað meðferðarúrræði er ekki fyrir hendi.

Í annari klínískri rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samhliða gjöf ketoconazols sem er öflugur CYP3A4 hemill engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf abiraterons.

##### *Hugsanleg áhrif á útsetningu annarra lyfja*

Abirateron er hemill á lyfjaumbrotensímum CYP2D6 og CYP2C8 í lifur.

Í rannsókn sem gerð var til að ákvarða áhrif abirateron acetats (ásamt prednisóni) á stakan skammt af CYP2D6 hvarfefninu dextrometorphani var útsetning fyrir dextrometorphani (AUC) u.þ.b. 2,9-falt aukin.  $AUC_{24}$  fyrir dextrophan, virkt umbrotsefni dextrometorphans, jókst um u.þ.b. 33%.

Gæta skal varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem virkjast eða umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6, sérstaklega lyfjum sem hafa þröngt lækningalegt bil. Íhuga skal að minnka skammta lyfja sem hafa þröngt lækningalegt bil og umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon og tramadol (síðastnefndu lyfin þrjú eru háð CYP2D6 til myndunar virkra verkjastillandi umbrotsefna).

Í rannsókn á milliverkunum CYP2C8 hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir pioglitazon um 46% og AUC minnkaði um 10% fyrir M-III og M-IV sem eru virk umbrotsefni pioglitazons, þegar pioglitazon var gefið ásamt stökum 1 000 mg skammti af abirateron acetati. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til eiturverkana sem tengjast hvarfefni CYP2C8 sem eru með þröngt

lækningalegt bil, ef þau eru notuð samhliða. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8 eru pioglitazon og repaglinid (sjá kafla 4.4).

Sýnt var fram á *in vitro* að aðalumbrotsefni, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat, hömluðu OATP1B1 lifraruþptöku flutningskerfinu, sem getur aukið þéttni lyfja sem skilin eru út fyrir tilstilli OATP1B1. Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til að staðfesta milliverkanir vegna flutningskerfis.

*Notkun samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QT bil*

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT bil skal gæta varúðar við gjöf Abiraterone Krka ásamt lyfjum sem vitað er að lengja QT bil eða lyfjum sem geta valdið torsades de pointes eins og lyf í flokki IA (t.d. quinidin, disopyramid) eða í flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) semeru lyf við hjartsláttartruflunum, methadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv.

*Notkun samhliða spironolacton*

Spironolacton binst andrógenviðtökum og getur aukið gildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)). Notkun samhliða Abiraterone Krka er ekki ráðlögð (sjá kafla 5.1).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun abiraterone á meðgöngu og lyfið er ekki ætlað til notkunar fyrir konur á barneignaraldri.

##### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ekki er vitað hvort abirateron eða umbrotsefni þess berist í sæði. Sjúklingurinn verður að nota verjur ef hann hefur samfarir við þungaða konu. Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri, verður að nota verjur ásamt annarri öruggri getnaðarvörn. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

##### Meðganga

Abiraterone Krka er ekki ætlað konum og á ekki að nota handa konum sem eru eða gætu verið þungaðar (sjákafla 4.3 og 5.3).

##### Brjóstgjöf

Abiraterone Krka er ekki ætlað til notkunar fyrir konur.

##### Frjósemi

Abirateron acetat hefur áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum, en áhrifin ganga til baka að fullu (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Abiraterone Krka hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í greiningu á aukaverkunum í samsettum III. stigs rannsóknum með abirateron acetati, voru aukaverkanir sem komu fram hjá  $\geq 10\%$  sjúklinga bjúgur á útlimum, blóðkalíumlækkun, hár blóðþrýstingur, þvagfærasýking og hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa. Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru m.a. truflanir á hjartastarfsemi, eiturvekun á lifur, beinbrot og ofnæmslungnablöðrubólga (allergic alveolitis).

Abirateron getur valdið háum blóðþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun en það eru

lyfjafræðileg áhrif verkunarháttar þess. Í fasa III rannsóknum sáust þær aukaverkanir af steinefna-barksterum sem búist var við, oftar hjá sjúklingum sem voru á meðferð með abirateron acetati en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu: blóðkalíumlækkun 18% samanborið við 8%, hár blóðþrýstingur 22% samanborið við 16% og vökvasöfnun (bjúgur á útlimum) 23% samanborið við 17%. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu: kom blóðkalíumlækkun 3. og 4. stigs CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (útgáfa 4.0) fyrir hjá 6% samanborið við 1%, hár blóðþrýstingur 3. og 4. stigs CTCAE (útgáfa 4.0) kom fyrir hjá 7% samanborið við 5% og vökvasöfnun (bjúgur í útlimum) 3. og 4. stigs kom fyrir hjá 1% samanborið við 1% sjúklinga. Yfirleitt var hægt að veita meðferð við aukaverkunum af völdum steinefnabarkstera með góðum árangri. Samhliða notkun barkstera dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana (sjá kafla 4.4).

#### Listi yfir aukaverkanir settur upp í töflu

Rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem voru á meðferð með LHRH hliðstæðu, eða höfðu gengist undir brottnáam eistna. Sjúklingunum var gefinn 1 000 mg skammtur á sólarhring af abirateron acetati ásamt litlum skammti af prednisóni eða prednisólóni (5 eða 10 mg á sólarhring, eftir ábendingu).

Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og reynsla eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir flokkaðar eftir tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1: Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu**

Líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	mjög algengar: þvagfærasýkingar algengar: sýklasótt
Önæmiskerfi	tíðni ekki þekkt: bráðaofnæmiskast
Innkirtlar	sjaldgæfar: skert nýrnahettustarfsemi
Efnaskipti og næring	mjög algengar: blóðkalíumlækkun algengar: þríglýseríðahækkun í blóði
Hjarta	algengar: hjartabilun*, hjartaöng, gáttatif, hraður hjartsláttur sjaldgæfar: önnur hjartsláttaróregla tíðni ekki þekkt: hjartadrep, lenging á QT bili (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	mjög algengar: hár blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mjög sjaldgæfar: ofnæmslungnablöðrubólga <sup>a</sup>
Meltingarfæri	mjög algengar: niðurgangur algengar: meltingartruflanir
Lifur og gall	mjög algengar: hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa <sup>b</sup> mjög sjaldgæfar: svæsin lifrabólga, bráð lifrabilun
Húð og undirhúð	algengar: útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	sjaldgæfar: vöðvakvilli, rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	algengar: blóð í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir áikomustað	mjög algengar: bjúgur á útlimum
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	algengar: beinbrot**

\* Hjartabilun felur einnig í sér hjartabilun með bjúg, vanstarfsemi vinstri slegils og minnkað útfallsbrot

\*\*Beinbrot fela í sér beinþynningu og öll beinbrot að frátöldum sjúklegum (pathological) beinbrotum

<sup>a</sup> Tilkynningar við reynslu eftir markaðssetningu

<sup>b</sup> Hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa felur í sér ALAT hækkun. ASAT hækkun og



óeðlilega lifrarstarfsemi.

Eftirfarandi 3. stigs CTCAE (útgáfa 4.0) aukaverkanir komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati: blóðkalíumlækkun 5%, þvagfærasýking 2%, hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa 4%, hárf blóðþrýstingur 6%, beinbrot 2%, bjúgur á útlimum, hjartabilun og gáttatif 1% hver. Aukning þríglýseríða í blóði og hjartaöng, hvort tveggja 3. stigs CTCAE (útgáfa 4.0), komu fyrir hjá <1% sjúklinga. Þvagfærasýkingar, hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa, blóðkalíumlækkun, hjartabilun, gáttatif og beinbrot allt 4. stigs CTCAE (útgáfa 4.0), komu fyrir hjá < 1% sjúklinga.

Tíðni háþrýstings og blóðkalíumlækkunar var meiri hjá hormónaháðum (rannsókn 3011). Greint var frá háþrýstingi hjá 36,7% sjúklinga sem voru hormónaháðir (rannsókn 3011) samanborið við 11,8% í rannsókn 301 og 20,2% í rannsókn 302. Blóðkalíumlækkun kom fram hjá 20,4% sjúklinga sem voru hormónaháðir (rannsókn 3011) samanborið við 19,2% í rannsókn 301 og 14,9% í rannsókn 302.

Tíðni og alvarleiki aukaverkana var meiri hjá undirhópi sjúklinga með upphafs ECOG frammistöðumat 2 og einnig hjá öldruðum ( $\geq 75$  ára).

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Ahrif á hjarta*

Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá þremur III. stigs rannsóknunum, einnig sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem hafði leitt til hjartadreps, segamyndun í slagæðum síðastliðna 6 mánuði, verulega eða hvíkula hjartaöng, hjartabilun sem flokkast í NYHA flokk III eða IV (rannsókn 301) eða flokk II til IV (rannsóknir 3011 og 302) og þeir sem höfðu útfallsbrot hjarta <50%. Allir sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina (bæði þeir sem fengu meðferð með virku lyfi og þeir sem fengu lyfleysu) fengu samhliða andrógenbælandi meðferð, aðallega með notkun LHRH hliðstæða, sem hefur verið sett í samband við sykursýki, hjartadrep, heilaslag og skyndilegan hjartadauða. Tíðni aukaverkana á hjarta og æðar í III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat samanborið við lyfleysu var eftirfarandi: gáttatif 2,6% á móti 2,0%, hraður hjartsláttur 1,9% á móti 1,0%, hjartaöng 1,7% á móti 0,8%, hjartabilun 0,7% á móti 0,2% og hjartsláttartruflanir 0,7% á móti 0,5%.

