

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYTIGA 250 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 189 mg Lactose und 6,8 mg Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Weiß bis cremefarbene ovale Tabletten (15,9 mm lang und 9,5 mm breit), geprägt mit „AA250“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:

- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dieses Arzneimittel sollte von einem Arzt, der Erfahrung mit der Behandlung eines metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat, verschrieben werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (vier 250 mg Tabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf (siehe „Art der Anwendung“ unten). Die Einnahme der Tabletten zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die systemische Exposition von Abirateron (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

ZYTIGA ist mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis von Prednison oder Prednisolon beträgt 10 mg täglich.

Eine medizinische Kastration mit einem luteinisierenden Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Serum-Transaminasen sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen einmal im Monat kontrolliert werden. Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen in den ersten drei Monaten der

Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie oder bei Patienten, die während der Behandlung mit ZYTIGA eine Hypokaliämie entwickeln, ist ein Beibehalten des Kalium-Spiegels der Patienten von  $\geq 4,0$  mmol/l zu berücksichtigen.

Falls Patienten Toxizitäten im Schweregrad  $\geq 3$ , einschließlich Hypertonie, Hypokaliämie, Ödeme und andere nicht mineralokortikoid-bedingte Toxizitäten, entwickeln, soll die Behandlung unterbrochen werden und eine entsprechende medizinische Versorgung eingeleitet werden. Die Behandlung mit ZYTIGA soll nicht fortgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind.

Im Falle einer versäumten Tagesdosis von ZYTIGA, Prednison oder Prednisolon soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.

#### *Hepatotoxizität*

Falls Patienten während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase [ALT] oder der Aspartataminotransferase [AST] über das 5-Fache der oberen Grenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN]), soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten kann eine erneute Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 500 mg (zwei Tabletten) einmal täglich erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollen die Serum-Transaminasen über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschließend einmal monatlich überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität unter reduzierter Dosis von 500 mg täglich erneut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und diese Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung, Child-Pugh Klasse A, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) erhöht die systemische Exposition von Abirateron nach einer oralen Einmaldosis von 1.000 mg Abirateronacetat um das ungefähr 4-Fache (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Es kann keine Empfehlung zur Dosisanpassung gegeben werden. Die Anwendung von ZYTIGA soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, mit Vorsicht bewertet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). ZYTIGA soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch bei Patienten mit Prostatakarzinom und schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von ZYTIGA bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

ZYTIGA ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen mindestens zwei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eingenommen werden; nach der Einnahme der Tabletten soll mindestens eine Stunde lang keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Sie sollen unzerteilt mit Wasser geschluckt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6).
- schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2)].

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Hypertonie, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz infolge eines Mineralkortikoid-Überschusses

ZYTIGA kann aufgrund der erhöhten Mineralkortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition (siehe Abschnitt 5.1) Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie (z. B. Patienten unter Herzglykosiden), oder Flüssigkeitsretention (z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz), schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie beeinträchtigt werden könnten, sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll ZYTIGA mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studie 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50% waren von der Phase-III-Studie mit ZYTIGA ausgeschlossen. Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen kardialen Arrhythmien, die eine medizinische Therapie benötigen, waren von der Studie 302 ausgeschlossen. Die Sicherheit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von < 50% oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV (Studie 302) wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z. B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit ZYTIGA soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden. Während der Behandlung sollen Blutdruck, Serum-Kalium, Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine Herzinsuffizienz über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Eine QT-Verlängerung wurde bei Patienten beobachtet, die eine Hypokaliämie im Zusammenhang mit einer ZYTIGA-Behandlung entwickelten. Die Herzfunktion ist nach klinischer Indikation zu kontrollieren, eine entsprechende Versorgung ist einzuleiten und ein Abbruch dieser Behandlung ist in Betracht zu ziehen, wenn eine klinisch signifikante Verminderung der Herzfunktion auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

#### Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung

In kontrollierten klinischen Studien traten deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zum Absetzen der Behandlung oder einer Dosismodifikation führten (siehe Abschnitt 4.8). Serum-Transaminasenspiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache der ULN kommt, soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung kann erst nach Rückgang der Leberwerte auf die

Ausgangswerte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und die Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von ZYTIGA in dieser Population stützen.

Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Die Anwendung von ZYTIGA soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). ZYTIGA soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nach Markteinführung liegen seltene Berichte über akutes Leberversagen und fulminante Hepatitis vor, einige mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8).

#### Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen. Wenn die Behandlung mit ZYTIGA nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben).

Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.

#### Knochendichte

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom (kastrationsresistentem Prostatakarzinom) kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von ZYTIGA zusammen mit einem Glucokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

#### Vorangegangene Therapie mit Ketoconazol

Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Response-Raten auftreten.

#### Hyperglykämie

Die Anwendung von Glucokortikoiden kann eine Hyperglykämie verstärken. Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes häufig gemessen werden.

#### Anwendung zusammen mit Chemotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZYTIGA bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ZYTIGA nicht einnehmen. Eine Dosis von vier Tabletten enthält mehr als 1 mmol (oder 27,2 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

#### Potenzielle Risiken

Bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, einschließlich derer unter Behandlung mit ZYTIGA, können Anämien und sexuelle Funktionsstörungen auftreten.

### Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Es wurden Fälle von Myopathie bei mit ZYTIGA behandelten Patienten berichtet. Einige Patienten erkrankten an Rhabdomyolyse einschließlich Nierenversagen. Die meisten Fälle traten im ersten Monat der Behandlung auf und waren nach Absetzen von ZYTIGA reversibel. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit der Entstehung von Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Starke CYP3A4-Induktoren sollen aufgrund des Risikos einer verringerten Exposition von Abirateron während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Einfluss von Nahrungsmitteln auf Abirateronacetat

Die Anwendung zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln wurde nicht nachgewiesen. Daher darf dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

#### *Potentieller Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Abirateron*

In einer klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die mit einem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin 600 mg täglich über 6 Tage vorbehandelt wurden, gefolgt von einer Einzeldosis Abirateronacetat 1.000 mg, war die mittlere Plasma  $AUC_{\infty}$  von Abirateron um 55% verringert.

Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) sollen während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative.

In einer separaten klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Abirateron.

#### *Potentieller Einfluss auf die Exposition von anderen Arzneimitteln*

Abirateron ist ein Inhibitor der Arzneimittel-metabolisierenden Leberenzyme CYP2D6 und CYP2C8. In einer Studie, die die Wirkung von Abirateronacetat (plus Prednison) auf eine Einzeldosis des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (AUC) um etwa 2,9-fach erhöht. Die  $AUC_{24}$  für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33% an.

Vorsicht ist geboten bei Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol (die drei letzten Arzneimittel benötigen CYP2D6, um ihre aktiven analgetisch wirksamen Metaboliten zu bilden).

In einer CYP2C8-Arzneimittel-Interaktionsstudie mit gesunden Probanden war die AUC von Pioglitazon bei gleichzeitiger Gabe einer 1.000 mg Einzeldosis Abirateronacetat um 46% erhöht und die AUCs von M-III und M-IV, den aktiven Metaboliten von Pioglitazon, jeweils um 10% verringert. Obwohl diese Ergebnisse darauf hinweisen, dass kein klinisch relevanter Anstieg der Exposition zu erwarten ist, wenn ZYTIGA mit Arzneimitteln kombiniert wird, die überwiegend über CYP2C8 eliminiert werden, sollen Patienten auf Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem

CYP2C8-Substrat mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig angewendet wird.

