

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BIXODALAN 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg abirateronacetaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 64,6 mg lactose (68 mg als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Paarse, ovale filmomhulde tabletten, met '500' op één zijde, met afmetingen van 18,9 mm x 9,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BIXODALAN is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor:

- de behandeling van nieuw gediagnosticeerde gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) bij volwassen mannen, in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) (zie rubriek 5.1)
- de behandeling van nieuw gediagnosticeerde hoog risico niet-gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (nmHSPC) bij volwassen mannen, in combinatie met ADT en radiotherapie (zie rubriek 5.1)
- de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) bij volwassen mannen die asymptomatisch of licht symptomatisch zijn na falen van androgeendeprivatietherapie en voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 5.1)
- de behandeling van mCRPC bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient te worden voorgeschreven door een bevoegde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

De aanbevolen dosis is 1.000 mg (twee tabletten van 500mg) als eenmalige dagelijkse dosis, niet met voedsel in te nemen (zie 'Wijze van toediening' hieronder). Als de tabletten met voedsel worden ingenomen, verhoogt dat de systemische blootstelling aan abirateron (zie de rubrieken 4.5 en 5.2).

Dosering van prednison of prednisolon

Voor gemetastaseerde en hoog risico niet-gemetastaseerde HSPC wordt abirateron gebruikt met 5 mg prednison of prednisolon per dag.

Voor mCRPC wordt abirateron gebruikt met 10 mg prednison of prednisolon per dag.

Duur van de behandeling

Bij patiënten die niet chirurgisch zijn gecastreerd, moet chemische castratie met een “luteïniserend hormoon-releasing hormoon” (LHRH)-analoog tijdens de behandeling worden voortgezet.

- voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde hoog risico niet-gemetastaseerde HSPC bij volwassen mannen in combinatie met ADT en radiotherapie wordt behandeling aanbevolen tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, of tot twee jaar bij patiënten zonder ziekteprogressie; en
- voor de overige indicaties wordt behandeling aanbevolen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Aanbevolen monitoring

Serumtransaminases moeten worden bepaald voordat de behandeling wordt gestart, elke twee weken in de eerste drie maanden van de behandeling en daarna maandelijks. De bloeddruk, het serumkalium en de vochtretentie moeten maandelijks worden gemeten. Patiënten met een aanzienlijk risico op congestief hartfalen dienen echter gedurende de eerste drie maanden van de behandeling elke twee weken gecontroleerd te worden en daarna maandelijks (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met reeds bestaande hypokaliëmie of degenen die hypokaliëmie ontwikkelen terwijl ze met abirateron worden behandeld, dient overwogen te worden de kaliumconcentratie bij de patiënt op $\geq 4,0$ mM te houden.

Voor patiënten die $\geq$ graad 3 toxiciteiten ontwikkelen, waaronder hypertensie, hypokaliëmie, oedeem en andere, non-mineralocorticoïde toxiciteiten, dient de behandeling te worden onderbroken en geschikte medische behandeling te worden ingesteld. Behandeling met abirateron mag niet eerder worden hervat dan nadat de symptomen van de toxiciteit zijn afgenomen tot graad 1 of tot baseline.

In geval van een gemiste dagdosis van BIXODALAN, prednison of prednisolon, moet de behandeling de volgende dag worden hervat met de gebruikelijke dagdosis.

Levertoxiciteit

Voor patiënten die tijdens de behandeling levertoxiciteit ontwikkelen (alanineaminotransferase [ALAT] verhoogd of aspartaataminotransferase [ASAT] verhoogd tot meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]), moet de behandeling onmiddellijk worden onderbroken (zie rubriek 4.4). Nadat de leverfunctietestwaarden weer op baseline van de patiënt zijn, kan de behandeling worden hervat in een verlaagde dosis van 500 mg eenmaal per dag. Bij patiënten bij wie de behandeling is hervat, moeten serumtransaminases minimaal elke twee weken gedurende drie maanden gecontroleerd worden en daarna maandelijks. Als de levertoxiciteit bij de verlaagde dosis van 500 mg per dag opnieuw optreedt, moet de behandeling worden beëindigd.

Als patiënten op enig moment tijdens de behandeling ernstige levertoxiciteit ontwikkelen (ALAT of ASAT 20 maal de ULN), moet de behandeling worden stopgezet en mogen patiënten niet opnieuw worden behandeld.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met reeds bestaande milde leverinsufficiëntie, Child-Pugh Klasse A.

Aangetoond is dat matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse B) de systemische blootstelling aan abirateron met ongeveer een factor 4 verhoogt na eenmalige orale doses van 1.000 mg abirateronacetaat (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meervoudige doses abirateronacetaat, toegediend aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse B of C). Een dosisaanpassing kan niet voorspeld worden. Het gebruik van abirateron moet zorgvuldig worden geëvalueerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, bij wie het voordeel duidelijk moet opwegen tegen de mogelijke risico's (zie de rubrieken 4.2 en 5.2). Abirateron mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2). Er is echter geen klinische ervaring bij patiënten met prostaatkanker en ernstige nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van abirateron bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

BIXODALAN is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten eenmaal daags als een enkele dosis worden ingenomen op een lege maag.

De tabletten moeten minstens twee uur na het eten worden ingenomen en er mag minstens één uur na inname van BIXODALAN geen voedsel gegeten worden. BIXODALAN moet in zijn geheel worden doorgeslikt met water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger zouden kunnen zijn (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie [Child-Pugh-klasse C (zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2)].
- Abirateron met prednison of prednisolon is gecontra-indiceerd in combinatie met Ra-223.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypertensie, hypokaliëmie, vochtretentie en hartfalen door overmaat aan mineralocorticoïden

Abirateron kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken (zie rubriek 4.8) als gevolg van verhoogde concentraties mineralocorticoïden door de remming van CYP17 (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige toediening van een corticosteroïd onderdrukt de stimulatie door adrenocorticotroop hormoon (ACTH), met als gevolg een lagere incidentie en ernst van deze bijwerkingen.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten bij wie de onderliggende medische aandoeningen kunnen verergeren door verhogingen van de bloeddruk, hypokaliëmie (bijvoorbeeld patiënten die hartglycosiden gebruiken) of vochtretentie (bijvoorbeeld patiënten met hartfalen, ernstige of onstabiele angina pectoris, een recent myocardiinfarct of ventriculaire aritmie en patiënten met ernstige nierinsufficiëntie).

Abirateron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een cardiovasculaire aandoening. In de fase 3-studies die met abirateron zijn uitgevoerd, werden patiënten met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte zoals gebleken uit een myocardiinfarct of arteriële trombotische voorvallen in de laatste 6 maanden, ernstige of onstabiele angina pectoris of hartfalen met een ernst van “New York Heart Association” (NYHA) klasse III of IV (studie 301) of klasse II tot IV hartfalen (studie 3011 en 302) of een gemeten cardiale ejectiefractie van < 50% uitgesloten. In studie 3011 en 302 werden patiënten met atriale fibrillatie of andere cardiale aritmieën die medische therapie vereisen, uitgesloten. De veiligheid bij patiënten met een linkerventrikelejectiefractie (LVEF) van < 50% of hartfalen NYHA klasse III of IV (in studie 301) of hartfalen NYHA klasse II tot IV (in studie 3011 en 302) werd niet vastgesteld (zie de rubrieken 4.8 en 5.1).

Overweeg om de hartfunctie te evalueren (bijvoorbeeld met een echocardiogram) alvorens patiënten met een aanzienlijk risico op congestief hartfalen (bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van hartfalen, ongecontroleerde hypertensie of cardiale gebeurtenissen zoals ischemische hartziekte) te behandelen. Vóór de behandeling met abirateron moet hartfalen worden behandeld en moet de hartfunctie worden geoptimaliseerd. Hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie moeten worden gecorrigeerd en onder controle worden gehouden. Tijdens behandeling dienen zowel bloeddruk, serumkalium en vochtretentie (gewichtstoename, perifeer oedeem) als andere klachten en verschijnselen van congestief hartfalen gedurende de eerste 3 maanden iedere 2 weken, en daarna maandelijks te worden opgevolgd en dienen afwijkingen te worden gecorrigeerd. QT-verlenging is waargenomen bij patiënten met hypokaliëmie, geassocieerd met behandeling met abirateron. Evalueer de hartfunctie zoals klinisch aangewezen, stel de

geschikte behandeling in en overweeg te stoppen met deze behandeling als de hartfunctie klinisch significant afneemt (zie rubriek 4.2).

Levertoxiciteit en leverinsufficiëntie

In gecontroleerde klinische studies zijn aanzienlijke verhogingen van de leverenzymen opgetreden, die hebben geleid tot stopzetting van de behandeling of aanpassing van de dosis (zie rubriek 4.8). De serumtransaminaseconcentraties moeten worden gemeten voor het starten van de behandeling, elke twee weken tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en daarna maandelijks. Indien zich klinische symptomen of tekenen ontwikkelen die wijzen op levertoxiciteit, moeten serumtransaminases onmiddellijk worden bepaald. Als ALAT of ASAT op enig moment hoger worden dan 5 maal de ULN, moet de behandeling onmiddellijk worden onderbroken en de leverfunctie nauwgezet worden gecontroleerd. De behandeling mag alleen worden hervat nadat de leverfunctietestwaarden weer zijn gedaald tot de gemeten baseline-waarden van de patiënt en alleen met een verlaagde dosis (zie rubriek 4.2).

Als patiënten op enig moment tijdens de behandeling ernstige levertoxiciteit ontwikkelen (ALAT of ASAT 20 maal de ULN), moet de behandeling worden beëindigd en mogen patiënten niet opnieuw worden behandeld.

Patiënten met actieve of symptomatische virale hepatitis werden van de klinische studies uitgesloten; derhalve zijn er geen gegevens om het gebruik van abirateron bij deze populatie te ondersteunen.

Er zijn geen gegevens over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meerdere doses abirateronacetaat bij toediening aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh- klasse B of C). Het gebruik van abirateron dient zorgvuldig te worden geëvalueerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, bij wie het voordeel duidelijk moet opwegen tegen de mogelijke risico's (zie de rubrieken 4.2 en 5.2). Abirateron mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Er zijn postmarketing zeldzame gevallen van acuut leverfalen en hepatitis fulminant gemeld, waarvan enkele met fatale afloop (zie rubriek 4.8).

Ontwenning van corticosteroïden en hanteren van stresssituaties

Als bij patiënten de behandeling met prednison of prednisolon wordt gestopt, wordt voorzichtigheid geadviseerd en moet gecontroleerd worden op bijnierinsufficiëntie. Als abirateron wordt voortgezet nadat de behandeling met corticosteroïden is gestopt, moeten patiënten worden gecontroleerd op symptomen van overmaat aan mineralocorticoïden (zie bovenstaande informatie).

Bij patiënten op prednison of prednisolon die ongebruikelijke stress ondervinden, kan een verhoogde dosis van corticosteroïden vóór, tijdens en na de stressvolle situatie aangewezen zijn.