##### *Eiturverkanir á lifur*

Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á lifur, með hækkunum á ALAT, ASAT og heildarbilirúbíni, hjá sjúklingum á meðferð með abirateron acetati. Í III. stigs, klínísku rannsóknunum voru 3. og 4. stigs eiturverkanir á lifur (t.d. ASAT eða ALAT hækkunir  $>5$  x eðlileg efri mörk eða hækkun bilirúbíns  $>1,5$  x eðlileg efri mörk) skráðar hjá um það bil 6% sjúklinga sem fengu abirateron acetat og dæmigert var að það væri á fyrstu 3 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Í rannsókn 3011 komu fram 3. eða 4. stigs eiturverkanir á lifur hjá 8,4% sjúklinga sem fengu meðferð með abirateroni. Tíu sjúklingar sem fengu abirateron hættu meðferðinni vegna eiturverkana á lifur, tveir voru með 2. stigs eiturverkun á lifur, sex með 3. stigs eiturverkun á lifur og tveir með 4. stigs eiturverkun á lifur. Enginn sjúklingur lést af völdum eiturverkana á lifur í rannsókn 3011. Í III. stigs klínísku rannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu hækkun ALAT og ASAT gildi við upphaf meðferðar líklegri til að fá hækkunir á niðurstöðum lifrarprófa en þeir sem byrjuðu á meðferð með eðlileg gildi. Þegar hækkunir á annaðhvort ALAT eða ASAT  $>5$ -föld eðlileg efri mörk, eða hækkunir á bilirúbíni  $>3$ -föld eðlileg efri mörk komu fram, var gert hlé á meðferð með abirateron acetati eða henni hætt. Í tveimur tilvikum urðu verulegar hækkunir á niðurstöðum lifrarprófa (sjá kafla 4.4). Hjá þessum tveimur sjúklingum sem höfðu óeðlilega lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar urðu hækkunir á ALAT og ASAT sem voru 15 til 40-föld eðlileg efri mörk og bilirúbín hækkunir 2 til 6-föld eðlileg efri mörk. Þegar notkun abirateron acetats var hætt urðu niðurstöður lifrarprófa aftur eðlilegar hjá báðum sjúklingunum og annar sjúklingurinn fékk meðferð að nýju án þess að hækkunirnar endurtækju sig. Í rannsókn 302 kom 3. eða 4. stigs hækkun á ALAT eða ASAT fram hjá 35 (6,5%) sjúklinga sem fengu abirateron acetat. Hækkun aminótransferasa gekk til baka hjá öllum nema 3 sjúklingum (2 með fjölda nýrra meinvarpa í lifur og einn með ASAT hækkun u.þ.b. 3 vikum eftir síðasta abirateron acetat skammt). Í III. stigs klínísku rannsóknunum var meðferð hætt vegna ALAT og ASAT hækkunar eða óeðlilegrar lifrarstarfsemi hjá 1,1% sjúklinga sem fengu abirateron acetat og 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu, ekki var greint frá dauðsföllum vegna

eiturverkana á lifur.

Í klínískum rannsóknum var dregið úr hættunni á eiturverkunum á lifur með því að útiloka sjúklinga með lifrabólgu eða marktækt óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa við upphaf rannsókna. Í rannsókn 3011 voru sjúklingar útilokaðir sem voru með ALAT og ASAT gildi í upphafi rannsókna  $>2,5$  x eðlileg efri mörk, bilirubin  $>1,5$  x eðlileg efri mörk og þeir sem voru með virka veirulifrabólgu eða veirulifrabólgu með einkennum eða langvinnan lifrarsjúkdóm, skínuholsvökva eða blæðingatrúflanir af völdum trúflunar á lifrarstarfsemi. Í rannsókn 301 voru sjúklingar útilokaðir sem voru með ALAT eða ASAT gildi í upphafi rannsókna  $\geq 2,5$  x eðlileg efri mörk án meinvarpa í lifur og  $>5$  x eðlileg efri mörkþegar meinvörp voru til staðar í lifur. Í rannsókn 302 voru sjúklingar með meinvörp í lifur ekki gjaldgengir og sjúklingar með gildi ALAT og ASAT  $\geq 2,5$  x eðlileg efri mörk við upphaf rannsókna voru útilokaðir. Brugðist var við óeðlilegum niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi af krafti, með því að gera hlé á meðferð og hefja hana ekki aftur fyrr en niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi voru aftur orðnar eins og þær voru hjá viðkomandi sjúklingi við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2). Sjúklingar sem höfðu hækkanir á ALAT eða ASAT  $>20$  x eðlileg efri mörk voru ekki settir á meðferð aftur. Öryggi þess að setja slíka sjúklinga aftur á meðferð er ekki þekkt. Verkunarháttur eiturverkana á lifur er ekki þekktur.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtun abiraterons hjá mönnum.

Ekkert sértækt mótefni er til. Ef ofskömmtun á sér stað skal gera hlé á meðferð og veita almenna stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirlit með tilliti til hjartsláttaróreglu, blóðkalíumlækkunar og einkenna um vökvasöfnun. Einnig skal meta lifrarstarfsemi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, önnur andhormón og skyld lyf,  
ATC flokkur: L02BX03.

#### Verkunarháttur

Abirateron acetat umbrotar *in vivo* í abirateron, sem er hemill á myndun andrógens. Nánar tiltekið er abirateron sértækur hemill á ensímið 17 $\alpha$ -hýdroxýlase/C17,20-lýasa (CYP17). Þetta ensím er tjáð og nauðsynlegt í myndun andrógena í æxlisvef í eistum, nýrnahettum og blöðruhálskirtli. CYP17 hvetur umbreytingu þrógeróns og þrógeróns í testósterón forstígefni, DHEA og andróstendíón, í hvoru tilviki fyrir sig, með 17 $\alpha$ -hýdroxýleringu og rofi á C17,20 tenginu. Hömlun á CYP17 leiðir einnig til aukinnar myndunar steinefnabarkstera í nýrnahettum (sjá kafla 4.4).

Andrógen-næmt krabbamein í blöðruhálskirtli svarar meðferð sem dregur úr andrógenþéttni í blóði. Andrógenbælandi meðferð, svo sem meðferð með LHRH hliðstæðum eða brotnám eistna, dregur úr myndun andrógena í eistum en hefur ekki áhrif á andrógenmyndun í nýrnahettum eða í æxlinu. Meðferð með abirateron acetati minnkar magn testósteróns í sermi niður fyrir greinanleg gildi (með þeim mælitækjum sem eru almennt notuð) þegar það er gefið ásamt LHRH hliðstæðum (eða eftir brotnám eistna).

#### Lyfhrif

Abirateron acetat lækkar gildi testósteróns og annarra andrógena í sermi niður fyrir þau gildi sem nást með notkun LHRH hliðstæða eingöngu eða með brottnámi eistna. Þetta er vegna sértæktrar hömlunar á CYP17 ensíminu sem er nauðsynlegt fyrir myndun andrógens. Mótefnavaki sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (PSA) er notaður sem merkiefni hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein. Í III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem innihélt taxan og bar ekki árangur, varð að minnsta kosti 50% lækkun á PSA gildum frá upphafsgildum hjá 38% sjúklinga sem voru á meðferð með abirateron acetati, samanborið við 10% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

#### Verkun og öryggi

Verkun var staðfest í þremur klínískum, fjölsetra, slembiröðuðum III. stigs samanburðarránsóknum með lyfleysu (rannsóknir 3011, 302 og 301) hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki. Í rannsókn 3011 voru sjúklingar með nýgreint (innan 3 mánaða frá slembivali) hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum með mikla áhættuþætti varðandi sjúkdómshorfur. Skilgreining á miklum áhættuþáttum varðandi sjúkdómshorfur var að hafa minnst 2 af eftirfarandi 3 áhættuþáttum: (1) Gleason-stig  $\geq 8$ ; (2) 3 eða fleiri skemmdir við beinaskann; (3) mælanleg meinvörp í innvflum (að undanskildum eitlasjúkdómi). Í hópnum sem fékk virka efnið var abirateron acetat gefið í skammtinum 1.000 mg á dag ásamt litlum skammti af prednisóni 5 mg einu sinni á dag til viðbótar við andrógenbælandi meðferð (LHRH-örva eða eistanám) sem var til samræmis við hefðbundna meðferð. Sjúklingar í viðmiðunarhópnum fengu andrógenbælandi meðferð og lyfleysu í stað bæði abirateron acetats og prednisóns. Í rannsókn 302 voru sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið docetaxel en í rannsókn 301 voru sjúklingar sem höfðu áður fengið docetaxel. Sjúklingar voru á meðferð með LHRH hliðstæðu eða höfðu gengist undir brottnám eistna. Í þeim armi rannsóknarinnar sem fékk virkt lyf, voru gefin 1.000 mg af abirateron acetati á sólarhring ásamt litlum skammti af prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring. Sjúklingar í samanburðarhópi fengu lyfleysu og lítinn skammt af prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring.

Breytingar sem verða á þéttni PSA í sermi segja ekki alltaf til um klínískan árangur einar og sér. Í öllum rannsóknunum var því mælt með því að sjúklingarnir yrðu áfram á rannsóknarmeðferð þar til skilyrðum um að hætta meðferð væri fullnægt, þ.e. eins og þau eru tilgreind fyrir hvora rannsókn hér fyrir neðan.