*In vitro* zeigten die Hauptmetabolite Abirateron-Sulfat und N-Oxid-Abirateron-Sulfat eine Hemmung des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1, was infolgedessen zu einem Anstieg der Konzentrationen von Arzneimitteln führen kann, die durch OATP1B1 eliminiert werden. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine Transporter-basierte Interaktion bestätigen.

*Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern*

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von ZYTIGA mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de Pointes* induzieren können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc., Vorsicht geboten.

*Anwendung mit Spironolacton*

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann die Serumlevel des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit ZYTIGA wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von ZYTIGA in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Abirateron oder seine Metabolite im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

ZYTIGA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt und ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

ZYTIGA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

Abirateron beeinträchtigte die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten. Diese Effekte waren jedoch vollständig reversibel (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ZYTIGA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, sind periphere Ödeme, Hypokaliämie, Hypertonie und Infektion der Harnwege.

Sonstige wichtige Nebenwirkungen schließen Herzerkrankungen, Hepatotoxizität, Frakturen und allergische Alveolitis ein.

ZYTIGA kann als pharmakodynamische Folge seines Wirkmechanismus zu Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention führen. In klinischen Studien wurden die erwarteten mineralkortikoiden Nebenwirkungen häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, als bei Patienten der Placebo-Gruppe: Hypokaliämie bei 21% gegenüber 11%, Hypertonie bei 16% gegenüber 11% und Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme) bei 26% gegenüber 20%. Bei mit Abirateronacetat behandelten Patienten wurden bei 4% Hypokaliämie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) sowie bei 2% Hypertonie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) beobachtet. Mineralkortikoide Wirkungen konnten im Allgemeinen erfolgreich medizinisch behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Studien mit Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die mit einem LHRH-Analogen behandelt wurden oder bei denen vorher eine Orchiektomie durchgeführt worden war, wurde ZYTIGA in einer Dosierung von 1.000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon (10 mg täglich) gegeben.

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.



**Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind**

| <b>Systemorganklasse</b>  | <b>Nebenwirkung und Häufigkeit</b>   |
|---|--|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            | Sehr häufig: Harnwegsinfektion<br>Häufig: Sepsis   |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>   | Gelegentlich: Nebenniereninsuffizienz  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              | Sehr häufig: Hypokaliämie<br>Häufig: Hypertriglyceridämie  |
| <b>Herzerkrankungen</b>   | Häufig: Herzinsuffizienz*, Angina Pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie<br>Nicht bekannt: Myokardinfarkt, QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  | Sehr häufig: Hypertonie  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>         | Selten: allergische Alveolitis <sup>a</sup>  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            | Sehr häufig: Diarrhö<br>Häufig: Dyspepsie  |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      | Häufig: erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase<br>Selten: fulminante Hepatitis, akutes Leberversagen                                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                 | Häufig: Hautausschlag  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>             | Gelegentlich: Myopathie, Rhabdomyolyse   |
| <b>Erkrankungen der Niere und der Harnwege</b>                            | Häufig: Hämaturie  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       | Sehr häufig: periphere Ödeme   |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | Häufig: Frakturen**  |

\* Herzinsuffizienz umfasst auch kongestive Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion und verminderte Ejektionsfraktion

\*\* Frakturen beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme der pathologischen Frakturen

<sup>a</sup> Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen des CTCAE-Schweregrades 3 (Version 3.0) traten bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, auf: Hypokaliämie 3%, Harnwegsinfektion 2%, erhöhte Alaninaminotransferase, Hypertonie, erhöhte Aspartataminotransferase, Frakturen 2%; periphere Ödeme, Herzinsuffizienz 1% und Vorhofflimmern 1%. Im CTCAE-Schweregrad 3 (Version 3.0) traten bei < 1% der Patienten Hypertriglyceridämie und Angina Pectoris auf. Im CTCAE-Schweregrad 4 (Version 3.0) traten bei < 1% der Patienten periphere Ödeme, Hypokaliämie, Harnwegsinfektion, Herzinsuffizienz und Frakturen auf.

#### Darstellung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Kardiovaskuläre Reaktionen*

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studie 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50% waren von beiden Phase-III-Studien ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten (aktiv behandelte und mit Placebo behandelte Patienten) erhielten eine begleitende Androgenentzugstherapie, vorwiegend unter Verwendung von LHRH-Analoga, die mit Diabetes, Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod in Verbindung gebracht wird. Die Inzidenz für kardiovaskuläre Nebenwirkungen in den Phase-III-Studien bei Patienten, die Abirateronacetat eingenommen haben, verglichen mit Patienten, die Placebo eingenommen haben, war wie folgt: Hypertonie 14,5% vs. 10,5%; Vorhofflimmern 3,4% vs. 3,4%; Tachykardie 2,8% vs. 1,7%; Angina Pectoris 1,9% vs. 0,9%; Herzinsuffizienz 1,9% vs. 0,6% und Arrhythmie 1,1% vs. 0,4%.

### *Hepatotoxizität*

Bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, wurde über Hepatotoxizität mit erhöhten Werten für ALT, AST und Gesamt-Bilirubin berichtet. In allen klinischen Studien wurde von erhöhten Leberwerten (ALT- oder AST-Anstieg von > 5-fach ULN oder Bilirubin-Anstieg von > 1,5-fach ULN), typischerweise während der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn, bei ungefähr 4% der Patienten berichtet, die Abirateronacetat erhielten. In der klinischen Studie 301 traten erhöhte Leberwerte eher bei den Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Ausgangswerten auf als bei den Patienten mit normalen Ausgangswerten. Wenn um > 5-fach ULN erhöhte ALT- oder AST-Werte oder um > 3-fach ULN erhöhte Bilirubinwerte gemessen wurden, wurde die Gabe von Abirateronacetat ausgesetzt oder abgebrochen. In zwei Fällen kam es zu deutlich erhöhten Leberwerten (siehe Abschnitt 4.4). Diese zwei Patienten mit einer normalen Baseline-Leberfunktion entwickelten eine Erhöhung der ALT- oder AST-Werte um 15- bis 40-fach ULN und der Bilirubin-Werte um 2- bis 6-fach ULN. Nach Absetzen der Behandlung normalisierten sich die Leberwerte bei beiden Patienten und ein Patient wurde erneut behandelt, ohne dass die erhöhten Werte noch einmal auftraten. In Studie 302 wurden bei 35 (6,5%) Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, Erhöhungen der ALT- oder AST-Werte beobachtet. Erhöhungen der Aminotransferase zeigten sich bei allen bis auf 3 Patienten rückläufig (2 mit neuen multiplen Lebermetastasen und 1 mit Erhöhung des AST-Wertes ungefähr 3 Wochen nach der letzten Abirateronacetat-Dosis). Über ein Absetzen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der ALT- und AST-Werte wurde bei 1,7% und 1,3% der mit Abirateronacetat behandelten Patienten beziehungsweise bei 0,2% und 0% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet; es wurde über keine Todesfälle aufgrund hepatotoxischer Ereignisse berichtet.