Botdichtheid

Bij mannen met gemetastaseerde gevorderde prostaatkanker kan verlaagde botdichtheid voorkomen. Gebruik van abirateron in combinatie met een glucocorticoïd kan dit effect vergroten.

Eerder gebruik van ketoconazol

Bij patiënten die eerder voor prostaatkanker zijn behandeld met ketoconazol kunnen lagere responscijfers worden verwacht.

Hyperglykemie

Het gebruik van glucocorticoïden kan hyperglykemie verergeren. Daarom moet de bloedglucosespiegel bij patiënten met diabetes regelmatig worden gemeten.

Hypoglykemie

Er zijn gevallen van hypoglykemie gemeld wanneer abirateron met prednison/prednisolon werd toegediend aan patiënten met reeds bestaande diabetes die pioglitazon of repaglinide kregen (zie rubriek 4.5); daarom dient de bloedsuiker te worden gemonitord bij patiënten met diabetes.

Gebruik met chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van abirateron met cytotoxische chemotherapie zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Intolerantie voor hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Patienten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Mogelijke risico's

Anemie en seksuele disfunctie kunnen optreden bij mannen met gemetastaseerde prostaatkanker, inclusief degenen die een behandeling met abirateron ondergaan.

Effecten op skeletspieren

Er zijn gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld bij patiënten die behandeld werden met abirateron. De meeste gevallen ontwikkelden zich gedurende de eerste 6 behandelmaanden en herstelden na stoppen van abirateron. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met myopathie/rabdomyolyse.

Interacties met andere geneesmiddelen

Sterke inductoren van CYP3A4 dienen tijdens de behandeling vermeden te worden vanwege het risico op verminderde blootstelling aan abirateron, tenzij er geen therapeutisch alternatief is (zie rubriek 4.5).

Combinatie van abirateron en prednison/prednisolon met Ra-223

Behandeling met abirateron en prednison/prednisolon in combinatie met Ra-223 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) vanwege een verhoogd risico op botbreuken en een tendens tot verhoogde mortaliteit onder asymptomatische of mild-symptomatische prostaatkankerpatiënten, zoals is waargenomen in klinische studies.

Het wordt aanbevolen om een volgende behandeling met Ra-223 niet in te stellen binnen 5 dagen na de laatste toediening van abirateron in combinatie met prednison/prednisolon.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van voedsel op abirateronacetaat

Toediening met voedsel verhoogt de absorptie van abirateronacetaat significant. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld wanneer dit geneesmiddel wordt gegeven met voedsel, daarom mag het niet met voedsel worden ingenomen (zie de rubrieke 4.2 en 5.2).

Interacties met andere geneesmiddelen

Mogelijkheid voor andere geneesmiddelen om blootstellingen aan abirateron te beïnvloeden

In een klinische farmacokinetische interactiestudie bij gezonde proefpersonen, voorbehandeld met de sterke CYP3A4-inductor rifampicine 600 mg dagelijks gedurende 6 dagen, gevolgd door een enkele dosis van 1.000 mg abirateronacetaat, was de gemiddelde plasma AUC_∞ van abirateron verminderd met 55%.

Sterke inductoren van CYP3A4 (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, fenobarbital, Sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) dienen tijdens de behandeling vermeden te worden, tenzij er geen therapeutisch alternatief is.

In een afzonderlijke klinische farmacokinetische interactiestudie bij gezonde proefpersonen had de gelijktijdige toediening van ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, geen klinisch betekenisvol effect

op de farmacokinetiek van abirateron.

Mogelijkheid om blootstellingen aan andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Abirateron is een remmer van de geneesmiddelmetaboliserende leverenzymen CYP2D6 en CYP2C8. In een studie voor de bepaling van de effecten van abirateronacetaat (plus prednison) op een eenmalige dosis dextromethorfan, substraat voor CYP2D6, werd de systemische blootstelling (AUC) aan dextromethorfan met ongeveer een factor 2,9 verhoogd. De AUC₂₄ van dextromethorfan, de actieve metaboliet van dextromethorfan, steeg met ongeveer 33%.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij toediening met geneesmiddelen die worden geactiveerd of gemetaboliseerd door CYP2D6, in het bijzonder voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index. Bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 moet een dosisverlaging worden overwogen. Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 zijn metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidon, propafenon, flecaïnide, codeïne, oxycodon en tramadol (bij de laatste drie geneesmiddelen is CYP2D6 nodig om de actieve analgetische metabolieten te vormen).

In een CYP2C8-geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde vrijwilligers was de AUC van pioglitazon met 46% verhoogd. De AUC's van M III en M IV – de actieve metabolieten van pioglitazon – waren beide met 10% afgenomen als pioglitazon tegelijk met een eenmalige dosis van 1.000 mg abirateronacetaat werd gegeven. Patiënten dienen te worden gemonitord op toxiciteitsverschijnselen gerelateerd aan een substraat van CYP2C8 met een nauwe therapeutische index als deze geneesmiddelen tegelijkertijd gebruikt worden. Voorbeelden van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8 zijn onder andere pioglitazon en repaglinide (zie rubriek 4.4).

In vitro is aangetoond dat de belangrijkste metabolieten abirateronsulfaat en N-oxide abirateronsulfaat de opname van transporteiwit OATP1B1 door de lever remmen, en als gevolg daarvan de concentraties van geneesmiddelen die worden geëlimineerd door OATP1B1 kunnen verhogen. Er zijn geen klinische data beschikbaar om de interactie met het transporteiwit te bevestigen.

Gebruik met middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, wordt geadviseerd voorzichtig te zijn als abirateron gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren, zoals klasse IA- (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III- (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti- aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc.

Gebruik met spironolacton

Spironolacton bindt aan de androgeenreceptor en verhoogt mogelijk de prostaatspecifiek antigeen (PSA)-niveaus. Gebruik met abirateron wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn geen gegevens over het gebruik van abirateron tijdens de zwangerschap bij de mens en dit geneesmiddel is niet bestemd voor gebruik door vrouwen die zwanger kunnen worden.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Het is niet bekend of abirateron of zijn metabolieten aanwezig zijn in het sperma. Als de patiënt seksueel verkeer heeft met een zwangere vrouw moet een condoom worden gebruikt. Als de patiënt seksueel verkeer heeft met een vruchtbare vrouw, moet een condoom worden gebruikt naast een andere effectieve anticonceptiemethode. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Abirateron mag niet door vrouwen worden gebruikt en is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn

of zwanger zouden kunnen zijn (zie de rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Abirateron mag niet door vrouwen worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Abirateron had invloed op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten, maar deze effecten waren volledig reversibel (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Abirateron heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een analyse van bijwerkingen van samengevoegde fase 3-studies met abirateron waren de bijwerkingen die bij $\geq 10\%$ van de patiënten werden waargenomen perifeer oedeem, hypokaliëmie, hypertensie, urineweginfectie en alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd.

Andere belangrijke bijwerkingen zijn onder andere hartaandoeningen, levertoxiciteit, breuken en allergische longblaasjesontsteking.

Abirateron kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. In fase 3-studies werden verwachte mineralocorticoïde bijwerkingen vaker gezien bij patiënten die werden behandeld met abirateronacetaat dan bij patiënten die werden behandeld met placebo: hypokaliëmie bij 18% vs. 8%, hypertensie bij 22% vs. 16% en vochtretentie (perifeer oedeem) bij 23% vs. 17%. Bij patiënten die werden behandeld met abirateronacetaat vs. patiënten die werden behandeld met placebo werden CTCAE (versie 4.0)-graad 3 en 4 hypokaliëmie gezien bij respectievelijk 6% vs. 1%, CTCAE (versie 4.0)-graad 3 en 4 hypertensie bij respectievelijk 7% vs. 5% en vochtretentie (perifeer oedeem) graad 3 en 4 bij respectievelijk 1% vs. 1% van de patiënten. Mineralocorticoïde reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroid verlaagt de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In studies bij patiënten met gemetastaseerde gevorderde prostaatkanker die een LHRH-analoog gebruikten of eerder een orchidectomie ondergingen, werd abirateron toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednison of prednisolon (ofwel 5 ofwel 10 mg per dag, afhankelijk van de indicatie).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies en postmarketingervaring zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen vastgesteld in klinische studies en postmarketing

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>zeer vaak</i> : urineweginfectie
	<i>vaak</i> : sepsis
Immuunsysteemaandoeningen	<i>niet bekend</i> : anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	<i>soms</i> : bijnierinsufficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>zeer vaak</i> : hypokaliëmie
	<i>vaak</i> : hypertriglyceridemie

Hartaandoeningen	<i>vaak</i> : hartfalen*, angina pectoris, atriale fibrillatie, tachycardie <i>soms</i> : andere aritmieën <i>niet bekend</i> : myocardinfarct, QT-verlenging (zie de rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	<i>zeer vaak</i> : hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>zelden</i> : allergische longblaasjesontsteking ^a
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>zeer vaak</i> : diarree <i>vaak</i> : dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	<i>zeer vaak</i> : alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd ^b <i>zelden</i> : hepatitis fulminant, acuut leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>vaak</i> : rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>soms</i> : myopathie, rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>vaak</i> : hematurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>zeer vaak</i> : oedeem perifeer
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<i>vaak</i> : breuken**

* Hartfalen omvat ook congestief hartfalen, linkerventrikeldisfunctie en ejectiefractie verlaagd

** Breuken omvat osteoporose en alle breuken met uitzondering van pathologische breuken

^a Spontane rapportage uit postmarketingervaring

^b Alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd omvat ALAT verhoogd, ASAT verhoogd en leverfunctie afwijkend.

De volgende CTCAE (versie 4.0)-graad 3 bijwerkingen traden op bij patiënten die met abirateronacetaat werden behandeld: hypokaliëmie 5%; urineweginfectie 2%, alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd 4%, hypertensie 6%; breuken 2%; perifeer oedeem, hartfalen en atriale fibrillatie elk 1%. CTCAE (versie 4.0)-graad 3 hypertriglyceridemie en angina pectoris kwamen voor bij < 1% van de patiënten. CTCAE (versie 4.0)-graad 4 urineweginfectie, alanineaminotransferase verhoogd en/of aspartaataminotransferase verhoogd, hypokaliëmie, hartfalen, atriale fibrillatie en breuken kwamen voor bij < 1% van de patiënten.

Een hogere incidentie van hypertensie en hypokaliëmie werd gezien bij de hormoongevoelige populatie (studie 3011). Hypertensie werd gemeld bij 36,7% van de patiënten in de hormoongevoelige populatie (studie 3011), tegenover 11,8% en 20,2% in respectievelijk studie 301 en 302. Hypokaliëmie werd gezien bij 20,4% van de patiënten in de hormoongevoelige populatie (studie 3011), tegenover 19,2% en 14,9% in respectievelijk studie 301 en 302.

De incidentie en ernst van de bijwerkingen was hoger in de subgroep patiënten met een ECOG2 performance status-score op baseline en eveneens bij oudere patiënten (≥ 75 jaar).