Í öllum rannsóknunum var notkun spironolactons ekki leyfð þar sem spironolacton binst andrógenviðtaka og getur aukið PSA gildi.

#### ***Rannsókn 3011 (sjúklingar með nýgreint hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og verulegum áhættuþáttum)***

Í rannsókn 3011 ( $n=1.199$ ) var miðgildi aldurs sjúklinga 67 ár. Fjöldi sjúklinga sem fékk abirateron acetat, flokkað eftir kynþætti, var 832 (69,4%) af hvítum kynstofni, 246 (20,5%) af asískum kynstofni, 25 (2,1%) af svörtum kynstofni eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna, 80 (6,7%) voru af öðrum kynstofni, hjá 13 (1,1%) var kynstofn óþekktur/ekki tilgreindur og 3 (0,3%) voru af kynstofni frumbyggja Bandaríkjanna eða Alaska. ECOG frammistöðumat var 0 eða 1 hjá 97% sjúklinga. Sjúklingar með þekkt meinvörp í heila, ómeðhöndlaðan háþrýsting, verulegan hjartasjúkdóm eða hjartabilun af NYHA flokki II-IV voru útilokaðir. Sjúklingar sem höfðu áður fengið lyfjameðferð, geislameðferð eða gengist undir skurðaðgerð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum voru útilokaðir að undanskildum þeim sem höfðu fengið allt að 3 mánaða andrógenbælandi meðferð eða 1 lotu af líknandi geislameðferð eða skurðaðgerð við einkennum af völdum meinvarpa. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun og tími lifunar án versunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS). Miðgildi verkjagildis við upphaf mælt samkvæmt BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) var 2,0 hjá bæði meðferðarhópnum og lyfleysuhópnum. Auk mælinga á aðalendapunktum verkunar var ávinningur einnig metinn samkvæmt tíma fram að áhrifum á bein, tíma fram að næstu meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli, tíma þar til krabbameinslyfjameðferð hefst, tíma fram að versnun verkja og tíma fram að hækkun PSA. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, samþykki var dregið til baka, óásættanlegar eiturvekanir komu fram eða dauðsfall.

Tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var skilgreindur sem tími frá slembivali fram að versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er. Versnun samkvæmt röntgengreiningu felur í sér versnun samkvæmt beinaskanni (samkvæmt breyttu PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)) eða versnun skemmda í mjúkvef samkvæmt tölvusneiðmynd eða segulómun (samkvæmt RECIST 1.1).

Verulegur munur var á rPFS milli meðferðarhópanna tveggja (sjá töflu 2 og mynd 1).

**Tafla 2: Tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu – Lagskipt greining; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)**

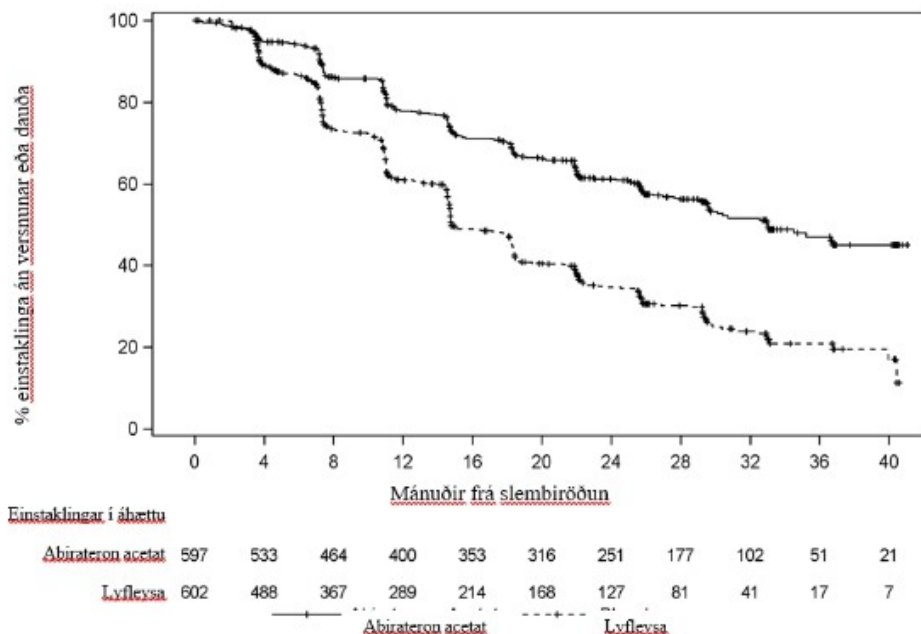
	AA-P	Lyfleysa
Slembivaldir þátttakendur	597	602
Tilvik	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Takmarkað (censored)	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tími fram að tilvik (mánuðir)		
Miðgildi (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Á bilinu	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p gildi <sup>a</sup>	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394; 0,550)	

Áthugið: += mæling er takmörkuð (censored), NE=ekki hægt að meta. Versnun samkvæmt röntgengreiningu og dauðsfall er haft í huga við skilgreiningu á rPFS tilvik. AA-P = þeir sem fengu abirateron acetat og prednisón.

<sup>a</sup> p gildi er úr log-rank prófi lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0/1 eða 2) og skemmdum í innlyflum (ekki tilstaðar eða til staðar).

<sup>b</sup> Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er AA-P í hag.

**Mynd 1: Kaplan-Meier línurit fyrir tíma lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)**



Tölfræðilega marktæk bætning á heildarlifun, AA-P ásamt andrógenbælandi meðferð í hag, kom fram með 34% minnkun á hættu á dauðsfalli samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (áhættuhlutfall = 0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; p<0,0001) (sjá töflu 3 og mynd 2).

**Tafla 3: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abiraterone acetati eða lyfleysu í rannsókn PCR3011 (samkvæmt meðferðaráætlun)**

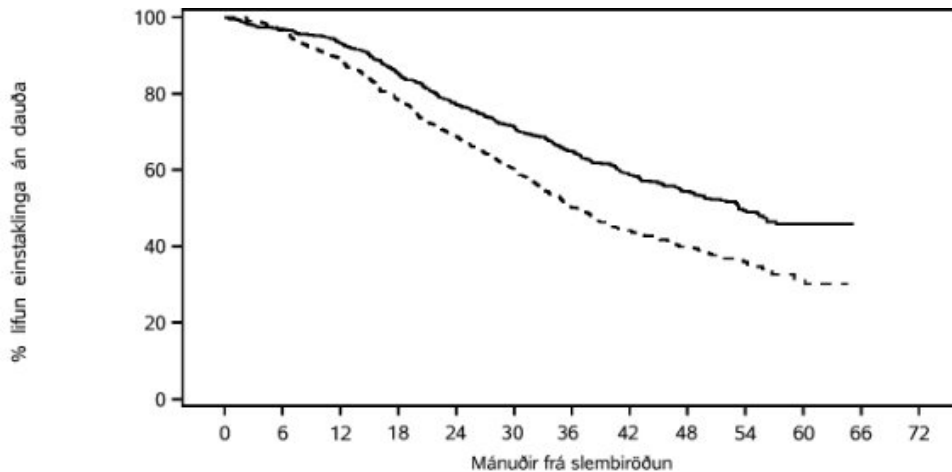
Heildarlifun	Abiraterone acetat ásamt prednisóni (N=597)	Lyfleysa (N=602)
--------------	---	------------------

Dauðsföll (%)	275 (46%)	343 (57%)
Miðgildi lifunar (mánuðir)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56; 0,78)	

NE=ekki hægt að meta

<sup>1</sup> Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er abirateron acetat ásamt prednisóni í hag.

**Mynd 2: Kaplan-Meier línurit fyrir heildarlifun; meðferðarþýði í greiningu á rannsókn PCR3011**



Einstaklingar í áhættu

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

— Abirateron acetat    - - - Lyfleysa

Greining á undirhóp var ávallt abirateron acetat meðferð í hag. Meðferðaráhrif AA-P á rPFS og heildarlifun hjá fyrir fram skilgreindum undirhópum voru hagstæð og með samræmdum hætti hjá öllum þátttakendum að undanskildum undirhóp með ECOG frammistöðumat 2 þar sem engin tilhneiging íátt að ávinningi kom í ljós, hins vegar er þetta litla úrtak (n = 40) of takmarkað til að hægt sé að draga marktæka ályktun.

Auk bættrar heildarlifunar og rPFS var sýnt fram á ávinning fyrir abirateron acetat miðað við lyfleysumeðferð í öllum framsýnum aukaendapunktum.

*Rannsókn 302 (sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð)*

Í þessari rannsókn voru sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð, voru án einkenna eða með væg einkenni og ekki hafði enn verið mælt klínískt með krabbameinslyfjameðferð. 0-1 stig samkvæmt BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) sem versti verkur á síðustu 24 klst. voru metin sem án einkenna og 2-3 stig voru metin sem væg einkenni.