In klinischen Studien wurde das Risiko für eine Hepatotoxizität durch Ausschluss von Patienten mit einer Hepatitis oder signifikanten Veränderungen der Leberwerte zu Beginn der Studie verringert. In der Studie 301 wurden Patienten mit Ausgangswerten von ALT und AST von  $\geq 2,5$ -fach ULN ohne Lebermetastasen bzw. > 5-fach ULN bei vorhandenen Lebermetastasen ausgeschlossen. In der Studie 302 waren Patienten mit Lebermetastasen nicht eingeschlossen und Patienten mit ALT- und AST-Ausgangswerten  $\geq 2,5$ -fach ULN wurden ausgeschlossen. Traten bei Patienten während der klinischen Studien anomale Leberwerte auf, wurden unverzüglich die nötigen Maßnahmen ergriffen: Ein Abbruch der Behandlung war erforderlich und eine erneute Behandlung wurde erst wieder aufgenommen, wenn die Leberwerte wieder auf die Ausgangswerte des Patienten zurückgegangen waren (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten > 20-fach ULN wurden nicht erneut behandelt. Die Sicherheit einer erneuten Behandlung bei diesen Patienten ist nicht bekannt. Der Mechanismus für eine Hepatotoxizität ist nicht bekannt.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen zur Überdosierung von ZYTIGA beim Menschen sind begrenzt.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung ausgesetzt und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überwachung von Arrhythmien, Hypokaliämie und hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Flüssigkeitsretention. Auch die Leberfunktion soll untersucht werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel, ATC-Code: L02BX03

#### Wirkmechanismus

Abirateronacetat (ZYTIGA) wird *in vivo* zu Abirateron, einem Androgen-Biosynthese-Inhibitor umgewandelt. Abirateron inhibiert selektiv das Enzym 17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimiert und ist für die Androgen-Biosynthese erforderlich. CYP17 katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorstufen DHEA bzw. Androstenedion durch 17 $\alpha$ -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung. Die CYP17-Inhibition führt außerdem zu einer erhöhten Mineralkortikoid-Produktion in den Nebennieren (siehe Abschnitt 4.4).

Androgensensitive Prostatakarzinome sprechen auf eine androgenspiegelsenkende Behandlung an. Androgenentzugstherapien, wie eine Behandlung mit LHRH-Analoga oder eine Orchiektomie, senken die Androgenproduktion in den Hoden, wirken sich jedoch nicht auf die Androgenproduktion in den Nebennieren oder im Tumor aus. Eine Behandlung mit ZYTIGA senkt den Serum-Testosteron-Spiegel auf nicht nachweisbare Konzentrationen (bei Verwendung handelsüblicher Tests), wenn es gemeinsam mit LHRH-Analoga gegeben wird (oder eine Orchiektomie vorgenommen wurde).

#### Pharmakodynamische Wirkungen

ZYTIGA senkt den Spiegel von Serum-Testosteron und anderen Androgenen auf Konzentrationen, die geringer sind als die, die durch die alleinige Gabe von LHRH-Analoga oder eine Orchiektomie erreicht werden. Dies resultiert aus der selektiven Inhibition des für die Androgen-Biosynthese erforderlichen Enzyms CYP17. PSA dient als Biomarker bei Patienten mit Prostatakarzinom. In einer klinischen Phase-III-Studie an Patienten, die auf eine vorherige Chemotherapie mit Taxanen nicht mehr angesprochen hatten, wiesen 38% der Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, und 10% der Patienten unter Placebo einen Rückgang des PSA-Werts um mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert auf.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, klinischen Phase-III-Studien (Studien 301 und 302) an Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nachgewiesen. Die in der Studie 302 eingeschlossenen Patienten waren Docetaxel-naïv; Patienten hingegen, die in der Studie 301 eingeschlossen waren, hatten zuvor Docetaxel erhalten. Den Patienten wurde entweder ein LHRH-Analoga gegeben, oder es war zuvor eine Orchiektomie bei ihnen vorgenommen worden. Im aktiven Behandlungsarm wurde ZYTIGA in einer Dosierung von 1.000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich gegeben. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich.

Änderungen in der PSA-Konzentration im Serum allein sind nicht immer ein Hinweis auf einen klinischen Nutzen. Daher wurde in beiden Studien empfohlen, die Studienbehandlungen der Patienten so lange beizubehalten, bis die weiter unten aufgeführten Abbruchkriterien der jeweiligen Studie erreicht wurden.

In beiden Studien war die Anwendung von Spironolacton nicht erlaubt, da Spironolacton an den Androgenrezeptor bindet und die Serum-PSA-Werte erhöhen kann.

#### *Studie 302 (Chemotherapie-naïve Patienten)*

In diese Studie waren Chemotherapie-naïve Patienten eingeschlossen, die asymptomatisch oder mild symptomatisch waren, und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert war. Ein Brief

Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Score von 0-1 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden wurde als asymptomatisch definiert und ein Score von 2-3 als mild symptomatisch.

Das mittlere Alter der in Studie 302 eingeschlossenen Patienten betrug 71 Jahre für die mit ZYTIGA plus Prednison oder Prednisolon behandelten Patienten und 70 Jahre für die mit Placebo plus Prednison oder Prednisolon. Die Anzahl mit ZYTIGA behandelter Patienten betrug bezogen auf ihre ethnische Herkunft 520 Kaukasier (95,4%), 15 Schwarze (2,8%), 4 Asiaten (0,7%) und 6 Patienten waren anderer ethnischer Herkunft (1,1%). Die eingeschlossenen Patienten wiesen in beiden Studienarmen einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0 bei 76% und von 1 bei 24% der Patienten auf. 50% der Patienten hatten nur Knochenmetastasen, weitere 31% der Patienten hatten Knochen- und Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen und 19% der Patienten hatten nur Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen. Patienten mit viszeralen Metastasen waren ausgeschlossen. Co-primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS). Zusätzlich zu den co-primären Endpunkten wurde ein Vorteil durch Zeit bis zum Opiatgebrauch bei krebisbedingten Schmerzen, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um  $\geq 1$  Punkt und Zeit bis zur PSA-Progression nach den Kriterien der Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) beurteilt. Die Studienbehandlung wurde zum Zeitpunkt des eindeutigen klinischen Progresses abgebrochen. Die Behandlung konnte nach Ermessen des Prüfarztes auch zum Zeitpunkt des bestätigten radiographischen Progresses beendet werden.

Das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde anhand sequentieller bildgebender Verfahren nach Kriterien der PCWG2 (für Knochenläsionen) und modifizierter Kriterien zur Bewertung des Ansprechens solider Tumore (für Weichteilläsionen, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) bestimmt. Zur Analyse des rPFS wurden zentral geprüfte Befunde des radiographischen Progresses verwendet.

Zum Zeitpunkt der geplanten rPFS-Analyse waren 401 Ereignisse eingetreten: 150 (28%) der mit ZYTIGA behandelten Patienten und 251 (46%) der mit Placebo behandelten Patienten wiesen einen radiographischen Nachweis eines Progresses auf oder waren verstorben. Es wurde ein signifikanter Unterschied im rPFS zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 2 und Abbildung 1).