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Cardiovasculaire reacties

De drie fase 3-studies sloten patiënten uit met ongecontroleerde hypertensie, klinisch relevante hartziekte blijkens een myocardinfarct of een manifestatie van arteriële trombose in de afgelopen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina of hartfalen met NYHA klasse III of IV (studie 301) of hartfalen klasse II tot IV (studie 3011 en 302) of een gemeten cardiale ejectiefractie van < 50%. Alle ingesloten patiënten (zowel behandeld met medicatie als met placebo) werden gelijktijdig behandeld met androgeendeprivatietherapie, voornamelijk door middel van LHRH-analogen, hetgeen geassocieerd is met diabetes, myocardinfarct, cerebrovasculair accident en plotse hartdood. De incidentie van cardiovasculaire bijwerkingen in de fase 3-studies bij patiënten die abirateronacetaat gebruikten, vs. patiënten die placebo innamen, waren als volgt:

atriale fibrillatie 2,6% vs. 2,0%, tachycardie 1,9% vs. 1,0%, angina pectoris 1,7% vs. 0,8%, hartfalen 0,7% vs. 0,2% en aritmie 0,7% vs. 0,5%.

Levertoxiciteit

Levertoxiciteit met verhoogd ALAT, ASAT en totaal bilirubine, is gemeld bij patiënten die met abirateronacetaat werden behandeld. In klinische fase 3-studies werd levertoxiciteit graad 3 en 4 (bijvoorbeeld ALAT- of ASAT-verhoging $> 5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal) of bilirubineverhoging $> 1,5 \times \text{ULN}$) gemeld bij ongeveer 6% van de patiënten die abirateronacetaat ontvingen, doorgaans tijdens de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling. In Studie 3011 werd levertoxiciteit graad 3 of 4 gezien bij 8,4% van de met abirateron behandelde patiënten. Bij tien patiënten die abirateron ontvingen, werd de medicatie beëindigd vanwege levertoxiciteit; twee hadden graad 2- levertoxiciteit, zes hadden graad 3-levertoxiciteit, en twee hadden graad 4-levertoxiciteit. Geen enkele patiënt overleed aan levertoxiciteit in studie 3011. Patiënten met verhoogde ALAT- of ASAT-waarden op baseline hadden in de fase 3-studies een grotere kans op verhoogde leverfunctietestwaarden dan degenen met normale waarden op baseline. Wanneer verhogingen van ALAT of ASAT $> 5 \times \text{ULN}$ of verhogingen van bilirubine $> 3 \times \text{ULN}$ werden gezien, werd abirateronacetaat onderbroken of stopgezet. In twee gevallen trad er een aanzienlijke verhoging op van de leverfunctietestwaarden (zie rubriek 4.4). Deze twee patiënten, met normale leverfunctie op baseline, kregen ALAT- of ASAT-verhogingen van 15 tot $40 \times \text{ULN}$ en bilirubineverhogingen van 2 tot $6 \times \text{ULN}$. Na beëindiging van de behandeling normaliseerden bij beide patiënten de leverfunctietestwaarden en één patiënt werd opnieuw behandeld zonder dat de verhoogde waarden terugkeerden. In studie 302 werden verhogingen van ALAT of ASAT van graad 3 of 4 waargenomen bij 35 (6,5%) patiënten die met abirateronacetaat werden behandeld.

De verhogingen van aminotransferases verdwenen bij alle patiënten op 3 na (2 met nieuwe multipale levermetastases en 1 met ASAT-verhoging ongeveer 3 weken na de laatste dosis van abirateronacetaat). In fase 3-klinische studies werd staken van de behandeling wegens verhoging van ALAT en ASAT of een afwijkende leverfunctie gemeld bij 1,1% van de patiënten behandeld met abirateronacetaat en bij 0,6% van de patiënten behandeld met placebo; er werden geen overlijdensgevallen gemeld als gevolg van levertoxiciteit.

In klinische studies werd het risico voor levertoxiciteit beperkt door uitsluiting van patiënten met hepatitis of significante afwijkingen van de leverfunctietesten op baseline. In de 3011-studie werden patiënten met op baseline ALAT en ASAT $> 2,5 \times \text{ULN}$, bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ of degenen met actieve of symptomatische virale hepatitis of chronische leverziekte, ascites of stollingsstoornissen secundair aan leverdisfunctie van deelname uitgesloten. In studie 301 werden patiënten met ALAT en ASAT $\geq 2,5 \times \text{ULN}$ op baseline in afwezigheid van levermetastases en $> 5 \times \text{ULN}$ indien er wel levermetastases aanwezig waren uitgesloten van deelname. In studie 302 konden patiënten met levermetastases niet worden geïncludeerd en werden patiënten met ALAT en ASAT $\geq 2,5 \times \text{ULN}$ op baseline uitgesloten. Als zich bij patiënten die deelnamen aan klinische studies abnormale leverfunctietestwaarden ontwikkelden, werden deze op doortastende wijze behandeld door middel van een verplichte onderbreking van de behandeling en hernieuwde behandeling alleen toe te staan nadat de leverfunctietestwaarden waren gedaald tot de waarden zoals gemeten bij de patiënt op baseline (zie rubriek 4.2). Patiënten met verhogingen van ALAT of ASAT $> 20 \times \text{ULN}$ werden niet opnieuw behandeld. De veiligheid van hervatting van de behandeling bij dergelijke patiënten is onbekend. Het mechanisme dat tot levertoxiciteit leidt, is niet duidelijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosis van abirateron bij mensen.

Er is geen specifiek antidotum. In geval van een overdosis moet toediening worden gestopt en moeten

algemene ondersteunende maatregelen worden genomen, waaronder controle op aritmieën, hypokaliëmie en tekenen en symptomen van vochtretentie. Ook de leverfunctie moet worden bepaald.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie, overige hormoonantagonisten en verwante verbindingen, ATC-code: L02BX03

Werkingsmechanisme

Abirateronacetaat wordt *in vivo* omgezet in abirateron, een remmer van de biosynthese van androgenen. Specifiek remt abirateron selectief het enzym 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17).

Dit enzym komt tot expressie in weefsels van de testes, bijnieren en prostaattumoren en is daar nodig voor de biosynthese van androgenen. CYP17 katalyseert de omzetting van pregnenolon en progesteron in precursors van testosteron, namelijk DHEA en androsteendion, door 17 α -hydroxylering en verbreking van de C17,20-binding. Remming van CYP17 leidt ook tot verhoogde productie van mineralocorticoïd door de bijnieren (zie rubriek 4.4).

Een androgeengevoelig prostaatcarcinoom reageert op een behandeling die de androgeenconcentraties verlaagt. Androgeendeprivatietherapieën, zoals behandeling met LHRH-analogen of orchidectomie, verlagen de androgeenproductie in de testes, maar hebben geen invloed op de androgeenproductie door de bijnieren of in de tumor. Behandeling met abirateron verlaagt het serumtestosteron tot ondetecteerbaar niveau (met commerciële bepalingsmethoden) als het samen wordt gegeven met LHRH-analogen (of orchidectomie).

Farmacodynamische effecten

Abirateron verlaagt testosteron en andere androgenen in het serum tot niveaus lager dan die worden bereikt bij gebruik van LHRH-analogen alleen of door middel van orchidectomie. Dit vloeit voort uit de selectieve remming van het CYP17-enzym, dat nodig is voor de biosynthese van androgenen. PSA dient als biomarker bij patiënten met prostaatkanker. In een klinische fase 3-studie met patiënten bij wie eerdere chemotherapie met taxanen faalde, had 38% van de patiënten behandeld met abirateronacetaat een afname in PSA van minstens 50% ten opzichte van baseline, vs. 10% van de patiënten die met placebo werden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid werd vastgesteld in vier gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische multicenter fase 3-studies (studie 3011, 302, 301 en STAMPEDE) bij patiënten met mHSPC, mCRPC en hoog risico niet-gemetastaseerde HSPC. In studie 3011 (LATITUDE) werden patiënten opgenomen met een nieuw gediagnosticeerde (minder dan 3 maanden voor de randomisatie) mHSPC die hoog-risico prognostische factoren hadden. Hoog-risico prognose was gedefinieerd als de aanwezigheid van minstens 2 van de volgende 3 risicofactoren: (1) Gleason- score van ≥ 8 ; (2) 3 of meer laesies op de botscan; (3) meetbare viscerale metastases (uitgezonderd ziekte in de lymfeklieren). In de actieve arm werd abirateron toegediend in een dosis van 1000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednison 5 mg eenmaal daags in aanvulling op ADT (LHRH- agonist of orchidectomie), hetgeen de zorgstandaard voor behandeling was. Patiënten in de controlearm ontvingen ADT en placebo's voor zowel abirateron als prednison. In studie 302 werden docetaxel-naïeve patiënten geïnccludeerd, terwijl in studie 301 patiënten werden geïnccludeerd die eerder docetaxel hadden ontvangen. Patiënten gebruikten een LHRH-analoog of waren eerder behandeld met orchidectomie. In de arm met de actieve behandeling werd abirateron toegediend in een dosis van 1.000 mg per dag in combinatie met een lage dosis prednison of prednisolon van 5 mg tweemaal daags. Controlepatiënten kregen placebo en een lage dosis prednison of prednisolon van 5 mg tweemaal daags.

STAMPEDE was een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie voor patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde prostaatkanker die langdurig ADT beginnen. Het onderzoek had een

platformontwerp met meerdere groepen en meerdere fasen, waarin een naadloze fase 2-3-component was opgenomen. In het onderzoek werden de effecten beoordeeld van het toevoegen van verschillende middelen, zowel als afzonderlijke middelen als in combinaties, aan de zorgstandaard. STAMPEDE nam patiënten op met prostaatkanker die nieuw was gediagnosticeerd en gemetastaseerd, klierpositief of lokaal gevorderd met een hoog risico.

Veranderingen in de PSA-serumconcentratie op zichzelf voorspellen niet altijd een klinisch voordeel. Daarom werd in alle studies aanbevolen dat patiënten hun studiebehandeling bleven krijgen totdat werd voldaan aan de criteria voor beëindiging, zoals hieronder voor elke studie gespecificeerd.

In alle studies was het gebruik van spironolacton niet toegestaan aangezien spironolacton aan de androgeenreceptor bindt en mogelijk de PSA-niveaus verhoogt.

Gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC)

Studie 3011 (patiënten met nieuw gediagnosticeerde hoog-risico mHSPC; LATITUDE studie)

In Studie 3011 (n = 1199) was de mediane leeftijd van de geïnccludeerde patiënten 67 jaar. Het aantal patiënten behandeld met abirateron per etnische groep was voor blank 832 (69,4%), voor Aziatisch 246 (20,5%), voor zwart of Afro-Amerikaans 25 (2,1%), voor overig 80 (6,7%), voor patiënten met onbekende of niet vermelde etniciteit 13 (1,1%), en voor Amerikaans indiaans of oorspronkelijke bewoners van Alaska 3 (0,3%). De ECOG-performance status was 0 of 1 voor 97% van de patiënten. Patiënten met bekende hersenmetastases, ongecontroleerde hypertensie, significante hartziekte of NYHA-klasse II-IV hartfalen werden van deelname uitgesloten. Patiënten die met eerdere farmacotherapie, radiotherapie of een operatie waren behandeld voor gemetastaseerde prostaatkanker, werden van deelname uitgesloten, met uitzondering van ADT tot een maximum van 3 maanden of 1 kuur palliatieve radiotherapie of een operatieve behandeling ter behandeling van symptomen als gevolg van gemetastaseerde ziekte. Co-primaire eindpunten voor werkzaamheid waren algehele overleving (overall survival: OS) en radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS). De mediane pijnscore op baseline, zoals gemeten met de “Brief Pain Inventory Short Form” (BPI-SF) was 2,0, zowel in de behandelgroep als in de placebogroep. In aanvulling op de co-primaire eindpuntmaten, werd het voordeel ook beoordeeld aan de hand van de tijd tot een skeletgerelateerd voorval (skeletal-related event: SRE), de tijd tot de volgende therapie voor prostaatkanker, de tijd tot beginnen met chemotherapie, de tijd tot progressie van de pijn en de tijd tot progressie van de PSA- waarde. De behandeling werd voortgezet tot progressie van de ziekte, intrekking van de toestemming, het optreden van onaanvaardbare toxiciteit of overlijden.

De radiologisch bepaalde progressievrije overleving was gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot het optreden van radiologische progressie of overlijden door welke oorzaak dan ook. Radiologische progressie omvatte progressie vastgesteld met een botscan (volgens de gemodificeerde PCWG2) of progressie van wekedenlaesies vastgesteld met CT of MRI (volgens RECIST 1.1).

Er werd een significant verschil in rPFS gezien tussen de behandelgroepen (zie tabel 2 en figuur 1).

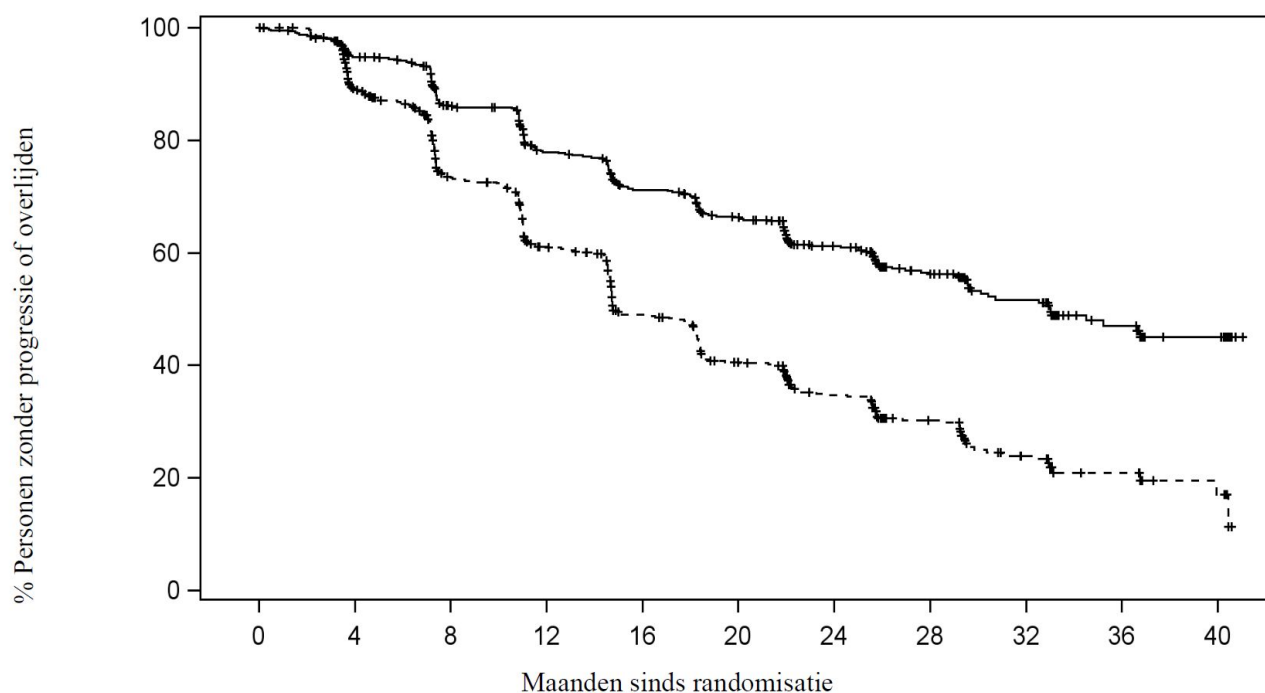
Tabel 2: Radiologisch bepaalde progressievrije overleving - Gestratificeerde analyse; Intent-to-treat-populatie (Studie PCR3011)		
	AA-P	Placebo
Gerandomiseerde proefpersonen	597	602
Voorval	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Gecensureerd	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tijd tot voorval (maanden)		
Mediaan (95%-BI)	33,02 (29,57; NS)	14,78 (14,69; 18,27)
Bereik	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-waarde ^a	< 0,0001	

Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	
------------------------------------	-------------------------	--

Opmerking: + = gecensureerde observatie, NS = niet schatbaar. De radiologisch bepaalde progressie en overlijden worden meegenomen bij het vaststellen van het rPFS-voorval. AA-P = proefpersonen die abirateronacetaat en prednison ontvingen. ^a
De p-waarde is afkomstig van een log-ranktest gestratificeerd op de ECOG-PS-score (0/1 of 2) en viscerale laesie (afwezig of aanwezig).

^b De hazard ratio is afkomstig van het “stratified proportional hazards”-model. Hazard ratio < 1 is gunstig voor AA-P.

Figuur 1: Kaplan-Meiercurves van de radiologisch bepaalde progressievrije overleving; Intent-to-treat-populatie (Studie PCR3011)



Personen met risico

Abirateronacetaat	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Placebo	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7
	—+— Abirateronacetaat					-+-- Placebo					

Er werd een statistisch significante verbetering in algehele overleving waargenomen ten gunste van AA-P plus ADT, met een afname van het risico op overlijden van 34% ten opzichte van placebo plus ADT (HR = 0,66; 95%-BI: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (zie tabel 3 en figuur 2).

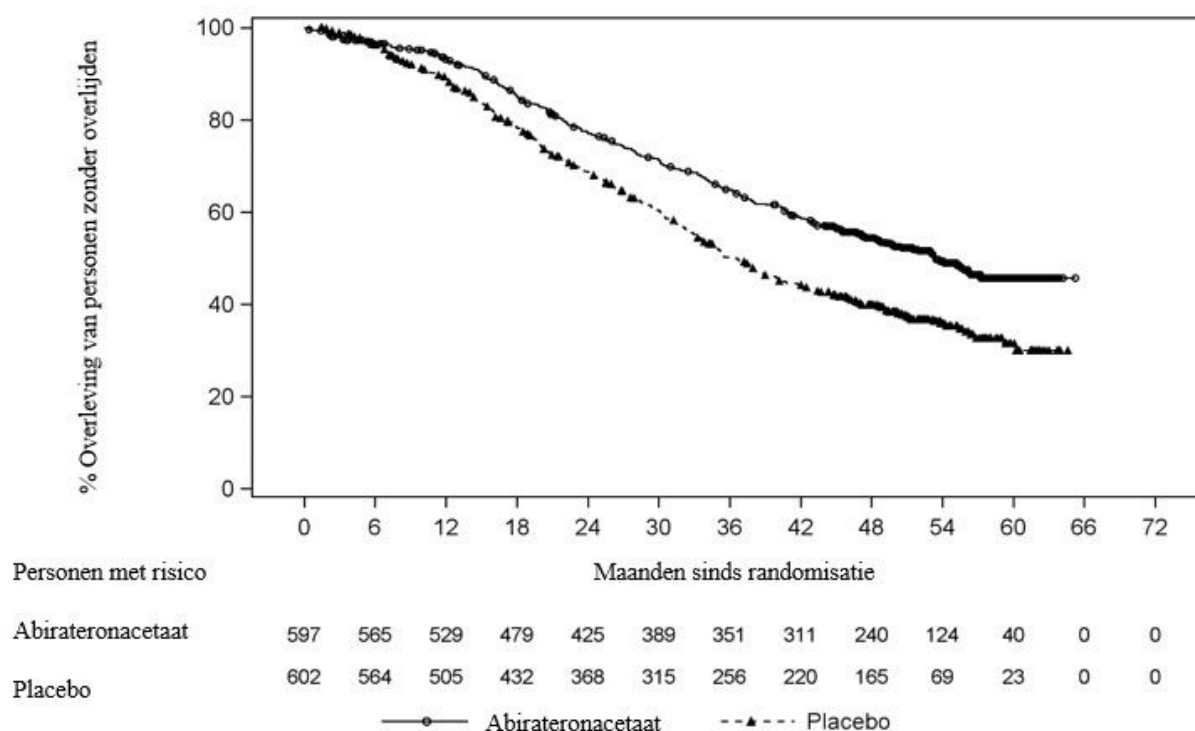
Tabel 3: Algehele overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateron of placebo in studie PCR3011 (Intent-to-treat analyse)

Algehele overleving	Abirateron met Prednison (N=597)	Placebo's (N=602)
Overlijden (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediane overleving (maanden)	53,3	36,5
(95% BI)	(48,2; NS)	(33,5; 40,0)
Hazard ratio (95% BI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NS=Niet schatbaar

¹ De Hazard Ratio is afkomstig van het “stratified proportional hazards”-model. Hazard ratio < 1 is gunstig voor abirateron met prednison.

Figuur 2: Kaplan-Meier curves van de algehele overleving; Intent-to-treat-populatie in Studie PCR3011 analyse



De subgroepanalyses zijn consistent in het voordeel van behandeling met abirateron. Het effect van behandeling met AA-P op de rPFS en de algehele overleving in de van tevoren gespecificeerde subgroepen was gunstig en consistent bij de algehele studiepopulatie, behalve voor de subgroep met een ECOG-score van 2, waarbij er geen tendens in de richting van een voordeel werd gezien. De kleine steekproefgrootte ($n = 40$) beperkt echter de mogelijkheid om betekenisvolle conclusies te trekken.

In aanvulling op de waargenomen verbetering van de algehele overleving en de rPFS werd een voordeel aangetoond voor abirateron vs. placebobehandeling in alle prospectief vastgestelde secundaire eindpunten.

STAMPEDE (patiënten met nieuw gediagnosticeerde mHSPC)

In STAMPEDE werden 901 mHSPC M1-patiënten gerandomiseerd naar ADT alleen of met abirateronacetaat (1000 mg per dag) en prednisolon/prednison (5 mg per dag; AAP) en ondergingen stratificatie op basis van de LATITUDE-risicocriteria (Hoyle et al. Eur Urol. 2019).

In totaal werden 428 (48%) patiënten volgens de LATITUDE-criteria geclassificeerd als patiënten met een laag risico, en werd volgens de LATITUDE-criteria een ziekte met een hoog risico gezien bij 473 (52%) patiënten. Bijna alle patiënten (95%) hadden een nieuw gediagnosticeerde ziekte. De mediane follow-up was 42 maanden. De combinatie van ADT met AAP liet een algemeen overlevingsvoordeel zien ten opzichte van alleen ADT, d.w.z. over het geheel genomen en in zowel de laag- als de hoogerisicosubgroep volgens de LATITUDE-criteria (Tabel 4).