Í rannsókn 302 (n=1.088) var miðgildi aldurs sjúklinga sem tóku þátt 71 ár hjá þeim sem fengu abirateron acetat ásamt prednisóni eða prednisólóni og 70 ár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni. Fjöldi sjúklinga sem fékk abirateron acetat flokkað eftir kynþætti var 520 (95,4%) hvítir, 15 (2,8%) svartir, 4 (0,7%) af asískum uppruna og 6 (1,1%) aðrir. Gildi á ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) frammistöðumati var 0 hjá 76% sjúklinga og 1 hjá 24% sjúklinga í báðum hópnum. Fimm tíu prósent sjúklinganna var eingöngu með meinvörp í beinum og 31% til viðbótar voru með meinvörp í beinum og mjúkvæfjum eða eitlum og 19% sjúklinga voru eingöngu með meinvörp í mjúkvæfjum eða eitlum. Sjúklingar með meinvörp í innyflum voru útilokaðir. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun og tími lifunar án versunar samkvæmt

röntgengreiningu (rPFS). Auk þessara aðalendapunkta var ávinningur metinn með því að mæla tíma þar til notkun óþiáta vegna krabbameinsverkja hófst, tíma þar til byrjað var á krabbameinslyfjameðferð, tíma þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um  $\geq 1$  stig og tíma að PSA hækkun byggð á viðmiðum PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Meðferð með rannsóknarlyfi var hætt þegar klínísk versnun var ótvíræð. Einnig gat meðferð verið hætt samkvæmt ákvörðun rannsakanda þegar versnun var staðfest með röntgengreiningu.

Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS) var metin með raðmyndgreiningum (sequential imaging studies), samkvæmt PCWG2 skilmerki (fyrir sár í beinum) og breytt RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) skilmerki (fyrir sár í mjúkvæfjum). Við greiningu á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var notast við miðlægan úrlestur (centrally-reviewed) á versnun samkvæmt röntgengreiningu.

Í áformaðri greiningu á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu voru 401 tilvik, 150 (28%) sjúklingar fengu meðferð með abirateron acetati og 251 (46%) sjúklingur sem fékk lyfleysu var með vísbendingar um versnun samkvæmt röntgengreiningu eða hafði látist. Marktækur munur á meðferðarhópunum kom í ljós á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (sjá töflu 4 og mynd 3).

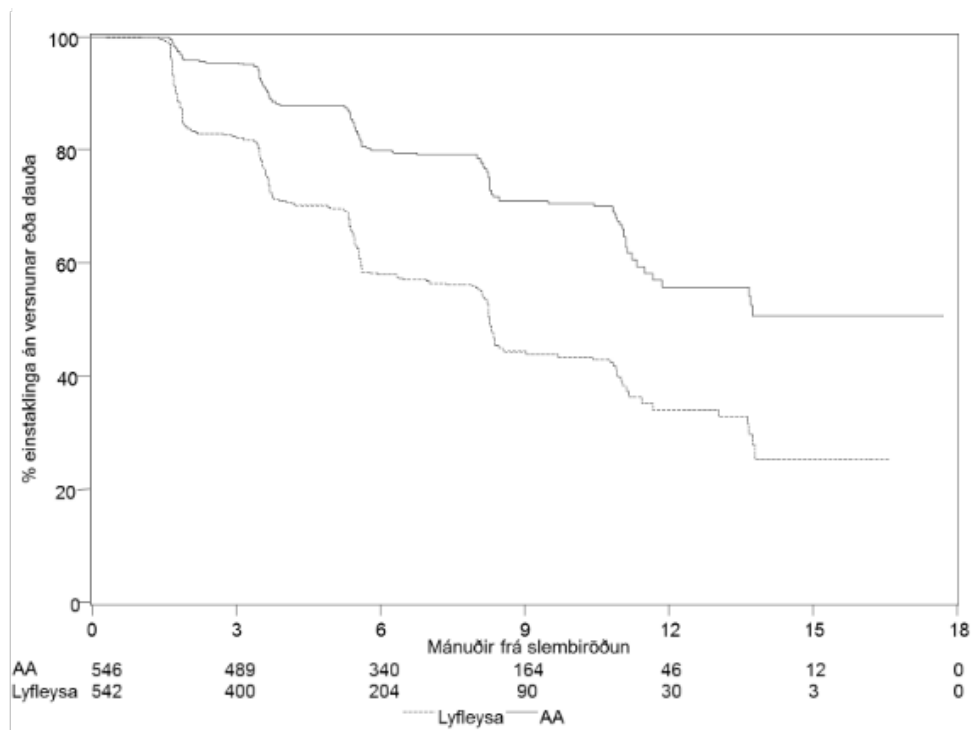
**Tafla 4: Rannsókn 302: Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron acetati eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna**

	Abirateron acetat (N = 546)	Lyfleysa (N=542)
<b>Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)</b>		
Versnun eða dauðsfall	150 (28%)	251 (46%)
Miðgildi rPFS í mánuðum (95% CI)	Ekki náð (11,66; ekki metið)	8,3 (8,12; 8,54)
p gildi*	< 0,0001	
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

\* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

\*\* Áhættuhlutfall <1 abirateron acetati í hag

**Mynd 3: Kaplan Meier línurit fyrir lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron acetati eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnámeistna**



AA= abirateron acetat

Hins vegar var gögnum frá einstaklingum enn safnað þar til eftir dagsetningu annarrar milligreiningar heildarlifunar. Mat rannsakanda á lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu var gert með eftirfylgni næmnigreiningar eins og fram kemur í töflu 5 og mynd 4.

Versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsföll komu fram hjá 607 einstaklingum: 271 (50%) í abirateron acetat hópnum og 336 (62%) í lyfleysuhópnum. Meðferð með abirateron acetati dró úr hættu á versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsföllum um 47% samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). Miðgildi lifunar án versunar samkvæmt röntgengreiningu var 16,5 mánuðir í abirateron acetat hópnum og 8,3 mánuðir í lyfleysuhópnum.

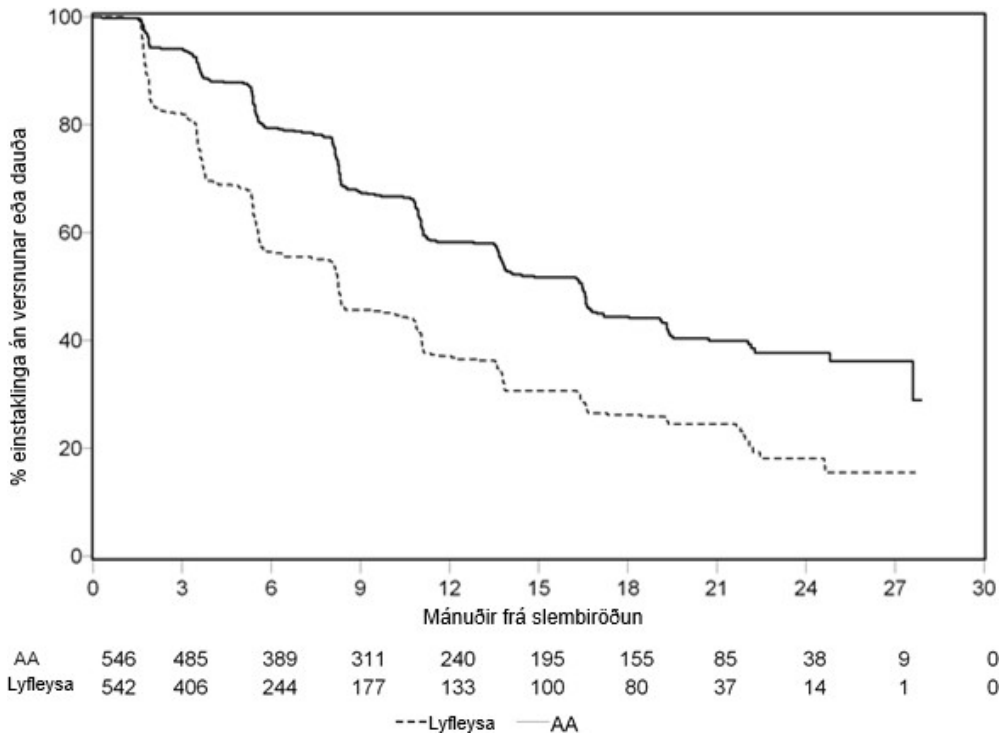
**Tafla 5: Rannsókn 302: Lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron acetati eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna (við aðramilligreiningu á heildarlifun – samkvæmt rannsakanda)**

	abirateron acetat (N=546)	Lyfleysa (N=542)
<b>Lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)</b>		
Versnun eða dauðsfall	271 (50%)	336 (62%)
Miðgildi rPFS í mánuðum	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p gildi*	< 0,0001	
Áhættuhlutfall**(95% CI)	0,530(0,451; 0,623)	

\* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

\*\* Áhættuhlutfall < 1 abirateron acetati í hag

**Mynd 4: Kaplan Meier línurit yfir lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron acetati eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna (við aðra milligreiningu á heildarlifun – samkvæmt rannsakanda)**



AA = abiraterone acetate

Fyrirfram ákveðin milligreining á heildarlifun var gerð eftir 333 dauðsföll. Rannsóknin var óblinduð og byggð á því hversu mikill klínískur ávinningur kom fram og sjúklingum í lyfleysuhópnum var boðin meðferð með abirateron acetati. Heildarlifun var lengri eftir abirateron acetat en eftir lyfleysu með 25% minni líkum á dauðsföllum (áhættuhlutfall = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934], p = 0,0097) en heildarlifun hafði ekki náð viðmiðunarmarki og niðurstöður milligreiningar náðu ekki fyrir fram skilgreindum stöðvunarmörkum m.t.t. tölfræðilegs marktækis (sjá töflu 6). Áfram var fylgst með lifun eftir milligreininguna.