**Tabelle 2: Studie 302: Radiographisch progressionsfreies Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**

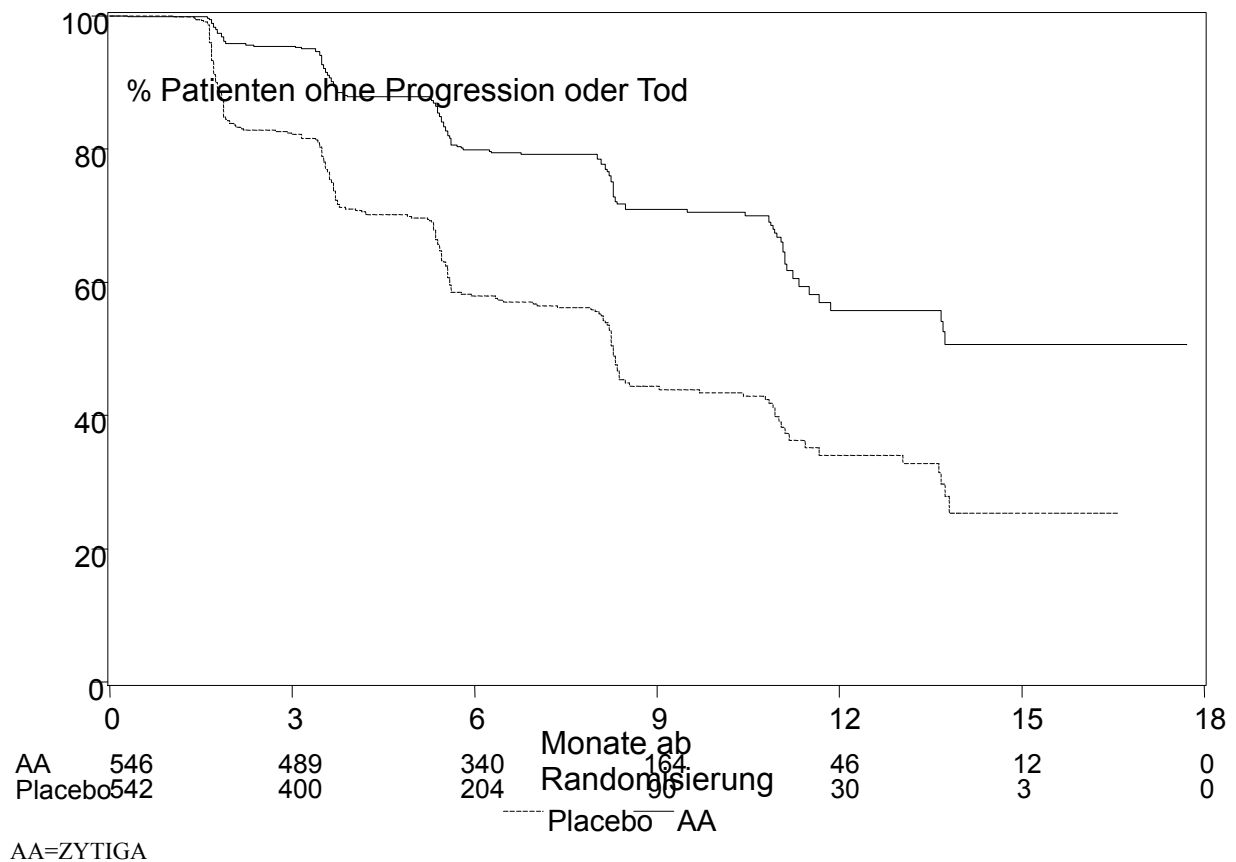
|   | <b>ZYTIGA<br/>(N=546)</b>     | <b>Placebo<br/>(N=542)</b> |
|---|-------------------------------|----------------------------|
| <b>Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)</b> |                               |                            |
| Progression oder Tod                                      | 150 (28%)                     | 251 (46%)                  |
| Medianes rPFS in Monaten (95% KI)                         | Nicht erreicht<br>(11,66; NE) | 8,3<br>(8,12; 8,54)        |
| p-Wert*   | <0,0001                       |                            |
| Hazard Ratio** (95% KI)                                   | 0,425<br>(0,347; 0,522)       |                            |

NE = nicht auswertbar

\* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

\*\* Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

**Abbildung 1: Kaplan Meier Kurven des radiographisch progressionsfreien Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**



Patientendaten wurden über den Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse des Gesamtüberlebens (OS) hinaus gesammelt. Eine Sensitivitätsanalyse der Nachbeobachtungsdaten des rPFS nach Einschätzung des Prüfarztes ist in Tabelle 3 und Abbildung 2 dargestellt.

Sechshundertsieben (607) Patienten hatten einen radiographischen Progress oder waren verstorben: 271 (50%) in der Abirateronacetat-Gruppe und 336 (62%) in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit Abirateronacetat reduzierte das Risiko der radiographischen Progression oder Tod um 47% im Vergleich zu Placebo (HR=0,530; 95% KI: [0,451; 0,623], p<0,0001). Das mediane rPFS betrug 16,5 Monate in der Abirateronacetat-Gruppe und 8,3 Monate in der Placebo-Gruppe.

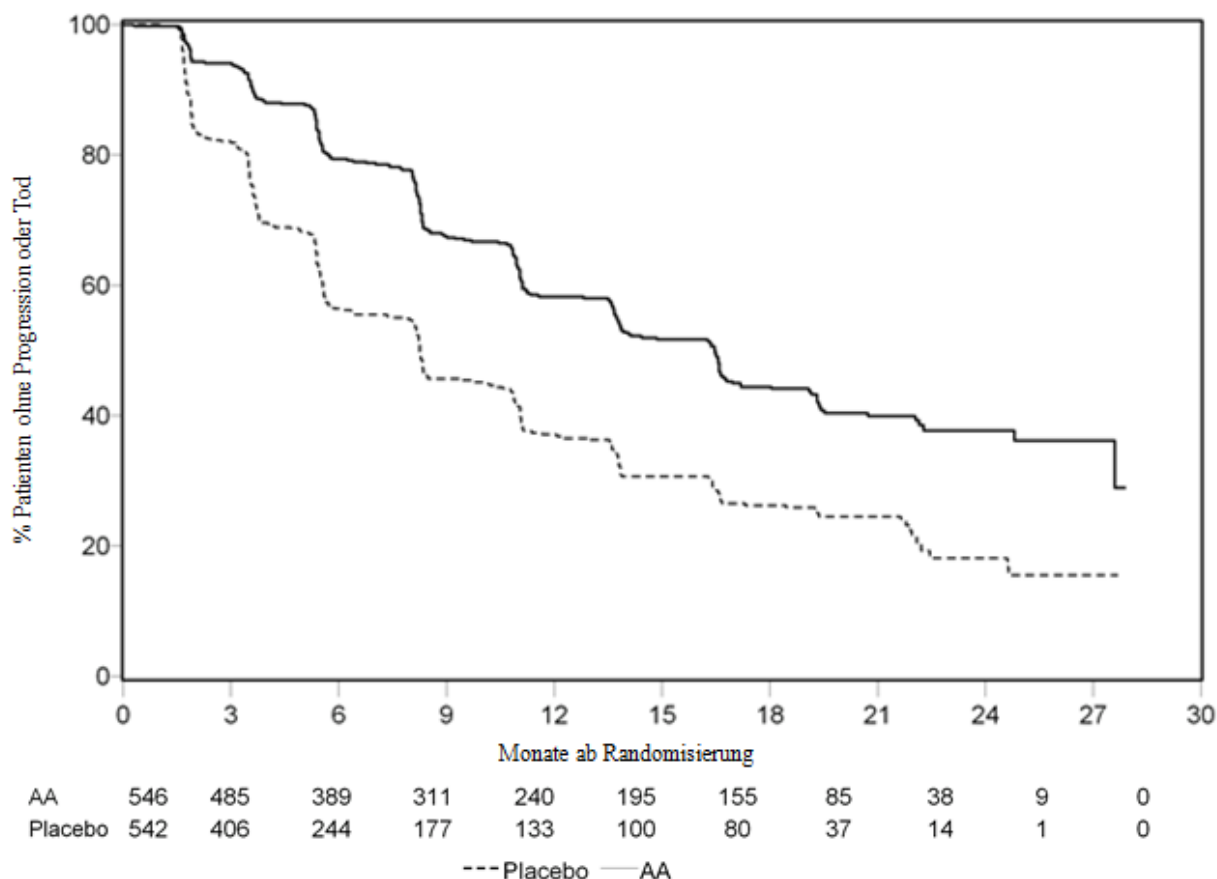
**Tabelle 3: Studie 302: Radiographisch progressionsfreies Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden (Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse des OS – Einschätzung des Prüfarztes)**