Tabel 4: Algehele overleving

Stampede abiraterone LATITUDE-criteria Alle M1-patiënten	ADT alleen Aantal gebeurtenissen/aantal patiënten	ADT+AAP Aantal gebeurtenissen/aantal patiënten	HR; 95%BI
Algeheel	195/452	135/449	0,61 (0,49-0,79)
Laag risico	53/220	41/208	0,66 (0,44-0,98)
Hoog risico	142/232	94/241	0,54 (0,41-0,70)

In een bijgewerkte analyse met een follow-up van 73 maanden (James et al. Int J Cancer. 2022) werd de

verbeterde algehele overleving van alle patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker bevestigd, ongeacht of hun ziekte een hoog of een laag risico had (algemene HR = 0,60 [95% BI: 0,50-0,71]; laag risico HR = 0,54 [95% BI: 0,40-0,74]; hoog risico HR = 0,54 [95% BI: 0,43-0,69]).

Niet-gemetastaseerde HSPC met hoog risico

STAMPEDE (patiënten met nieuw gediagnosticeerde niet-gemetastaseerde HSPC met hoog risico)

In STAMPEDE (Attard et al. Lancet. 2022) werden 914 patiënten met niet-gemetastaseerde prostaatkanker met hoog risico gerandomiseerd naar ADT alleen of met abirateronacetaat (1000 mg per dag) en prednisolon/prednison (5 mg per dag; AAP). Patiënten hadden ofwel klierpositieve (N1) ziekte, of kliernegatieve (N0), lokaal gevorderde ziekte met een hoog risico (met ten minste twee van de volgende: een tumorstadium van T3 of T4, een Gleason-score van ≥ 8 en een PSA-score ≥ 40 ng/ml). Lokale radiotherapie (volgens de lokale richtlijnen) was verplicht voor N0-ziekte en aangemoedigd voor N1-ziekte. ADT werd gedurende drie jaar toegediend en AAP gedurende twee jaar of tot progressie, afhankelijk van wat zich het eerst voordeed. Bijna alle patiënten (96%) hadden een nieuw gediagnosticeerde ziekte. Van deze patiënten had in de combinatietherapiegroep 55% N0-ziekte en 39% N1-ziekte, vergeleken met respectievelijk 56% en 41% in de controlegroep. In de combinatietherapiegroep zou 82% van de patiënten lokale radiotherapie krijgen, vergeleken met 81% in de controlegroep. De mediane follow-up was 72 maanden. De combinatie van ADT met AAP (plus radiotherapie) toonde een voordeel aan wat betreft metastasevrije en algehele overleving ten opzichte van ADT alleen (plus radiotherapie) (Tabel 5).

Tabel 5: Metastasevrije en algehele overleving

	Zorgstandaard Aantal gebeurtenissen/aantal patiënten	Combinatie met ADT + AAP Aantal gebeurtenissen/ aantal patiënten	HR; 95%BI
Metastasevrije overleving	183/455	111/459	0,54 (0,43-0,68)
Algehele overleving	142/455	95/459	0,63 (0,48-0,82)

Gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

Studie 302 (chemotherapienaïeve patiënten)

Deze studie includeerde chemotherapienaïeve patiënten die asymptomatisch of licht symptomatisch waren en voor wie chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd was. Een score van 0-1 op de “Brief Pain Inventory-Short Form” (BPI-SF) als ergste pijn tijdens de laatste 24 uur werd als asymptomatisch beschouwd, en een score van 2-3 werd beschouwd als licht symptomatisch.

In studie 302 (n = 1088) was de mediane leeftijd van de geïnccludeerde patiënten 71 jaar voor patiënten behandeld met abirateron plus prednison of prednisolon en 70 jaar voor patiënten behandeld met placebo plus prednison of prednisolon. Het aantal patiënten behandeld met abirateron uitgesplitst naar etnische groep was 520 (95,4%) blank, 15 (2,8%) zwart, 4 (0,7%) Aziatisch en 6 (1,1%) overig. In beide armen was de “Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performance status” voor 76% van de patiënten 0, voor 24% van de patiënten 1. Vijftig procent van de patiënten had alleen botmetastases, nog eens 31% had metastases in het bot en weke delen of lymfklieren en 19% van de patiënten had alleen metastases in zachte weefsels of lymfklieren. Patiënten met viscerale metastases werden uitgesloten. Totale overleving en radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS) waren co-primaire eindpunten voor de werkzaamheid. Naast de meting van deze co-primaire eindpunten werd het voordeel ook geëvalueerd aan de hand van de tijd tot opiaatgebruik voor kankerpijn, de tijd tot initiatie van cytotoxische chemotherapie, de tijd tot achteruitgang van de ECOG-performance score met ≥ 1 punt en de tijd tot PSA-progressie op basis van de criteria van de Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). De studiebehandelingen werden gestopt zodra er onmiskenbaar sprake was van klinische progressie. Behandelingen konden ook worden beëindigd bij bevestigde radiologische progressie, naar het oordeel van de onderzoeker.

Radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS) werd beoordeeld met gebruik van sequentiële beeldvormende onderzoeken zoals vastgesteld door de PCWG2-criteria (voor botlaesies) en de gemodificeerde “Response Evaluation Criteria In Solid Tumors” (RECIST)-criteria (voor laesies in weke

delen). Bij analyse van de rPFS werd gebruik gemaakt van centraal beoordeelde radiologische evaluatie van de progressie.

Bij de geplande analyse van de rPFS waren er 401 events, 150 (28%) van de patiënten behandeld met abirateron en 251 (46%) van de patiënten behandeld met placebo hadden radiologisch aangetoonde progressie of waren overleden. Tussen de behandelgroepen werd een significant verschil in rPFS waargenomen (zie tabel 6 en figuur 3).

Tabel 6: Studie 302: Radiologisch bepaalde progressievrije overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateron of placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie

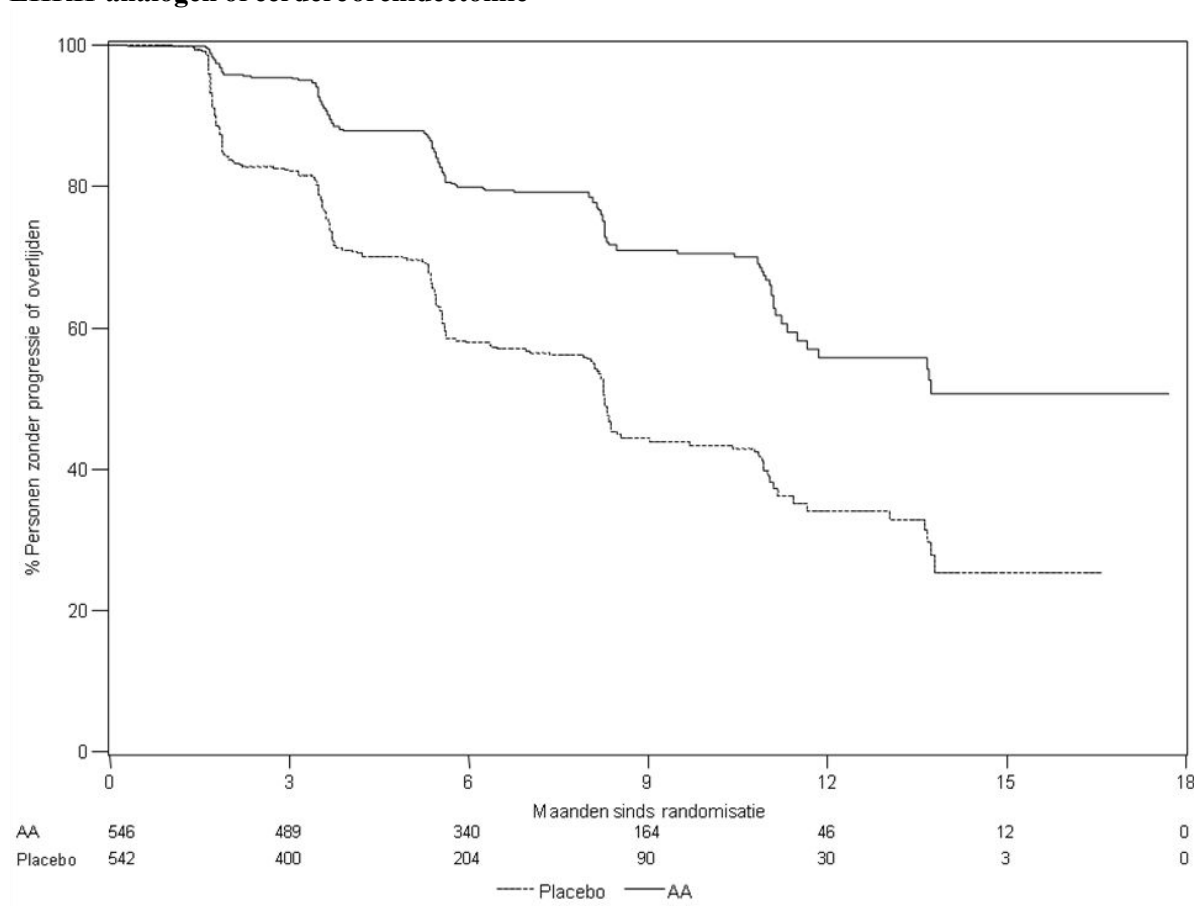
	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS)		
Progressie of overlijden	150 (28%)	251 (46%)
Mediane rPFS in maanden (95%-BI)	Niet bereikt (11,66; NS)	8,3 (8,12; 8,54)
p-waarde*	< 0,0001	
Hazard ratio** (95%-BI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NS = niet schatbaar

* De p-waarde is afgeleid van een log-rank test met stratificatie op de baseline ECOG-score (0 of 1)

** Hazard ratio < 1 is gunstig voor abirateron

Figuur 3: Kaplan-Meier-curves van de radiologisch bepaalde progressievrije overleving bij patiënten behandeld met ofwel abirateron of placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie



AA = Abirateron

Er werd echter doorgegaan met het verzamelen van gegevens over de patiënten in de studie tot en met de datum van de tweede interim-analyse van de totale overleving (Overall Survival; OS). De radiologische beoordeling van de rPFS door de onderzoeker, uitgevoerd als een follow-up sensitiviteitsanalyse, is weergegeven in tabel 7 en figuur 4.