Fyrirfram ákveðin lokagreining á heildarlifun var gerð eftir 741 dauðsfall (miðgildi tíma í eftirfylgni var 49 mánuðir). Sextíu og fimm prósent (354 af 546) sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með abirateron acetati höfðu látist, samanborið við 71% (387 af 542) sjúklinga sem höfðu fengið lyfleysu. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan ávinning í heildarlifun hjá hópnum sem fékk abirateron acetat sem var 19,4% minnkun á hættu á dauða (áhættuhlutfall = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) og aukning á miðgildi heildarlifunar um 4,4 mánuðir (abirateron acetat 34,7 mánuðir, lyfleysa 30,3 mánuðir) (sjá töflu 6 og mynd 5). Sýnt var fram á þessa aukningu þótt 44% sjúklinganna í lyfleysuhópnum fengu abirateron acetat í kjölfarið sem meðferð.

**Tafla 6: Rannsókn 302: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron acetati eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna**

	Abirateron acetat (N = 546)	Lyfleysa (N = 542)
Milligreining á lifun		

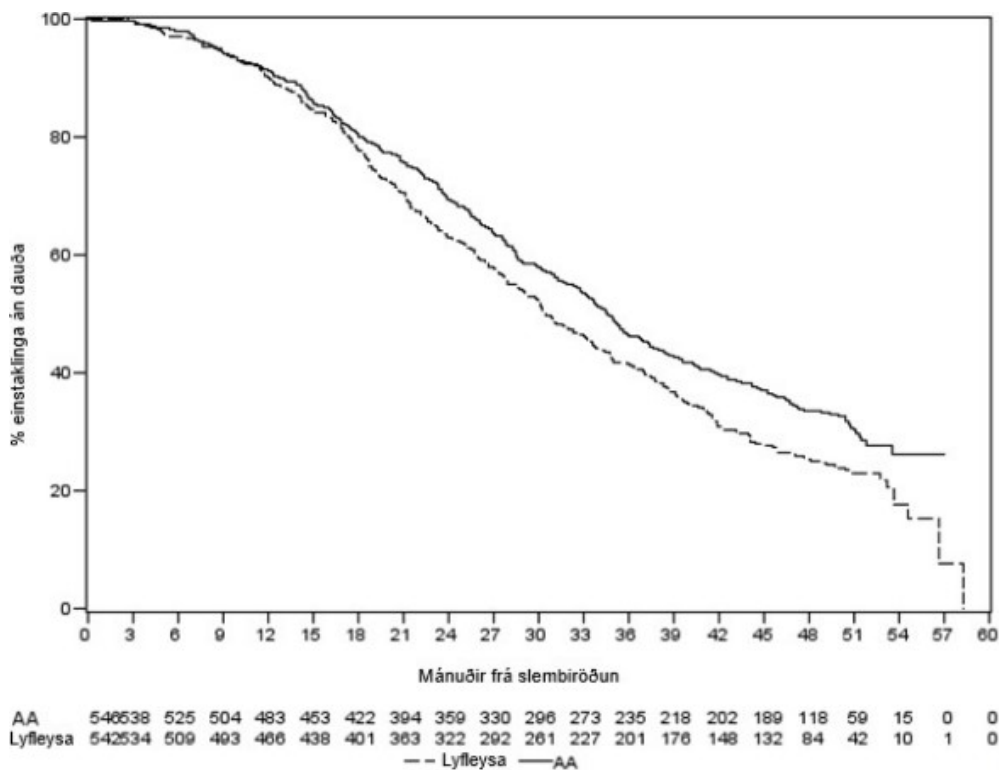


Dauðsföll (%)	147 (27%)	186 (34%)
Miðgildi lifunar (mánuðir)	Ekki náð	27,2
(95% CI)	(ekki metið; ekki metið)	(25,95; ekki metið)
p gildi*		0,0097
Áhættuhlutfall** (95% CI)		0,752 (0,606; 0,934)
<b>Lokagreining á lifun</b>		
Dauðsföll (%)	354 (65%)	387 (71%)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p gildi*		0,0033
Áhættuhlutfall** (95% CI)		0,806 (0,697; 0,931)

\* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

\*\* Áhættuhlutfall <1 abirateron acetati í hag

**Mynd 5: Kaplan Meier línurit yfir lifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron acetati eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna, lokagreining**



AA= abirateron acetat

Til viðbótar við þá auknu heildarlifun sem fram kom og lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu, var sýnt fram á ávinning af abirateron acetati í samanburði við lyfleysu varðandi alla aðra endapunkta sbr. eftirfarandi:

Tímabil fram að PSA hækkun byggð á PCWG2 viðmiði: Miðgildi tímabils fram að PSA hækkun var 11,1 mánuður hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat og 5,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,488; 95% CI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Tímabil fram að PSA hækkun var u.þ.b. tvöfalt lengra eftir abirateron acetat meðferð (áhættuhlutfall = 0,488). Hlutfall einstaklinga með staðfesta PSA svörum var herra í abirateron hópnum en í lyfleysuhópnum (62% samanborið við 24%;  $p < 0,0001$ ). Hjá einstaklingum með mælanlegan sjúkdóm í mjúkvefjum fengu marktækt fleiri fullkomna æxlissvörun og æxlissvörun að hluta til eftir abirateron acetat meðferð.

Tímabil fram að notkun ópiata vegna verkja af völdum krabbameins: Miðgildi tímabils fram að notkun ópiata vegna verkja af völdum krabbameins í blöðruhálskirtli þegar lokagreining fór fram var 33,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat og var 23,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Tímabil þar til byrjað var á krabbameinslyfjameðferð: Miðgildi tímabils fram að krabbameinslyfjameðferð var 25,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat og 16,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Tímabil þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um  $\geq 1$  stig: Miðgildi tímabils þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um  $\geq 1$  stig var 12,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat og 10,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,821; 95% CI: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ).

Eftirfarandi rannsóknarendapunktur sýndu tölfræðilega marktæka kosti abirateron acetat meðferðar:

Hlutlæg svörun: Hlutlæg svörun var skilgreind sem hlutfall einstaklinga með mælanlegan sjúkdóm og sem fengu fullkomna svörun eða hlutasvörun samkvæmt RECIST viðmiðum (stærð eitils við upphaf rannsóknarinnar varð að vera  $\geq 2$  cm til þess að geta talist markeittill). Hlutfall einstaklinga með mælanlegan sjúkdóm í upphafi og sem fengu hlutlæga svörun var 36% í abirateron acetat hópnum og 16% í lyfleysuhópnum ( $p < 0,0001$ ).

Verkur: Meðferð með abirateron acetati dró marktækt úr líkum á versnun meðalslæmra verkja um 18% samanborið við lyfleysu ( $p = 0,0490$ ). Miðgildi tímabils fram að versnun var 26,7 mánuðir í abirateron hópnum og 18,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Tímabil fram að versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig): Meðferð með abirateron acetati dró úr líkum á versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig) um 22% samanborið við lyfleysu ( $p = 0,0028$ ). Miðgildi tímabils fram að versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig) var 12,7 mánuðir í abirateron hópnum og 8,3 mánuðir í lyfleysuhópnum.

#### *Rannsókn 301 (sjúklingar sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður)*

Í rannsókn 301 voru sjúklingar sem höfðu áður fengið docetaxel. Ekki var skilyrði að sjúkdómurinn hefði versnað hjá sjúklingunum meðan þeir voru á docetaxeli, vegna þess að eiturverkun af völdum þessarar krabbameinslyfjameðferðar gæti hafa leitt til þess að meðferð var hætt. Sjúklingar voru hafðir áfram á rannsóknarmeðferðinni þar til PSA hækkaði (staðfest 25% hækkun frá upphafsgildi/lægsta gildi sjúklings) ásamt sjúkdómsframgangi byggðum á niðurstöðum myndgreiningarrannsókna skilgreindum í rannsóknaráætluninni og auknum einkennum eða klínískum sjúkdómsframgangi. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með ketoconazoli við krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá rannsókninni. Aðalendapunktur verkunar var heildarlífur.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina var 69 ár (á bilinu 39-95 ár). Fjöldi sjúklinga, sem var meðhöndlaður með abirateron acetati, var eftir kynþætti: hvítir 737 (93,2%), svartir 28 (3,5%), asískir 11 (1,4%) og aðrir kynþættir 14 (1,8%). Ellefu prósent sjúklinganna sem teknir voru inn í rannsóknina höfðu ECOG (eastern cooperative oncology group performance score) gildi fyrir frammistöðu sem var 2; hjá 70% var um sjúkdómsframgang staðfestan með myndgreiningarrannsókn að ræða, með eða án PSA hækkunar; 70% höfðu fengið eina fyrri krabbameinslyfjameðferð og 30% höfðu fengið tvær. Meinvörp í lifur voru til staðar hjá 11% sjúklinga sem fengu meðferð með abirateron acetati.

Fyrir fram ákveðin greining var gerð var eftir 552 dauðsföll og þá höfðu 42% (333 af 797) sjúklinga sem fengu meðferð með abirateron acetati látist, samanborið við 55% (219 af 398) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tölfræðilega marktæk hækkun á miðgildi heildarlífunar varð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati (sjá töflu 7).