|   | ZYTIGA<br>(N=546)       | Placebo<br>(N=542)  |
|---|-------------------------|---------------------|
| <b>Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)</b> |                         |                     |
| Progression oder Tod                                      | 271 (50%)               | 336 (62%)           |
| Medianes rPFS in Monaten (95% KI)                         | 16,5<br>(13,80; 16,79)  | 8,3<br>(8,05; 9,43) |
| p-Wert*   | < 0,0001                |                     |
| Hazard Ratio** (95% KI)                                   | 0,530<br>(0,451; 0,623) |                     |

\* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

\*\* Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

**Abbildung 2: Kaplan Meier Kurven des radiographisch progressionsfreien Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden (Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse des OS – Einschätzung des Prüfarztes)**



AA=ZYTIGA

Eine geplante Interimsanalyse (IA) des OS wurde nach 333 beobachteten Todesfällen durchgeführt. Die Studie wurde aufgrund des Ausmaßes des klinischen Vorteils entblindet und Patienten in der Placebogruppe eine Behandlung mit ZYTIGA angeboten. Das Gesamtüberleben war unter ZYTIGA länger als unter Placebo mit einer 25%-igen Reduktion des Risikos zu versterben (HR =

0,752; 95% KI: [0,606; 0,934], p=0,0097), aber das OS war nicht ausgereift und die Interimsergebnisse erreichten nicht die präspezifizierte Abbruchgrenze für eine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4). Die Nachbeobachtung des Überlebens wurde nach dieser IA fortgesetzt.

Die geplante finale Analyse für das OS wurde durchgeführt, nachdem 741 Todesfälle beobachtet worden waren (bei medianer Nachbeobachtung von 49 Monaten). Fünfundsechzig Prozent (354 von 546) der mit ZYTIGA behandelten Patienten im Vergleich zu 71% (387 von 542) der mit Placebo behandelten Patienten waren verstorben. Ein statistisch signifikanter Vorteil des OS zugunsten der ZYTIGA-Behandlungsgruppe wurde mit einer 19,4%-igen Reduktion des Risikos zu versterben (HR=0,806; 95% KI: [0,697; 0,931], p=0,0033) und einer Verbesserung des medianen OS von 4,4 Monaten (ZYTIGA 34,7 Monate, Placebo 30,3 Monate) gezeigt (siehe Tabelle 4 und Abbildung 3). Diese Verbesserung wurde gezeigt, obwohl 44% der Patienten im Placeboarm ZYTIGA als Folgetherapie erhielten.

**Tabelle 4: Studie 302: Gesamtüberleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**

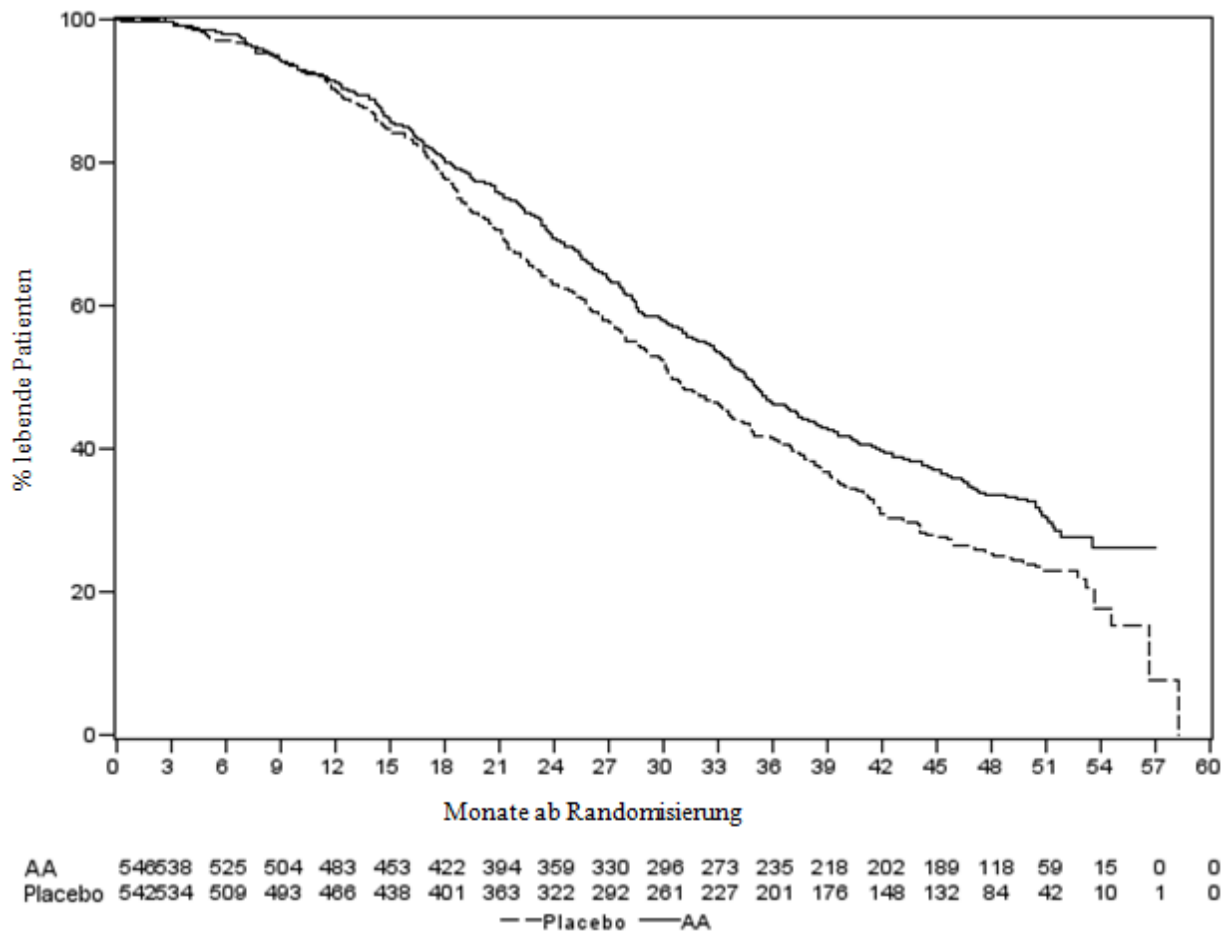
|   | <b>ZYTIGA<br/>(N=546)</b>  | <b>Placebo<br/>(N=542)</b> |
|---|----------------------------|----------------------------|
| <b>Interimsanalyse des Gesamtüberlebens</b>     |                            |                            |
| Todesfälle (%)                                  | 147 (27%)                  | 186 (34%)                  |
| Medianes Überleben (Monate)<br>(95% KI)         | Nicht erreicht<br>(NE; NE) | 27,2<br>(25,95; NE)        |
| p-Wert*   | 0,0097                     |                            |
| Hazard Ratio**<br>(95% KI)                      | 0,752<br>(0,606; 0,934)    |                            |
| <b>Finale Analyse des Gesamtüberlebens</b>      |                            |                            |
| Todesfälle                                      | 354 (65%)                  | 387 (71%)                  |
| Medianes Gesamtüberleben in<br>Monaten (95% KI) | 34,7 (32,7; 36,8)          | 30,3 (28,7; 33,3)          |
| p-Wert*   | 0,0033                     |                            |
| Hazard Ratio** (95% KI)                         | 0,806 (0,697; 0,931)       |                            |