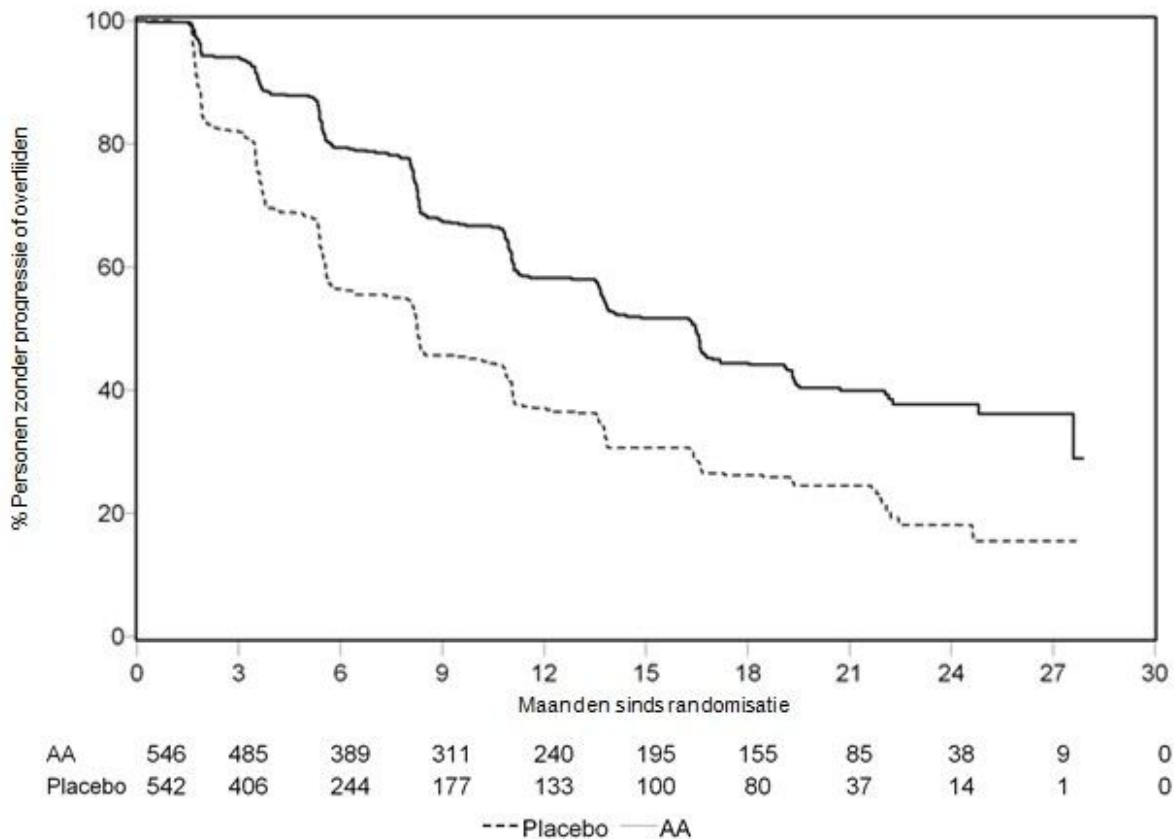
607 personen vertoonden radiologische progressie of overleden: 271 (50%) in de abirateronacetaat- groep en 336 (62%) in de placebogroep. Behandeling met abirateronacetaat verlaagde het risico op radiologische progressie of overlijden met 47% in vergelijking met placebo (HR = 0,530; 95%-BI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). De mediane rPFS was 16,5 maanden in de abirateronacetaat-groep en 8,3 maanden in de placebogroep.

Tabel 7: Studie 302: Radiologisch bepaalde progressievrije overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateron of placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie (bij de tweede interim-analyse van de OS-beoordeling door de onderzoeker)		
	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiologisch bepaalde progressievrije overleving (rPFS)		
Progressie of overlijden	271 (50%)	336 (62%)
Mediane rPFS in maanden (95%-BI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-waarde*	< 0,0001	
Hazard ratio** (95%-BI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* De p-waarde is afgeleid van een log-rank test met stratificatie op de baseline ECOG-score (0 of 1)

** Hazard ratio < 1 is gunstig voor abirateron

Figuur 4: Kaplan-Meier-curves van de radiologisch bepaalde progressievrije overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateron of placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie (bij de tweede interim- analyse van de OS-beoordeling door de onderzoeker)



AA = Abirateron

Een geplande interimanalyse van de OS werd uitgevoerd nadat er 333 overlijdensgevallen werden vastgesteld. De studie werd gedeblindeerd vanwege de omvang van het waargenomen klinische voordeel en patiënten in de placebogroep werd een behandeling met abirateron aangeboden. De totale overleving was met abirateron langer dan met placebo, met een verlaging in het overlijdensrisico van 25% (HR = 0,752; 95%-BI: [0,606; 0,934], $p = 0,0097$), maar de totale overleving was nog niet voldoende gevorderd en de interimresultaten voldeden niet aan de van tevoren vastgestelde stopzettingsgrens voor statistische significantie (zie tabel 6). De overleving werd na deze interimanalyse verder gevolgd.

De geplande definitieve analyse voor de totale overleving werd uitgevoerd nadat er 741 overlijdensgevallen waren waargenomen (mediane follow-up van 49 maanden). 65% van de patiënten (354 van de 546) die met abirateron waren behandeld waren overleden, in vergelijking met 71% van de patiënten (387 van de 542) die met placebo behandeld waren. Er werd een statistisch significant voordeel in totale overleving aangetoond ten gunste van de groep behandeld met abirateron, met een verlaging van het overlijdensrisico van 19,4% (HR = 0,806; 95%-BI: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) en een verbetering in de mediane totale overleving van 4,4 maanden (abirateron 34,7 maanden, placebo 30,3 maanden) (zie tabel 8 en figuur 5). Deze verbetering werd zelfs aangetoond ondanks het feit dat 44% van de patiënten in de placebo-arm abirateron als vervolgbehandeling kregen.

Tabel 8: Studie 302: Totale overleving van patiënten behandeld met ofwel abirateron of placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie

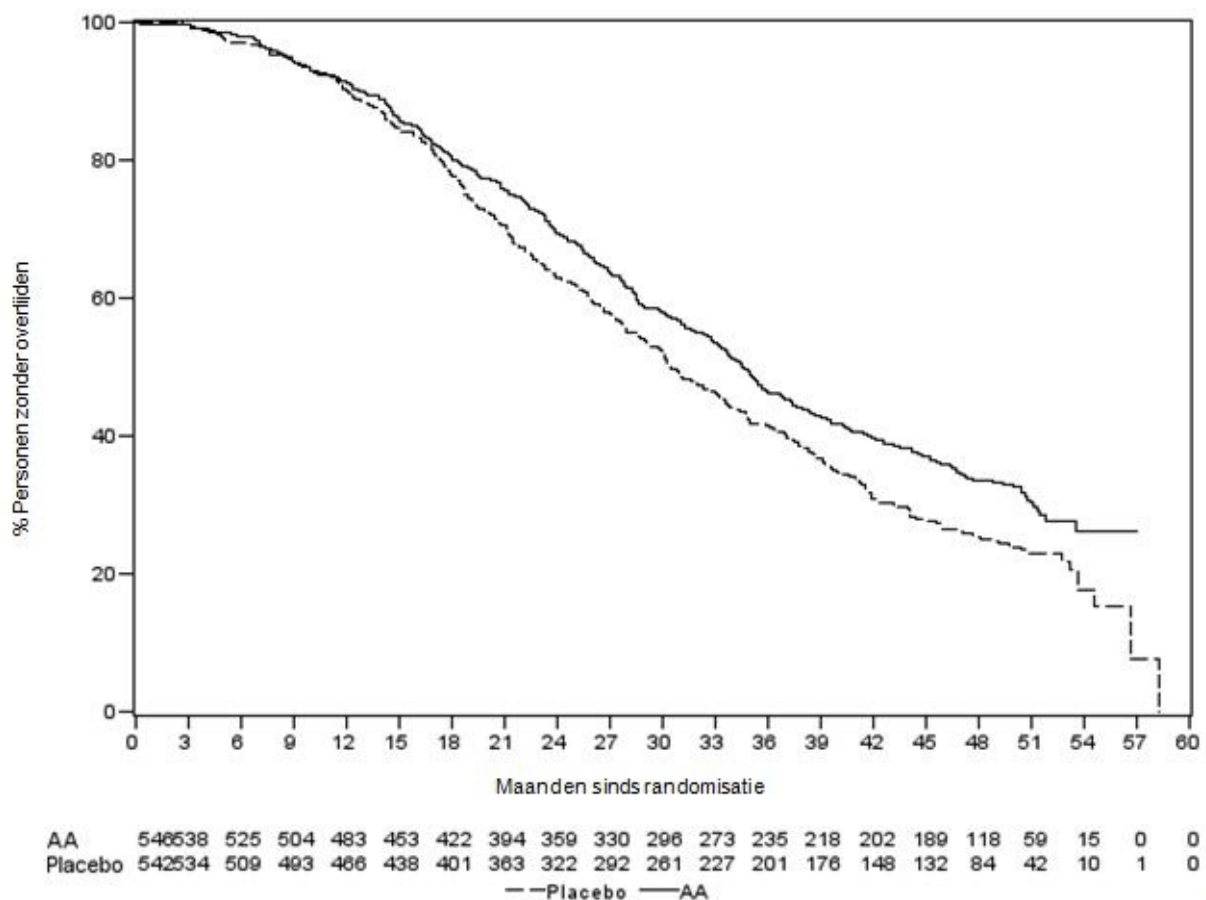
	ABIRATERON (N = 546)	Placebo (N = 542)
Interim overlevingsanalyse		
Overlijdensgevallen (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediane overleving in maanden (95%-BI)	Niet bereikt (NS; NS)	27,2 (25,95; NS)
p-waarde*	0,0097	
Hazard ratio** (95%-BI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Definitieve overlevingsanalyse		
Overlijdensgevallen	354 (65%)	387 (71%)
Mediane totale overleving in maanden (95%-BI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-waarde*	0,0033	
Hazard ratio** (95%-BI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NS = niet schatbaar

* De p-waarde is afgeleid van een log-ranktest met stratificatie op de baseline ECOG-score (0 of 1)

** Hazard ratio < 1 is gunstig voor abirateron

Figuur 5: Kaplan-Meier-overlevingscurves van patiënten behandeld met ofwel abirateron of placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie, definitieve analyse



AA = Abirateron

In aanvulling op de waargenomen verbetering in de totale overleving en de rPFS, werd voordeel aangetoond

voor behandeling met abirateron ten opzichte van placebo op alle secundaire eindpunten, zoals hieronder aangegeven.

Tijd tot progressie van de PSA op basis van de PCWG2-criteria: de mediane tijd tot PSA-progressie was 11,1 maanden voor patiënten die abirateron kregen en 5,6 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,488; 95%-BI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). De tijd tot PSA-progressie werd met behandeling met abirateron ongeveer verdubbeld (HR = 0,488). Het aandeel personen met een bevestigde PSA-respons was in de abirateron-groep groter dan in de placebogroep (62% vs. 24%; $p < 0,0001$). Bij personen met meetbare aandoening van de weke delen werden met abirateron- behandeling significant verhoogde aantallen van complete en partiële tumorresponsen gezien.