**Tafla 7: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron acetati eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undirbrotnám eistna**

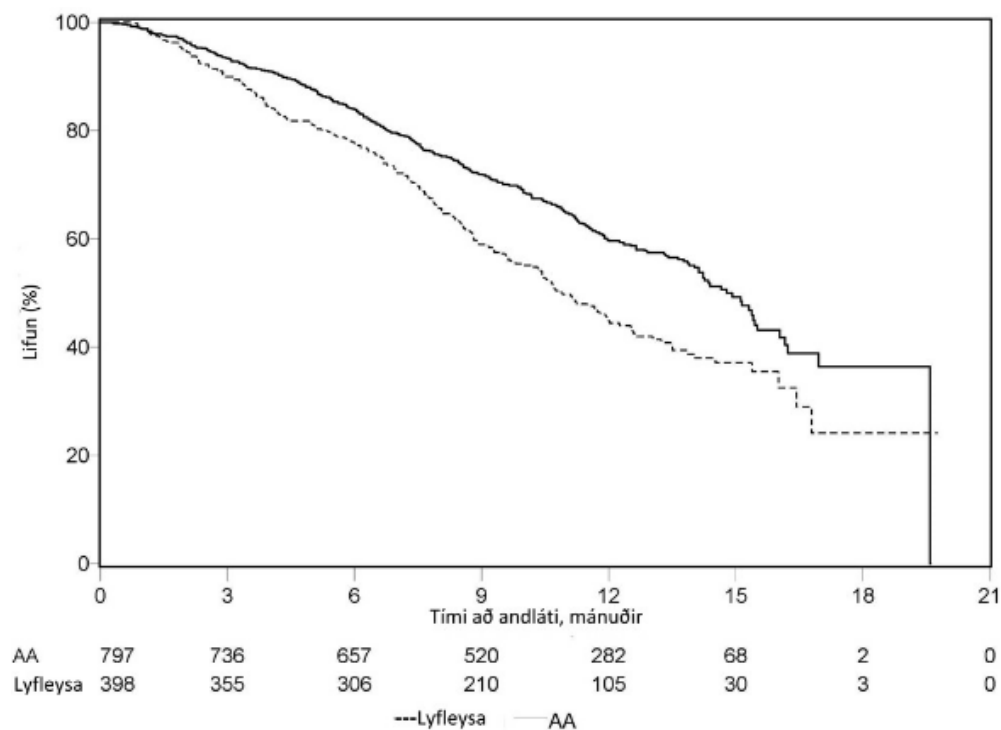
	<b>Abirateron acetat (N=797)</b>	<b>Lyfleysa (N=398)</b>
<b>Fyrsta greining á lifun</b>		
Dauðsföll (%)	333 (42%)	219 (55%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p gildi <sup>a</sup> Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>b</sup>	< 0,0001 0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Uppfærð greining á lifun</b>		
Dauðsföll (%)	501 (63%)	274 (69%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0-1 eða 2), verkjamati (engir verkir eða verkir til staðar), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða (1 eða 2), og tegund sjúkdómsframgangs (PSA eingöngu eða greining samkvæmt myndgreiningu).

<sup>b</sup> Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er abirateron acetati í hag.

Á öllum tímupunktum þegar mat fór fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar, var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með abirateron acetat á lífi, samanborið við hlutfall sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá mynd 6).

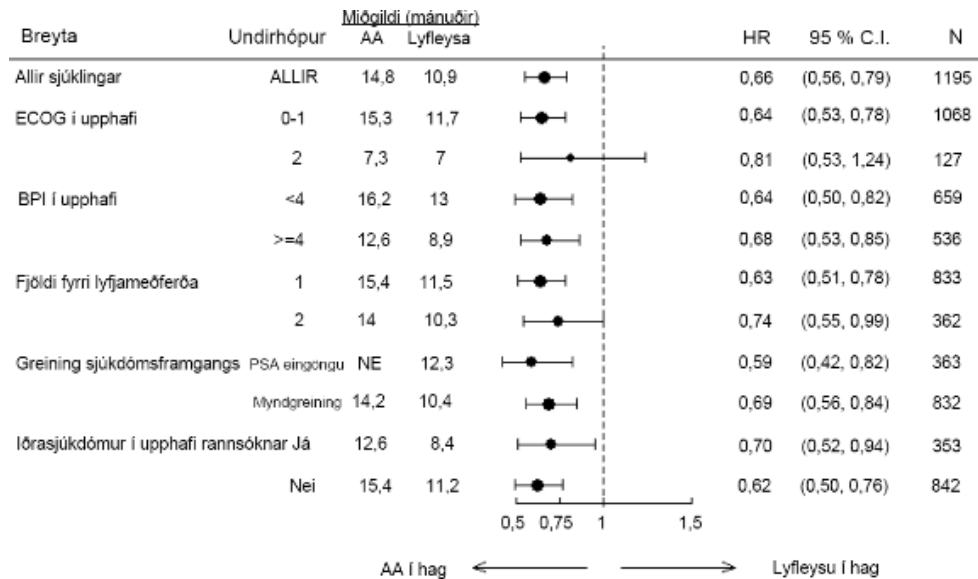
**Mynd 6: Kaplan Meier línurit yfir lifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort abirateron acetati eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna**



AA= abirateron acetat

Greining á lifun í undirhópum sýndi samsvarandi árangur með tilliti til lifunar, af meðferð með abirateron acetati (sjá mynd 7).

**Mynd 7: Heildarlifun flokkuð eftir undirhópum: áhættuhlutfall og 95% öryggismörk**



AA=abirateron acetat; BPI=verkjaskrá, styttri útgáfa (Brief Pain Inventory); C.I.=öryggismörk (confidence interval); ECOG = gildi á frammistöðumati (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = áhættuhlutfall (hazard ratio); NE =ekki hægt að meta (not evaluable)

Til viðbótar við þá auknu heildarlifun sem fram kom, voru niðurstöður varðandi aðra endapunkta abirateron acetati í hag og var um tölfræðilega marktækan mun að ræða eftir leiðréttingu fyrir endurteknum prófunum, sjá eftirfarandi:

Sjúklingar sem fengu abirateron acetat höfðu í heild marktækt hærri PSA svörun (skilgreind sem  $\geq 50\%$  lækkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 38% samanborið við 10%,  $p < 0,0001$ .

Miðgildi tímalengdar fram að sjúkdómsframsangi samkvæmt PSA var 10,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati og 6,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (HR = 0,580; 95% CI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Miðgildi tímalengdar lifunar án sjúkdómsframsgangs samkvæmt myndgreiningarrannsóknum var 5,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat og 3,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Verkir

Hlutfall sjúklinga sem fékk verkjastillingu var tölfræðilega marktækt hærri í hópnum sem fékk abirateron en í hópnum sem fékk lyfleysu (44% samanborið við 27%,  $p = 0,0002$ ). Skilgreining á því að sjúklingur fengi verkjastillingu var að orðið hefði að minnsta kosti 30% minnkun á verkjum frá upphaflegu gildi fyrir BPI-SF gildi fyrir sárasta verk á síðastliðnum 24 klukkustundum án hækkunar á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð með fjögurra vikna millibili. Aðeins sjúklingar sem höfðu verkjagildi sem var  $\geq 4$  í upphafi og að minnsta kosti eitt verkjagildi eftir það voru metnir (N = 512) með tilliti til verkjastillingar.

Hlutfall sjúklinga sem fengu aukna verki var lægra í hópi þeirra sem fengu meðferð með abirateron acetati en í hópi þeirra sem fengu lyfleysu eftir 6 mánuði (22% samanborið við 28%), 12 mánuði (30% samanborið við 38%) og 18 mánuði (35% samanborið við 46%). Auknir verkir voru skilgreindir sem

að minnsta kosti 30% aukning frá upphaflegu BPI-SF gildi fyrir sárasta verk á síðastliðnum 24 klukkustundum án lækkunar á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð, eða  $\geq$  30% aukning á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð. Tíminn fram að auknum verkjum við 25% mörkin 7,4 mánuðir í hópnum sem fékk abirateron, samanborið við 4,7 mánuði í lyfleysuhópnum.

#### Áhrif á bein

Hlutfall sjúklinga sem urðu fyrir áhrifum á bein var lægra í hópi þeirra sem fengu meðferð með abirateron en hópi þeirra sem fengu lyfleysu eftir 6 mánuði (18% samanborið við 28%), 12 mánuði (30% samanborið við 40%) og 18 mánuði (35% samanborið við 40%). Tími fram að fyrstu beinbreytingu við 25% mörkin í abirateron hópnum var tvisvar sinnum sá tími sem leið í samanburðarhópnum, 9,9 mánuðir samanborið við 4,9 mánuði. Beinbreyting var skilgreind sem beinbrot vegna æxlis, þrýstingur á mænu, líknandi geislun á bein eða skurðaðgerð á beini.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur abirateron acetat hjá öllum undirhópum barna við langt gengnu blöðruhálskirtilskrabbameini. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum.

### **5.2 Lyfjahvörf**

Eftir gjöf abirateron acetats hafa lyfjahvörf abiraterons og abirateron acetats verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum og einstaklingum án krabbameins með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Abirateron acetat umbrotnar hratt *in vivo* í abirateron sem er hemill á myndun andrógens (sjá kafla 5.1).

#### Frásög

Eftir inntöku abirateron acetats á fastandi maga tekur um það bil 2 klukkustundir að ná hámarksþéttni abiraterons í plasma.

Gjöf abirateron acetats með mat, samanborið við á fastandi maga, leiðir til allt að 10-faldrar [AUC] og allt að 17-faldrar [ $C_{max}$ ] aukningar á meðalútsetningu fyrir abirateroni, en það er háð fituinnihaldi máltíðarinnar. Með tilliti til eðlilegs breytileika innihalds og samsetningar máltíða, getur það leitt til mjög breytilegrar útsetningar fyrir lyfinu að taka abirateron acetat með máltíðum.