NE= Nicht auswertbar

\* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

\*\* Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

**Abbildung 3: Kaplan Meier Überlebenskurven von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden, finale Analyse**



AA=ZYTIGA

Zusätzlich zu den beobachteten Verbesserungen im Gesamtüberleben und rPFS zeigte sich ein Vorteil für ZYTIGA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich aller sekundären Endpunkte wie folgt:

Zeit bis zur PSA-Progression nach Kriterien der PCWG2: Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 11,1 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 5,6 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR=0,488; 95% KI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde unter der Behandlung mit ZYTIGA etwa verdoppelt (HR=0,488). Der Anteil an Patienten mit einem bestätigten PSA-Ansprechen war in der ZYTIGA-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (62% gegenüber 24%;  $p < 0,0001$ ). Bei Patienten mit messbarer Weichteilmanifestation zeigten sich unter der Behandlung mit ZYTIGA signifikant mehr Fälle vollständigen und partiellen Tumor-Ansprechens.

Zeit bis zum Opiatgebrauch bei krebisbedingten Schmerzen: Zum Zeitpunkt der finalen Analyse betrug die mediane Zeit bis zum Opiatgebrauch bei Schmerzen aufgrund von Prostatakrebs 33,4 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 23,4 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR=0,721; 95% KI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie: Die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie betrug 25,2 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 16,8 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR=0,580; 95% KI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um  $\geq 1$  Punkt: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um  $\geq 1$  Punkt betrug 12,3 Monate bei Patienten,



welche ZYTIGA erhielten und 10,9 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR=0,821; 95% KI: [0,714; 0,943], p=0,0053).

Die folgenden Studienendpunkte zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer Behandlung mit ZYTIGA:

**Objektives Ansprechen:** Objektives Ansprechen war definiert als der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen nach RECIST-Kriterien erreichten (um als Ziel-Läsion berücksichtigt zu werden, wurde ein Lymphknotendurchmesser zu Beginn der Studie  $\geq 2$  cm vorausgesetzt). Der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie, welche ein objektives Ansprechen erreichten, betrug 36% in der ZYTIGA-Gruppe und 16% in der Placebo-Gruppe ( $p < 0.0001$ ).

**Schmerz:** Die Behandlung mit ZYTIGA reduzierte signifikant das Progressionsrisiko der mittleren Schmerzintensität um 18% im Vergleich zu Placebo ( $p=0,0490$ ). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 26,6 Monate in der ZYTIGA-Gruppe und 18,4 Monate in der Placebo-Gruppe.

**Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt-Punktzahl):** die Behandlung mit ZYTIGA senkte das Risiko einer Verschlechterung des FACT-P (Gesamtpunktzahl) um 22% im Vergleich zu Placebo ( $p=0,0028$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt-Score) betrug 12,7 Monate in der ZYTIGA-Gruppe und 8,3 Monate in der Placebo-Gruppe.

*Studie 301 (Patienten, welche eine vorangegangene Chemotherapie erhalten hatten)*

In der Studie 301 wurden Patienten eingeschlossen, welche zuvor Docetaxel erhalten hatten. Es war nicht erforderlich, dass die Patienten unter Docetaxel eine Krankheitsprogression zeigten, da die Chemotherapie auch aufgrund resultierender Toxizität abgebrochen werden konnte.

Die Studienbehandlung der Patienten wurde beibehalten, bis eine PSA-Progression (bestätigter Anstieg um 25% gegenüber dem Ausgangswert/Nadir des Patienten) zusammen mit einer im Protokoll definierten radiologischen Progression und symptomatischen oder klinischen Progression auftrat. Patienten mit einer früheren Ketoconazol-Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 69 Jahre (zwischen 39 und 95 Jahre). Die Anzahl mit ZYTIGA behandelter Patienten betrug bezogen auf ihre ethnische Herkunft 737 Kaukasier (93,2%), 28 Schwarze (3,5%), 11 Asiaten (1,4%) und 14 Patienten waren anderer ethnischer Herkunft (1,8%). 11% der eingeschlossenen Patienten wiesen einen ECOG-Performance-Score von 2 auf. 70% zeigten im radiologischen Nachweis eine Progression der Erkrankung mit oder ohne PSA-Progression. 70% hatten zuvor eine und 30% zweimal eine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Lebermetastasen waren bei 11% der mit ZYTIGA behandelten Patienten vorhanden.

Aus einer geplanten Analyse, die nach 552 Todesfällen durchgeführt wurde, ging hervor, dass 42% (333 von 797) der mit ZYTIGA behandelten Patienten und 55% (219 von 398) der mit Placebo behandelten Patienten verstorben waren. Eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens war bei Patienten zu beobachten, die mit ZYTIGA behandelt wurden (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Gesamtüberleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**