Tijd tot opiaatgebruik voor kankerpijn: de mediane tijd tot opiaatgebruik voor prostaatkankerpijn was op het moment van de definitieve analyse 33,4 maanden voor patiënten die abirateron kregen en was 23,4 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,721; 95%-BI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tijd tot het beginnen met cytotoxische chemotherapie: de mediane tijd tot initiatie van cytotoxische chemotherapie was 25,2 maanden voor patiënten die abirateron kregen en 16,8 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,580; 95%-BI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tijd tot achteruitgang van de ECOG-performance score met ≥ 1 punt: de mediane tijd tot achteruitgang van de ECOG-performance score met ≥ 1 punt was 12,3 maanden voor patiënten die abirateron kregen en 10,9 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,821; 95%-BI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

De volgende eindpunten van de studie lieten een statistisch significant voordeel zien ten gunste van behandeling met abirateron.

Objectieve respons: objectieve respons werd vastgesteld als het aandeel personen met meetbare ziekte die een complete of partiële respons bereikten volgens de RECIST-criteria (om als doellaesie te worden beschouwd, moest een lymfklier op baseline ≥ 2 cm zijn). Het aandeel personen met meetbare ziekte op baseline die een objectieve respons hadden, was 36% in de abirateron-groep en 16% in de placebogroep ($p < 0,0001$).

Pijn: behandeling met abirateron verlaagde het risico op progressie van de gemiddelde pijnintensiteit significant met 18% in vergelijking met placebo ($p = 0,0490$). De mediane tijd tot progressie was 26,7 maanden in de abirateron-groep en 18,4 maanden in de placebogroep.

Tijd tot achteruitgang in de FACT-P (totaalscore): behandeling met abirateron verlaagde het risico van achteruitgang in de FACT-P (totaalscore) met 22% in vergelijking met placebo ($p = 0,0028$). De mediane tijd tot achteruitgang in de FACT-P (totaalscore) was 12,7 maanden in de abirateron-groep en 8,3 maanden in de placebogroep.

Studie 301 (patiënten die eerder chemotherapie hadden gehad)

In studie 301 werden patiënten geïncludeerd die eerder docetaxel hadden gekregen. Patiënten hoefden geen ziekteprogressie te vertonen op docetaxel, aangezien toxiciteit door deze chemotherapie kan hebben geleid tot stopzetting ervan. Patiënten werden op de studiebehandeling gehouden totdat er progressie was in PSA (bevestigde verhoging van 25% boven baseline of boven de laagste waarde van de patiënt) samen met radiologische progressie, gedefinieerd in het protocol, en symptomatische of klinische progressie. Patiënten met eerdere ketoconazolbehandeling voor prostaatkanker werden uitgesloten van deze studie. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de totale overleving.

De mediane leeftijd van ingesloten patiënten was 69 jaar (spreiding 39-95). Het aantal patiënten behandeld met abirateron per etnische groep was 737 (93,2%) Kaukasisch, 28 (3,5%) zwart, 11 (1,4%) Aziatisch en 14 (1,8%) overig. Elf procent van de geïncludeerde patiënten had een ECOG-performance score van 2; 70% had radiologisch bewijs van ziekteprogressie met of zonder PSA-progressie; 70% had één eerdere cytotoxische chemotherapie ontvangen en 30% twee. Levermetastase was aanwezig bij 11% van de patiënten die met abirateron werden behandeld.

In een geplande analyse, uitgevoerd nadat er 552 sterfgevallen waren waargenomen, was 42% (333 van de 797) van de patiënten behandeld met abirateron overleden, in vergelijking met 55% (219 van de 398) van de patiënten behandeld met placebo. Bij de patiënten behandeld met abirateron werd een statistisch significante

verbetering van de mediane totale overleving gezien (zie tabel 9).

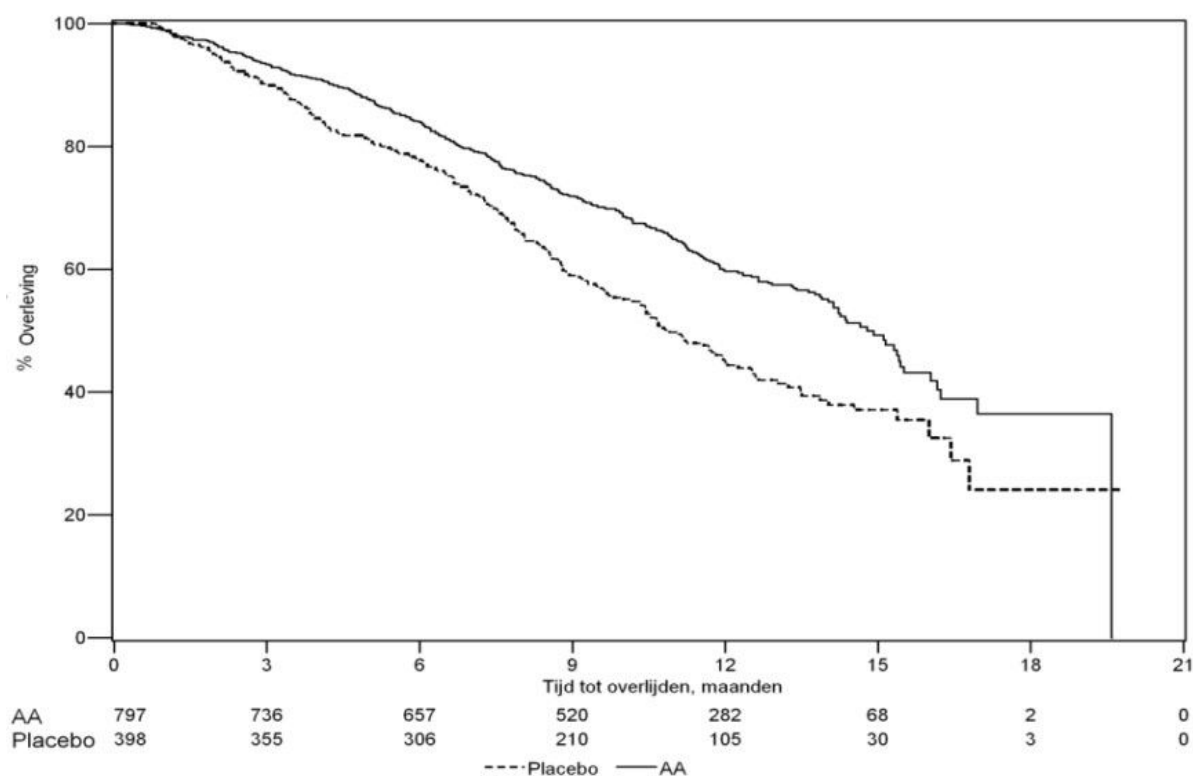
Tabel 9: Totale overleving van patiënten die ofwel met abirateron ofwel met placebo werden behandeld, in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie		
	ABIRATERON (N = 797)	Placebo (N = 398)
Primaire overlevingsanalyse		
Sterfgevallen (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediane overleving (maanden) (95%-BI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-waarde ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Geactualiseerde overlevingsanalyse		
Sterfgevallen (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediane overleving (maanden) (95%-BI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95%-BI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a De p-waarde wordt afgeleid van een log-rank test, met stratificatie op ECOG performance status score (0-1 vs. 2), pijnscore (afwezig vs. aanwezig), aantal eerdere chemotherapieschema's (1 vs. 2), en type ziekteprogressie (alleen PSA vs. radiologisch).

^b De hazard ratio wordt afgeleid van een gestratificeerd proportioneel "hazards"-model. Een hazard ratio < 1 is gunstig voor abirateron

Op alle evaluatietijdstippen na de eerste paar maanden van de behandeling bleef van de patiënten behandeld met abirateron een hoger percentage in leven, in vergelijking met het percentage van de patiënten behandeld met placebo (zie figuur 6).

Figuur 6: Kaplan-Meier overlevingscurves van patiënten behandeld met ofwel abirateron of placebo in combinatie met prednison of prednisolon plus LHRH-analogen of eerdere orchidectomie

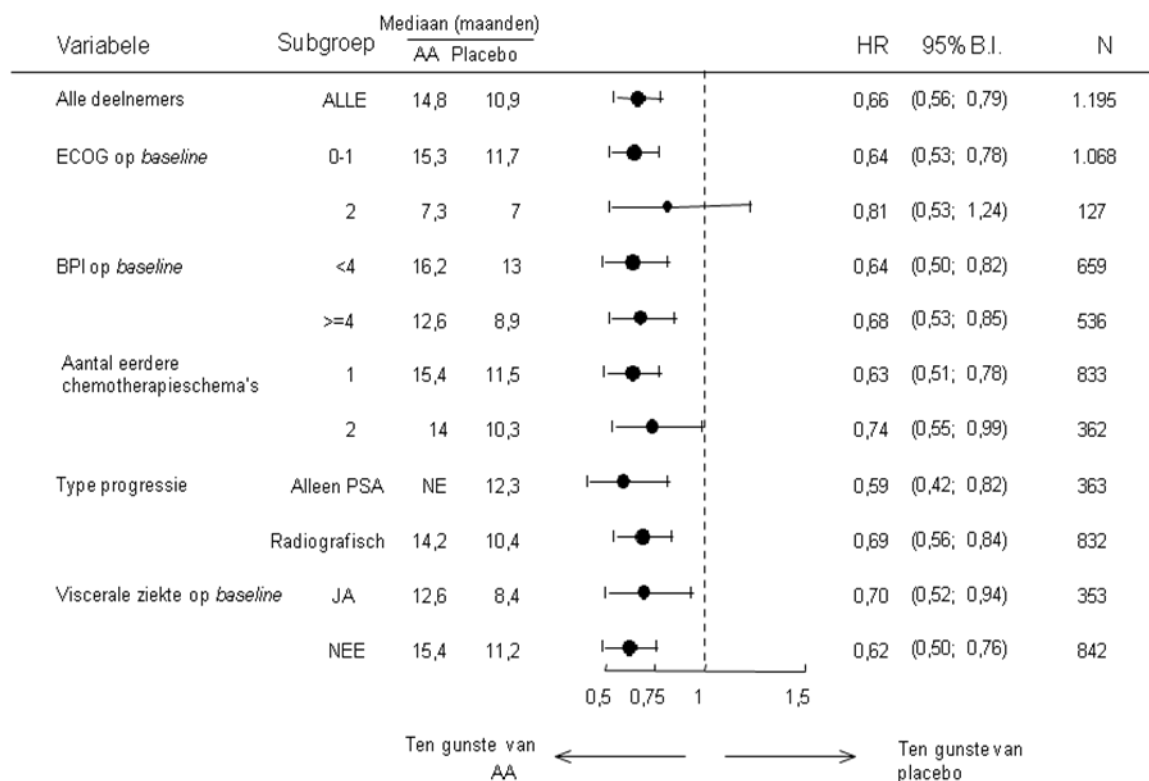


AA = Abirateron

Overlevingsanalyses van subgroepen toonden een consistent overlevingsvoordeel voor behandeling met

abirateron (zie figuur 7).