Af þessari ástæðu má ekki taka Abiraterone Krka með mat. Abiraterone Krka töflur verður að taka sem stakan skammt einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Abiraterone Krka verður að taka að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir mat og ekki má neyta fæðu í að minnsta kosti eina klukkustund eftir að Abiraterone Krka er tekið. Töflurnar verður að gleypa heilar með vatni (sjá kafla 4.2).

#### Dreifing

Próteinbinding  $^{14}\text{C}$ -abiraterons í plasma hjá mönnum er 99,8%. Sýnilegt dreifingarrúmmál er um það bil 5.630 lítrar, sem bendir til þess að dreifing abiraterons í vefi sé umfangsmikil.

#### Umbrot

Eftir inntöku  $^{14}\text{C}$ -abirateron acetats í hylkjum, verður vatnsrof á abirateron acetati yfir í abirateron, sem síðan umbrotnar með sulfun, hýdroxýleringu og oxun, aðallega í lifur. Meirihluti geislavirkinnar í blóði (um það bil 92%) er á formi umbrotsefna abiraterons. Af 15 greinanlegum umbrotsefnum, eiga 2 aðalumbrotsefni, abirateronsulfat og N-oxíðabirateronsulfat, um það bil 43% af heildar geislavirkninni, hvort fyrir sig.

#### Brotthvarf

Meðalhelmingunartími abiraterons í plasma er um það bil 15 klukkustundir samkvæmt upplýsingum um heilbrigða einstaklinga. Eftir inntöku 1.000 mg af  $^{14}\text{C}$ -abirateron acetati, endurheimtast 88% af geislavirkninni í saur og um það bil 5% í þvagi. Aðalefnasamböndin sem koma fram í saur eru óbreytt abirateron acetat og abirateron (um það bil 55% og 22% af gefnum skammti, hvort fyrir sig).

### Skert nýrnastarfsemi

Samanburður var gerður á lyfjahvörfum abirateron acetats hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru á reglulegri blóðskilun og þöruðum einstaklingum í samanburðarhópi með eðlilega nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir abirateroni eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku jókst ekki hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru á blóðskilun. Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og verulega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá slíkum sjúklingum.

### Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf abirateron acetats voru skoðuð hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh flokk A) eða miðlungsmikið (Child-Pugh flokk B) skerta lifrarstarfsemi fyrir meðferð og hjá heilbrigðum einstaklingum í samanburðarhópi. Um það bil 11% aukning varð á útsetningu fyrir abirateroni eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um það bil 260% hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Meðalhelmingunartími abiraterons lengist í um það bil 18 klukkustundir hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og í um það bil 19 klukkustundir hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahvörf abirateron voru skoðuð í annari rannókn á einstaklingum sem voru fyrir með verulega (n=8) skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C) og samanburðarhópi 8 heilbrigðra einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. AUC fyrir abirateron jókst um u.þ.b. 600% og hlutfall óbundins lyfs jókst um 80% í einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum sem hafa vægt skerta lifrarstarfsemi fyrir meðferð. Meta skal vandlega notkun abirateron acetats hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að veða þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki skal nota abirateron acetat hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Hjá sjúklingum sem fá eiturverkanir á lifur meðan á meðferð stendur getur þurft að gera hlé á meðferð og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4.).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í öllum dýraránsóknum á eiturverkunum dró marktækt úr þéttni testósteróns í blóði. Afleiðingin varð minni þyngd líffæra, form- og/eða vefjameinafræðilegar breytingar á æxlunarfærum, nýrnahettum, heiladringli og mjólkurkirtlum. Breytingarnar gengu alveg eða að hluta til baka. Breytingar á æxlunarfærum og andrógennæmum líffærum eru í samræmi við lyfjafræði abiraterons. Allar hormónabreytingar sem tengjast meðferðinni gengu til baka eða voru á undanhaldi eftir 4 vikna batatímabil.

Í rannsóknum á frjósemi hjá karl- og kvenrottum kom fram að abirateron acetat dró úr frjósemi, sem gekk fullkomlega til baka 4 til 16 vikum eftir að gjöf abirateron acetats var hætt.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska hjá rottum kom fram að abirateron acetat hafði áhrif á meðgöngu, dró m.a. úr fósturþyngd og lifun. Áhrif á ytri kynfæri komu í ljós þótt abirateron acetat væri ekki vansköpunarvaldandi.

Allar niðurstöður úr þessum rannsóknum á eituráhrif á frjósemi og þroska hjá rottum tengjast lyfjafræðilegum áhrifum abiraterons.

Að undanskildum þeim breytingum á æxlunarfærum sem fram koma í öllum dýraránsóknum á eiturverkunum, benda forklínískar upplýsingar ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta,

eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi samkvæmt 6 mánaða rannsókn á erfðabreyttum (Tg.rasH2) músum. Í 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun í rottum, jók abirateron acetat nýgengi millifrumukrabbameins í eistum. Þessar niðurstöður eru taldar tengjast lyfjafræðilegri virkni abiraterons og eru sértækar fyrir rottur. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi í kvenrottum.

#### Mat á áhættu fyrir lífríkið

Virka innihaldsefnið abirateron hefur í för með sér áhættu fyrir vatnsumhverfi, einkum fiska.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni:

Laktósaeynhýdrat  
Hýprómellósi (E464)  
Natríumlárlílsúlfat  
Natríumkroskarmellósa (E468)  
Kísilrunninn örkristallaður sellulósi  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat (E470b)

#### Filmuhúð:

Makrógól  
Pólý(vínýlalkóhól)  
Talkúm (E553b)  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnóxíð (E172)  
Svart járnóxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkning (PVC/PE/PVDC//pappír/ál): 56, 60 filmuhúðaðar töflur, í öskju.  
Dagatals-þynnupakkning (PVC/PE/PVDC//pappír/ál), 56 filmuhúðaðar töflur, í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Vegna verkunarháttar síns getur þetta lyf valdið skaðlegum áhrifum á fóstur, því mega konur sem eru eða gætu verið þunguðar ekki meðhöndla það án hlífðarbúnaðar, t.d. hanska.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Þetta lyf getur haft í för með

sér áhættu fyrir vatnsumhverfi (sjá kafla 5.3).

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

56 filmuhúðaðar töflur: EU/1/21/1553/001

60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/21/1553/002

56 filmuhúðaðar töflur (dagatals-pynnupakkning): EU/1/21/1553/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. júní 2021

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

TAD Pharma GmbH,  
Heinz-Lohmann-Straße 5,  
27472 Cuxhaven,  
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## A. ÁLETRANIR

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

### 1. HEITI LYFS

Abiraterone Krka 500 mg filmhúðaðar töflur

abirateron acetat

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 500 mg abirateron acetat.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmhúðuð tafla

56 filmhúðaðar töflur

60 filmhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Taktu Abiraterone Krka að minnsta kosti tveimur klst. eftir mat og ekki má neyta fæðu í að minnsta kosti eina klst. eftir að þú tekur Abiraterone Krka.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Konur sem eru eða gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla Abiraterone Krka án hanska.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1553/001 56 filmuhúðaðar töflur

EU/1/21/1553/002 60 filmuhúðaðar töflur

EU/1/21/1553/003 56 filmuhúðaðar töflur (dagatals-þynnupakkning)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Abiraterone Krka 500 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Abiraterone Krka 500 mg **filmhúðaðar** töflur

abirateron acetat

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

KRKA

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

*Dagatalspakning*

Má

Þri

Mi

Fi

Fö

Lau

Su

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Abiraterone Krka 500 mg filmuhúðaðar töflur abirateron acetat

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Abiraterone Krka og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Abiraterone Krka
3. Hvernig nota á Abiraterone Krka
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Abiraterone Krka
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Abiraterone Krka og við hverju það er notað

Abiraterone Krka inniheldur lyf sem nefnist abirateron acetat. Það er notað til meðferðar við blöðruhálskirtils-krabbameini hjá fullorðnum karlmönnum sem hefur dreift sér víðar um líkamann. Abiraterone Krka kemur í veg fyrir myndun testósteróns í líkamanum og getur þannig dregið úr vaxtarhraða krabbameins í blöðruhálskirtli.

Þegar Abiraterone Krka er ávísað á fyrstu stigum sjúkdómsins, þegar hann svarar enn hormónameðferð, er það notað ásamt meðferð sem dregur úr testósteróni (andrógenbælandi meðferð).

Þegar þú færð þetta lyf mun lækinn einnig ávísa öðru lyfi, prednisóni eða prednisólóni. Það er til þess að minnka líkurnar á háum blóðþrýstingi, vökvæðun (þjúg) og lækun á blóðþéttni kalíums.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Abiraterone Krka

**Ekki má nota Abiraterone Krka**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir abirateron acetati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona, sérstaklega ef þú ert þunguð. Abiraterone Krka er eingöngu ætlað karlkyns sjúklingum.
- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi.
- ásamt radíum-223 ((Ra-223) sem er notað við blöðruhálskirtilskrabbameini).

Ekki nota lyfið ef eitthvað af framangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur lyfið.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þér hefur verið sagt að þú hafir háan blóðþrýsting, hjartabilun eða blóðkalíumlækkun (blóðkalíumlækkun getur aukið hættu á hjartsláttartruflunum).
- ef þú hefur haft aðra hjarta- eða æðasjúkdóma.