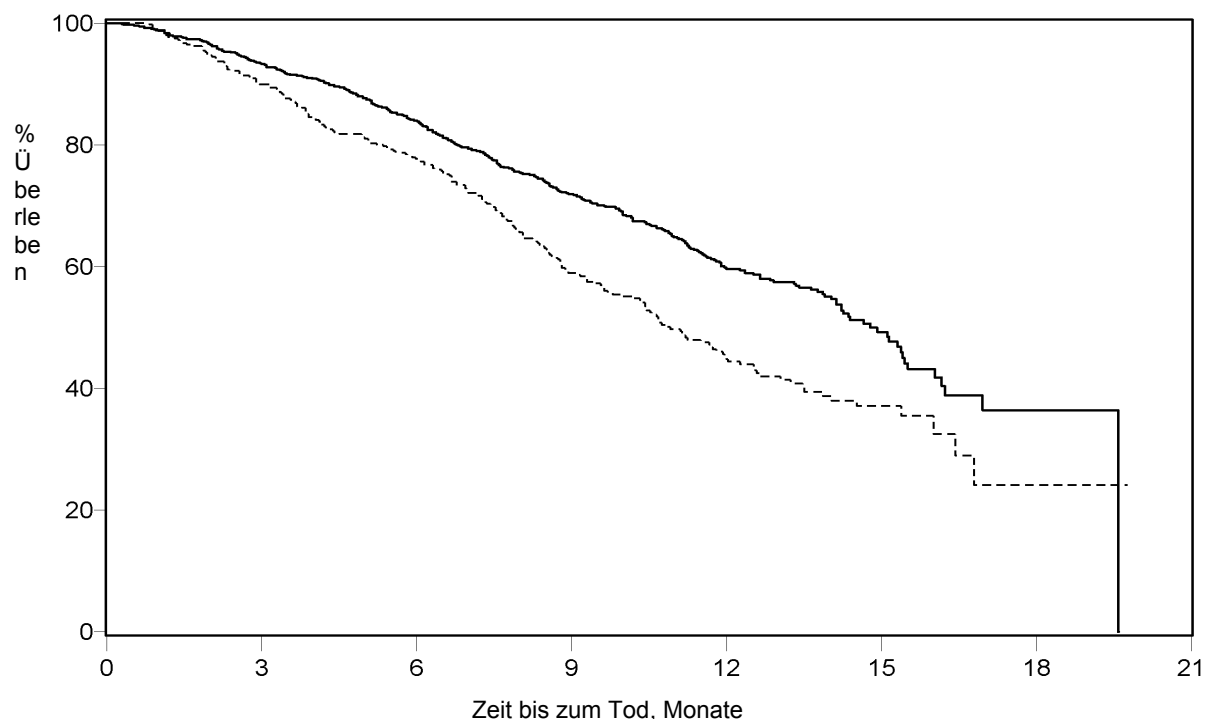
|   | <b>ZYTIGA<br/>(n=797)</b> | <b>Placebo<br/>(n=398)</b> |
|---|---------------------------|----------------------------|
| <b>Primäre Überlebensanalyse</b>        |                           |                            |
| Todesfälle (%)                          | 333 (42%)                 | 219 (55%)                  |
| Medianes Überleben (Monate)<br>(KI 95%) | 14,8 (14,1; 15,4)         | 10,9 (10,2; 12,0)          |
| p-Wert <sup>a</sup>                     | < 0,0001                  |                            |
| Hazard Ratio (KI 95%) <sup>b</sup>      | 0,646 (0,543; 0,768)      |                            |
| <b>Aktualisierte Überlebensanalyse</b>  |                           |                            |
| Todesfälle (%)                          | 501 (63%)                 | 274 (69%)                  |
| Medianes Überleben (Monate)<br>(KI 95%) | 15,8<br>(14,8; 17,0)      | 11,2<br>(10,4; 13,1)       |
| Hazard Ratio (KI 95%) <sup>b</sup>      | 0,740 (0,638; 0,859)      |                            |

<sup>a</sup> Der p-Wert geht auf einen Log-Rank-Test zurück, der nach ECOG-Performance-Status-Score (0-1 versus 2), Schmerz-Score (fehlend versus vorhanden), Anzahl früherer Chemotherapien (1 versus 2) und Typ der Krankheitsprogression (nur PSA versus radiologisch) stratifiziert wurde.

<sup>b</sup> Hazard Ratio geht auf ein *stratified proportional hazards model* zurück. Hazard Ratio < 1 begünstigt ZYTIGA

Nach den ersten Behandlungsmonaten hatte zu jedem Bewertungszeitpunkt ein höherer Anteil der mit ZYTIGA behandelten Patienten im Vergleich zum Anteil der mit Placebo behandelten Patienten überlebt (siehe Abbildung 4).

**Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**



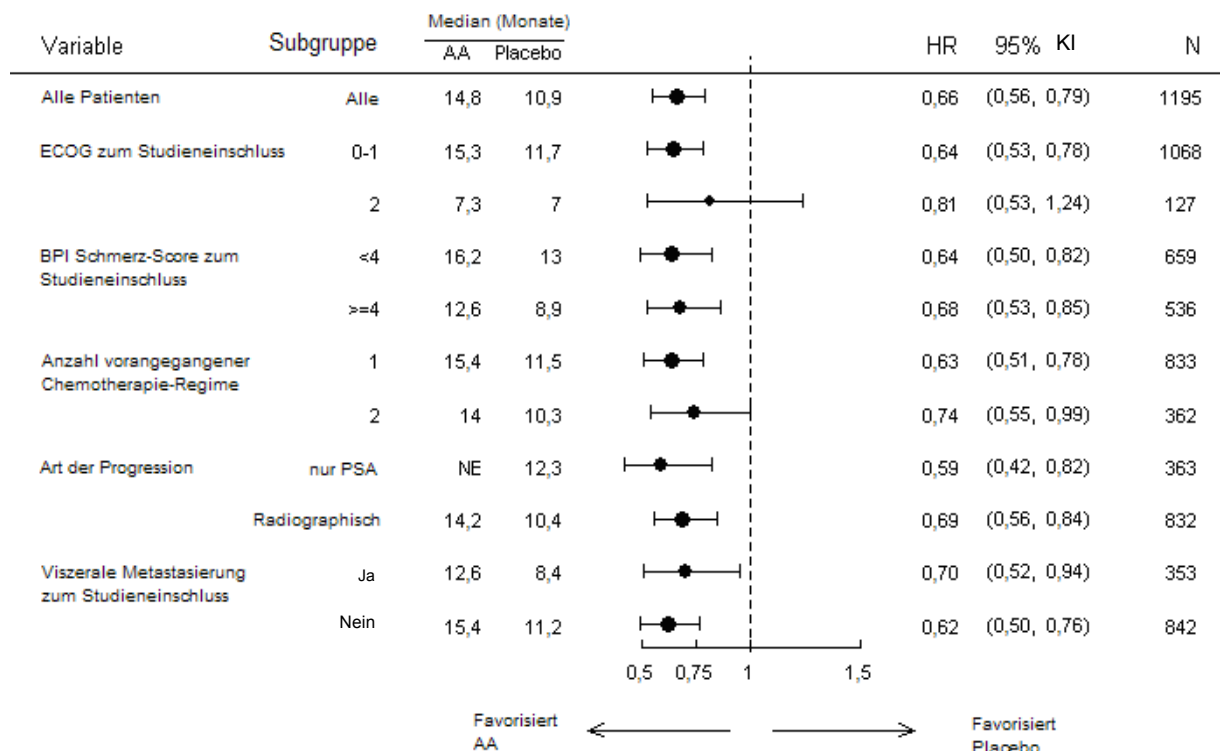
|         |     |     |     |     |     |    |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| AA      | 797 | 736 | 657 | 520 | 282 | 68 | 2 | 0 |
| Placebo | 398 | 355 | 306 | 210 | 105 | 30 | 3 | 0 |

--- Placebo — AA

AA=ZYTIGA

Subgruppen-Analysen zum Überleben zeigten einen konsistenten Überlebensvorteil für die Behandlung mit ZYTIGA (siehe Abbildung 5).

**Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Subgruppe: Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall**



AA=ZYTIGA; BPI=Brief Pain Inventory (Schmerz-Score); KI=Konfidenzintervall; ECOG=Performance-Score der Eastern Cooperative Oncology Group; HR=Hazard Ratio; NE=nicht auswertbar

Zusätzlich zur beobachteten Verbesserung des Gesamtüberlebens sprachen alle sekundären Endpunkte der Studie für ZYTIGA und waren nach Anpassung für multiples Testen statistisch signifikant:

Patienten, die ZYTIGA erhalten hatten, wiesen eine signifikant höhere PSA-Gesamt-Responderate auf (definiert als  $\geq 50\%$ iger Rückgang gegenüber dem Ausgangswert) als Patienten, die Placebo erhalten hatten: 38% gegenüber 10%,  $p < 0,0001$ .