Figuur 7: Totale overleving per subgroep: hazard ratio en 95%-betrouwbaarheidsinterval



AA = Abirateron; BPI = Brief Pain Inventory; BI = betrouwbaarheidsinterval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance score; HR = hazard ratio; NE = niet evalueerbaar

Naast de waargenomen verbetering van de totale overleving waren ook alle secundaire studie-eindpunten gunstig voor abirateron en statistisch significant na correctie voor meervoudig testen, als volgt:

Patiënten die abirateron kregen, toonden in vergelijking met patiënten die placebo kregen een significant hoger totaal PSA-responspercentage (gedefinieerd als een verlaging van $\geq 50\%$ ten opzichte van baseline), namelijk 38% vs. 10%, $p < 0,0001$.

De mediane tijd tot PSA-progressie was 10,2 maanden voor patiënten behandeld met abirateron en 6,6 maanden voor patiënten behandeld met placebo (HR = 0,580; 95%-BI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

De mediane radiologisch bepaalde progressievrije overleving was 5,6 maanden voor patiënten behandeld met abirateron en 3,6 maanden voor patiënten die placebo kregen (HR = 0,673; 95%-BI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Pijn

Het percentage patiënten met pijnverlichting was statistisch significant hoger in de abirateron-groep dan in de placebogroep (44% vs. 27%, $p = 0,0002$). Een responder voor pijnverlichting was gedefinieerd als een patiënt die op twee achtereenvolgende evaluaties, met minstens 4 weken ertussen, over de laatste 24 uur in de ergste pijnintensiteitscore op de BPI-SF een afname van minstens 30% ten opzichte van baseline ervoer, zonder hogere score van het analgeticagebruik. Alleen patiënten met een pijnscore van ≥ 4 op baseline en ten minste één post-baseline pijnscore (N = 512) werden op pijnverlichting geanalyseerd.

In vergelijking met patiënten die placebo gebruikten, had een lager percentage patiënten behandeld met abirateron pijnprogressie in maand 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) en 18 (35% vs. 46%). Pijnprogressie was gedefinieerd als een verhoging van $\geq 30\%$ ten opzichte van baseline in de ergste pijnintensiteitscore op de BPI-SF over de voorafgaande 24 uur, zonder verlaging van de score voor het analgeticagebruik, waargenomen op twee achtereenvolgende bezoeken, of een verhoging van $\geq 30\%$ in de score voor het

analgeticagebruik, waargenomen op twee achtereenvolgende bezoeken. De tijd tot pijnprogressie in het 25ste percentiel was 7,4 maanden in de abirateron-groep, vs. 4,7 maanden in de placebogroep.

Skeletgerelateerde voorvallen

In de abirateron-groep had een lager percentage patiënten skeletgerelateerde voorvallen in vergelijking met de placebogroep na 6 maanden (18% vs. 28%), 12 maanden (30% vs. 40%) en 18 maanden (35% vs. 40%). De tijd tot het eerste skeletgerelateerde voorval in het 25ste percentiel in de abirateron-groep was twee keer zo hoog als bij de controlegroep: 9,9 maanden vs. 4,9 maanden. Een skeletgerelateerd voorval was gedefinieerd als een pathologische fractuur, ruggenmergcompressie, palliatieve botbestraling of een botoperatie.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat abirateron bevat, in alle subgroepen van pediatrische patiënten met gevorderde prostaatkanker. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van abirateron en abirateronacetaat na toediening van abirateronacetaat is bestudeerd bij gezonde personen, bij patiënten met gemetastaseerde gevorderde prostaatkanker en bij personen zonder kanker, met lever- of nierinsufficiëntie. Abirateronacetaat wordt *in vivo* snel omgezet in abirateron, dat de biosynthese van androgenen remt (zie rubriek 5.1).

Absorptie

Na orale toediening van abirateronacetaat in nuchtere toestand is de tijd tot het bereiken van de maximale plasma-abirateronconcentratie ongeveer 2 uur.

Toediening van abirateronacetaat met voedsel leidt, in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, tot een verhoging van de gemiddelde systemische blootstelling aan abirateron met een factor 10 (AUC) tot 17 (C_{max}), afhankelijk van het vetgehalte van de maaltijd. Gezien de normale variatie in de samenstelling van maaltijden, kan het innemen van abirateron met voedsel mogelijk leiden tot sterk variabele blootstellingen. Daarom mag abirateron niet worden ingenomen met voedsel. BIXODALAN moet eenmaal daags als een enkele dosis worden ingenomen op een lege maag. BIXODALAN moet minstens twee uur na het eten worden ingenomen en er mag minstens één uur na inname van BIXODALAN geen voedsel gegeten worden. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt (zie rubriek 4.2).

Distributie

De plasma-eiwitbinding van ^{14}C -abirateron in humaan plasma is 99,8%. Het schijnbare distributievolume is ongeveer 5.630 L, wat suggereert dat abirateron in sterke mate naar de perifere weefsels wordt verdeeld.

Biotransformatie

Na orale toediening van ^{14}C -abirateronacetaat in de vorm van capsules, wordt abirateronacetaat gehydrolyseerd tot abirateron, dat vervolgens wordt afgebroken via onder meer sulfatie, hydroxylering en oxidatie, voornamelijk in de lever. Het grootste deel van de circulerende radioactiviteit (ongeveer 92%) wordt gevonden in de vorm van metabolieten van abirateron. Van de 15 detecteerbare metabolieten vertegenwoordigen twee hoofdmetabolieten, abirateronsulfaat en N-oxide-abirateronsulfaat, elk ongeveer 43% van de totale radioactiviteit.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van abirateron in plasma is ongeveer 15 uur, op basis van gegevens van gezonde personen. Na orale toediening van 1.000 mg ^{14}C -abirateronacetaat wordt ongeveer 88% van de radioactieve dosis teruggevonden in de feces en ongeveer 5% in de urine. De belangrijkste verbindingen in de feces zijn onveranderd abirateronacetaat en abirateron (respectievelijk ongeveer 55% en 22% van de toegediende dosis).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van abirateronacetaat werd onderzocht bij personen met reeds bestaande milde of matige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh Klasse A en B) en bij gezonde controlepersonen. De systemische blootstelling aan abirateron na een eenmalige orale dosis van 1.000 mg steeg respectievelijk met ongeveer 11% en 260% bij personen met reeds bestaande milde en matige leverinsufficiëntie. De gemiddelde halfwaardetijd van abirateron wordt tot ongeveer 18 uur verlengd bij personen met milde leverinsufficiëntie en tot ongeveer 19 uur bij personen met matige leverinsufficiëntie.

In een andere studie werd de farmacokinetiek van abirateron onderzocht bij personen met reeds bestaande ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse C) (n = 8) en bij 8 gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie. De AUC aan abirateron steeg met ongeveer 600% en de fractie vrij geneesmiddel steeg met 80% bij personen met ernstige leverinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale leverfunctie.

Voor patiënten met reeds bestaande milde leverinsufficiëntie is geen aanpassing van de dosis nodig. Het gebruik van abirateronacetaat moet zorgvuldig worden geëvalueerd bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, bij wie het voordeel duidelijk moet opwegen tegen de mogelijke risico's (zie de rubrieken 4.2 en 4.4). Abirateronacetaat mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Voor patiënten die tijdens de behandeling levertoxiciteit ontwikkelen, kan het nodig zijn de behandeling op te schorten en de dosis aan te passen (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van abirateronacetaat werd bij patiënten met terminale nierziekte op een stabiel hemodialyseschema vs. 'matched controls' met een normale nierfunctie. De systemische blootstelling aan abirateron na een eenmalige orale dosis van 1.000 mg steeg niet bij personen met terminale nierziekte op hemodialyse. Bij toediening aan patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief ernstige nierinsufficiëntie, is geen verlaging van de dosis nodig (zie rubriek 4.2). Er is echter geen klinische ervaring bij patiënten met prostaatkanker en ernstige nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten wordt geadviseerd voorzichtig te zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle diertoxiciteitsstudies waren de concentraties circulerend testosteron significant verlaagd. Als gevolg daarvan werden een afname in orgaangewichten en morfologische en/of histopathologische veranderingen waargenomen in de geslachtsorganen en in de bijnieren, de hypofyse en de borstklieren. Alle veranderingen bleken volledig of gedeeltelijk reversibel. De veranderingen in de geslachtorganen en androgeengevoelige organen komen overeen met de farmacologie van abirateron. Alle behandelinggerelateerde hormonale veranderingen waren reversibel of bleken na een herstelperiode van 4 weken te verdwijnen.

In vruchtbaarheidsstudies bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten verminderde abirateronacetaat de vruchtbaarheid, hetgeen volledig reversibel was in 4 tot 16 weken nadat abirateronacetaat was gestaakt.

In een ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij de rat had abirateronacetaat effect op de zwangerschap, waarbij foetaal gewicht en foetale overleving verminderden. Hoewel abirateronacetaat niet teratogeen was, werden er effecten op de uitwendige genitaliën gezien.

In deze vruchtbaarheids- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies die bij de rat werden uitgevoerd, waren alle effecten gerelateerd aan de farmacologische activiteit van abirateron.

Met uitzondering van veranderingen in de geslachtsorganen die in alle diertoxicologische studies werden gezien, duiden niet-klinische gegevens niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Abirateronacetaat was niet carcinogeen in een 6-maanden studie in de transgene (Tg.rasH2) muis. In een 24-maanden carcinogeniciteitsstudie in de rat verhoogde abirateronacetaat de incidentie van neoplasmata van interstitiële cellen in de testes. Deze bevinding wordt beschouwd als gerelateerd aan de farmacologische werking van abirateron en rat-specifiek. Abirateronacetaat was niet

carcinogeen in vrouwelijke ratten.

Milieurisicobeoordeling (ERA)

De werkzame stof, abirateron, vormt een risico voor het aquatische milieu, in het bijzonder voor vissen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose natrium

Natriumlaurylsulfaat

Povidon (E1201)

Microkristallijne cellulose (E460)

Lactose monohydraat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Polyvinylalcohol (E1203)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Talk (E553b)

Rood ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisters: 3 jaar.

Flessen: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten worden geleverd in:

- Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC blisterverpakkingen met 56, 60, 84, 112 filmomhulde tabletten.
- Aluminium-OPA/Alu/PVC of Aluminium-PVC/PE/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 56x1, 60x1, 84x1, 112x1 filmomhulde tabletten.
- Hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) –flessen, met zuurstofabsorberend kokertje, afgesloten met een polypropyleen (PP) schroefdop met kindveilige sluiting die 60 filmomhulde tabletten bevatten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Op basis van het werkingsmechanisme kan dit geneesmiddel schadelijk zijn voor een foetus in ontwikkeling;

daarom mogen vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen zijn het niet hanteren zonder bescherming, bijv. handschoenen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd. Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het aquatische milieu (zie rubriek 5.3).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bixodalan 500 mg filmomhulde tabletten (Aluminium-OPA/Alu/PVC blisterverpakking): BE585564
Bixodalan 500 mg filmomhulde tabletten (Aluminium-PVC/PE/PVDC blisterverpakking): BE585555
Bixodalan 500 mg filmomhulde tabletten (HDPE-fles): BE585573

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juni 2021

Datum van laatste verlenging: 14 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 10/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025