- ef þú ert með óreglulegan eða hraðan hjartslátt.
- ef þú ert mæðin(n).
- ef þú hefur þyngst hratt.
- ef þú ert með bjúg á fótum, ökklum eða fótleggjum.
- ef þú hefur áður notað lyf sem kallast ketoconazol við krabbameini í blöðruhálskirtli.
- um nauðsyn þess að nota lyfið með prednisóni eða prednisólóni.
- um hugsanleg áhrif á bein.
- ef blóðsykur er hækkaður.

Láttu lækinn vita ef þér hefur verið sagt að þú hafir sjúkdóma í hjarta eða æðum, þar með talið hjartsláttartruflanir, eða ef þú notar lyf við þessum kvillum.

Láttu lækinn vita ef húðin eða augun hafa gulnað, þvagið dökknad eða ef þú hefur verulega ógleði eða uppköst þar sem þetta geta verið einkenni lifrarkvilla. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur bilun á lifrarstarfsemi (kallað bráð lifrabilun) komið fram og verið banvæn.

Fækkun rauðra blóðkorna, skert kynhvöt, vöðvamáttleysi og/eða vöðvaverkir geta komið fram.

Ekki má gefa Abiraterone Krka ásamt radíum-223 vegna hugsanlega aukinnar hættu á beinbrotum eða dauðsfalli.

Ef áformað er að gefa þér radíum-223 eftir meðferð með Abiraterone Krka og prednisóni/prednisólóni verður þú að bíða í 5 daga áður en meðferð með radíum-223 er hafin.

Ef þú ert ekki viss um hvort framangreind atriði eiga við um þig, leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

#### **Blóðrannsóknir**

Abiraterone Krka getur haft áhrif á lifrina án þess að þú fái nokkur einkenni. Þegar þú ert á meðferð með þessu lyfi mun lækinn taka blóðsýni reglulega til rannsókna á því hvort lyfið hafi áhrif á lifrina.

#### **Börn og unglingar**

Lyfið er ekki ætlað til nota hjá börnum og unglungum. Farðu tafarlaust á sjúkrahús ef barn eða unglungur tekur Abiraterone Krka inn fyrir slysi og hafðu fylgiseðilinn meðferðis til að sýna lækni á bráðamóttöku.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða Abiraterone Krka**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er mikilvægt því Abiraterone Krka getur aukið áhrif annarra lyfja þar með talið hjartalýfja, róandi lyfja, nokkurra sykursýkislyfja, náttúrulyfja (t.d. jóhannesarjurtar) og annarra lyfja. Lækinn gæti viljað breyta skömmtum þessara lyfja. Sum lyf geta einnig aukið eða minnkað áhrif Abiraterone Krka. Þetta getur valdið aukaverkunum eða því að Abiraterone Krka verki ekki sem skyldi.

Andrógenbælandi meðferð getur aukið hættu á hjartsláttartruflunum. Láttu lækinn vita ef þú notar lyf

- við hjartsláttartruflunum (t.d. quinidin, procainamid, amiodaron og sotalol);
- sem vitað er að auka hættu á hjartsláttartruflunum [t.d. metadon (notað við verkjum og sem hluti af afeitrun við lyfjafíkn), moxifloxacin (sýklalyf), geðrofslyf (notuð við alvarlegum geðsjúkdómum)].

Láttu lækinn vita ef þú notar eitthvert lyfjanna sem talin eru upp hér að framan.

#### **Notkun Abiraterone Krka með mat**

- Lyfið má ekki taka með mat (sjá kafla 3, „Taka þessa lyfs“).

- Það getur valdið aukaverkunum ef Abiraterone Krka er tekið með mat.

#### **Meðganga og brjóstagjöf**

**Abiraterone Krka er ekki til notkunar fyrir konur.**

- **Þetta lyf getur valdið ófæddu barni skaða ef þungaðar konur taka það.**
- **Konur sem eru þungaðar eða gætu verið þungaðar eiga að nota hanska ef þær þurfa að snerta eða meðhöndla Abiraterone Krka.**
- **Notaðu smokk og aðra örugga getnaðarvörn, ef þú stundar kynlíf með konu sem getur orðið þunguð.**
- **Notaðu smokk til þess að vernda ófædda barnið, ef þú stundar kynlíf með þungaðri konu.**

#### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að þetta lyf hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **Abiraterone Krka inniheldur laktósa (mjólkursykur) og natríum**

Lyfið inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef lækurinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir sumum tegundum sykurs skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hverjum skammti sem samanstendur af tveimur töflum, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Abiraterone Krka**

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leitaupplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Hve mikið á að taka af lyfinu**

Ráðlagður skammtur er 1.000 mg (tvær töflur) einu sinni á sólarhring.

#### **Taka þessa lyfs**

- Taktu lyfið inn um munn.
- **Taktu Abiraterone Krka ekki með mat.** Ef Abiraterone Krka er tekið með mat getur líkaminn frásogað meira af lyfinu en þörf er á og það getur valdið aukaverkunum.
- Taktu Abiraterone Krka töflur sem stakan skammt einu sinni á sólarhring á fastandi maga. Abiraterone Krka verður að taka að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir mat og ekki má neyta fæðu í að minnsta kosti eina klukkustund eftir að Abiraterone Krka er tekið (sjá kafla 2, „Notkun Abiraterone Krka með mat“).
- Kyngdu töflunum heilum með vatni.
- Brjóttu ekki töflurnar.
- Abiraterone Krka er tekið ásamt lyfi sem nefnist prednisón eða prednisólón. Taktu prednisón eða prednisólón nákvæmlega eins og lækurinn hefur sagt þér að gera.
- Taka verður prednisón eða prednisólón á hverjum degi á meðan Abiraterone Krka er tekið.
- Breyta gæti þurft skammtinum af prednisóni eða prednisólóni ef um bráðan sjúkdóm eða slys er að ræða. Lækurinn segir þér hvort þú þarft að breyta skammtinum af prednisóni eða prednisólóni sem þú tekur. Ekki má hætta töku prednisón eða prednisólón, nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Lækurinn gæti einnig ávísað öðrum lyfjum á meðan þú ert á meðferð með Abiraterone Krka og prednisóni eða prednisólóni.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður skaltu hafa samband við lækinn eða fara á sjúkrahús án tafar.

#### **Ef gleymist að taka Abiraterone Krka**

- Ef þú gleymir að taka Abiraterone Krka eða prednisón eða prednisólón, áttu að taka venjulegan

- skammt daginn eftir.
- Ef þú gleymir að taka Abiraterone Krka eða prednisón eða prednisólón í meira en einn dag, áttu að hafa samband við lækinn án tafar.

#### **Ef hætt er að nota Abiraterone Krka**

Ekki hætta að nota Abiraterone Krka eða prednisón eða prednisólón nema lækinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Hættu að nota Abiraterone Krka og hafðu samband við lækni samstundis ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi:**

- vöðvamáttleysi, vöðvakippum eða þungum hjartslætti (hjartsláttarónotum). Þetta geta verið einkenni um blóðkalíumlækkun.

#### **Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þjúgur á fótum eða fótleggjum,
- blóðkalíumlækkun,
- hækkuð gildi á niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi,
- háir blóðþrýstingur,
- þvagfærasýking,
- niðurgangur.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- of mikil fita í blóðinu,
- brjóstverkur,
- óreglulegur hjartsláttur (gáttatif),
- hjartabilun,
- hraður hjartsláttur,
- alvarlegar sýkingar sem kallast sýklasótt,
- beinbrot,
- meltingartruflanir,
- blóð í þvagi,
- útbrot.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- truflanir á starfsemi nýrnahettna (tengt vandamálum varðandi salt og vatn),
- óeðlilegur hjartsláttur (hjartsláttartruflun),
- vöðvamáttleysi og/eða vöðvaverkir.

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- erting í lungum (einnig kallað ofnæmislungnablöðrubólga (allergic alveolitis)),
- bilun á lifrarstarfsemi (einnig kallað bráð lifrabilun).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Hjartaáfall, breytingar á hjartalínuriti (QT lenging) og alvarleg ofnæmisviðbrögð með kyngingar- eða öndunarörðugleikum, bólgnu andliti, vörum, tungu eða hálsi eða útbrot með kláða.

Beintap getur komið fyrir hjá karlmönnum sem eru á meðferð við blöðruhálskirtilskrabbameini.

Notkun Abiraterone Krka ásamt prednisóni eða prednisólóni getur aukið beintap.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Abiraterone Krka

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Abiraterone Krka inniheldur

- Virka innihaldsefnið er abirateron acetat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af abirateron acetati.
- Önnur innihaldsefni eru:  
Töflukjarni: laktósaehýdrat, hýprómellósi (E464), natríumlárisúlfat, natríumkroskarmellósi (E468), kísilrunninn örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (E470b).  
Filmuhúð: makrógól, pólý(vínýlalkóhól), talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).  
Sjá kafla 2 „Abiraterone Krka inniheldur laktósa (mjólkursykur) og natríum“.

### Lýsing á útliti Abiraterone Krka og pakkningastærðir

Gráflublúlar til fjólublúar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, stærð u.þ.b. 20 mm að lengd og 10 mm að breidd.

Abiraterone Krka er fáanlegt í öskju sem inniheldur:

- 56 eða 60 filmuhúðaðar töflur í þynnupakkningu,
- 56 filmuhúðaðar töflur í dagatals-þynnupakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**  
KRKA Belgium, SA.

**Lietuva**  
UAB KRKA Lietuva

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**България**

KRKA България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

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

**Deutschland**

123 Acurae Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 590910

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

BIANE E A.E.  
Τηλ: + 30 210 8009111 - 120

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Krka Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 353 1 413 3710

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.