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug bei mit ZYTIGA behandelten Patienten 10,2 Monate und bei mit Placebo behandelten Patienten 6,6 Monate (HR = 0,580; 95% KI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben betrug bei mit ZYTIGA behandelten Patienten 5,6 Monate und bei Patienten, die Placebo erhielten, 3,6 Monate (HR = 0,673; 95% KI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Schmerz

Der Anteil der Patienten mit einem Schmerzrückgang war in der ZYTIGA-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (44% gegenüber 27%,  $p = 0,0002$ ). Ein Responder auf eine Schmerztherapie war definiert als Patient, bei dem ein Rückgang der Schmerzen um mindestens 30% gegenüber dem Ausgangswert auf der Skala für den stärksten Schmerz im BPI-Schmerz-Score (BPI-SF) über die letzten 24 Stunden ohne Erhöhung der Analgetika bei zwei aufeinander folgenden Bewertungen im Abstand von vier Wochen beobachtet werden konnte. Nur Patienten mit einem Schmerzausgangswert von  $\geq 4$  und mindestens einem nach dem Schmerzausgangswert erhobenen Wert gingen in die Bewertung zum Schmerzrückgang ein ( $n = 512$ ).

Ein geringerer Anteil der mit ZYTIGA behandelten Patienten verzeichnete im Vergleich zu placebobehandelten Patienten eine Schmerz-Progression nach 6 (22% gegenüber 28%), 12 (30%

gegenüber 38%) und 18 Monaten (35% gegenüber 46%). Schmerz-Progression war definiert als Zunahme von  $\geq 30\%$  gegenüber dem Ausgangswert auf der Skala für den stärksten Schmerz im BPI-Schmerz-Score (BPI-SF) über die letzten 24 Stunden ohne Verringerung der Analgetika bei zwei aufeinander folgenden Besuchen oder einer Erhöhung der Analgetika um  $\geq 30\%$  bei zwei aufeinander folgenden Besuchen. Die Zeit bis zur Schmerz-Progression beim 25. Perzentil betrug in der ZYTIGA-Gruppe 7,4 Monate und in der Placebo-Gruppe 4,7 Monate.

#### Skelettale Ereignisse

Verglichen mit der Placebo-Gruppe hatte ein kleinerer Anteil der Patienten in der ZYTIGA-Gruppe skelettale Ereignisse nach 6 Monaten (18% gegenüber 28%), nach 12 Monaten (30% gegenüber 40%) und nach 18 Monaten (35% gegenüber 40%). Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis in der 25. Perzentile war in der ZYTIGA-Gruppe mit 9,9 gegenüber 4,9 Monaten doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe. Ein skelettales Ereignis was definiert als pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, palliative Knochenbestrahlung oder Operation am Knochen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZYTIGA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in fortgeschrittenem Prostatakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach Gabe von Abirateronacetat wurde die Pharmakokinetik von Abirateron und Abirateronacetat bei gesunden Probanden, bei Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom und bei Probanden ohne Krebserkrankung mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung untersucht. Abirateronacetat wird *in vivo* schnell in den Androgen-Biosynthese-Inhibitor Abirateron umgewandelt (siehe Abschnitt 5.1).

#### Resorption

Nach oraler Gabe von Abirateronacetat in nüchternem Zustand beträgt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Abirateron-Konzentration im Plasma etwa 2 Stunden.

Die Gabe von Abirateronacetat mit Nahrungsmitteln führt im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand, abhängig vom Fettgehalt der Mahlzeit, zu einem bis zu 10-fachen (AUC) und bis zu 17-fachen ( $C_{max}$ ) Anstieg der mittleren systemischen Abirateron-Exposition. Angesichts der normalen Variation bei Inhalt und Zusammensetzung der Mahlzeiten führt die Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Mahlzeiten potenziell zu einer sehr variablen Exposition. Daher darf ZYTIGA nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Es soll mindestens zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden und nach der Einnahme von ZYTIGA soll mindestens eine Stunde lang keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Tabletten sollen unzerteilt mit Wasser geschluckt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Verteilung

Die Plasma-Proteinbindung von  $^{14}\text{C}$ -Abirateron im menschlichen Plasma beträgt 99,8%. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 5.630 l, was darauf hindeutet, dass sich Abirateron stark im peripheren Gewebe verteilt.

#### Biotransformation

Nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -Abirateronacetat als Kapseln wird Abirateronacetat zu Abirateron hydrolysiert und dann durch Sulfatierung, Hydroxylierung und Oxidation primär in der Leber metabolisiert. Der Großteil der zirkulierenden Radioaktivität (etwa 92%) liegt in Form von Metaboliten von Abirateron vor. Von 15 nachweisbaren Metaboliten machen die beiden Hauptmetabolite Abirateron-Sulfat und N-Oxid-Abirateron-Sulfat jeweils 43% der gesamten Radioaktivität aus.

### Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Abirateron im Plasma beträgt basierend auf Daten von gesunden Probanden etwa 15 Stunden. Nach oraler Gabe von 1.000 mg <sup>14</sup>C-Abirateronacetat werden etwa 88% der radioaktiven Dosis im Fäzes und etwa 5% im Urin gefunden. Die Hauptbestandteile im Fäzes sind unverändertes Abirateronacetat und Abirateron (etwa 55% bzw. 22% der angewendeten Dosis).

### Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Abirateronacetat wurde bei Probanden mit vorbestehender leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung und bei gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die systemische Abirateron-Exposition stieg nach einmaliger oraler Gabe von 1.000 mg bei Probanden mit einer vorbestehenden leichten Leberfunktionsstörung um etwa 11% und bei Probanden mit einer vorbestehenden mäßigen Leberfunktionsstörung um 260% an. Die mittlere Halbwertszeit von Abirateron verlängert sich bei Probanden mit einer leichten Leberfunktionsstörung auf etwa 18 Stunden und bei Probanden mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung auf etwa 19 Stunden.

In einer weiteren Studie wurde die Pharmakokinetik von Abirateron bei Probanden mit vorbestehender schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung (N=8) und bei 8 gesunden Kontrollprobanden mit normaler Leberfunktion untersucht. Verglichen mit den Probanden mit normaler Leberfunktion stieg bei den Probanden mit einer schweren Leberfunktionsstörung die AUC von Abirateron um etwa 600% an und der Anteil an frei verfügbarem Wirkstoff erhöhte sich um 80%.

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Abirateronacetat soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potentielle Risiko überwiegt, sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Abirateronacetat soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Bei Patienten, die während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln, kann eine Unterbrechung der Behandlung und eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Abirateronacetat wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und festem Hämodialyse-Programm gegenüber Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion nach der *matched-pair*-Methode verglichen. Die systemische Exposition von Abirateron stieg nach einmaliger oraler Gabe von 1.000 mg bei Personen mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht an. Die Gabe bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion, erfordert keine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit Prostatakarzinom und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor. Bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In allen tierexperimentellen Toxizitätsstudien waren die zirkulierenden Testosteron-Spiegel signifikant reduziert. Infolgedessen wurden eine Reduzierung der Organgewichte, morphologische und/oder histopathologische Veränderungen an Reproduktionsorganen sowie an Nebennieren, Hypophyse und Brustdrüsen beobachtet. Alle Veränderungen waren vollständig oder teilweise reversibel. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen und den Androgen-sensitiven Organen sind konsistent mit der Pharmakologie von Abirateron. Alle mit der Behandlung zusammenhängenden hormonellen Veränderungen waren reversibel oder zeigten sich nach einem Regenerationszeitraum von 4 Wochen rückläufig.

Abirateronacetat führte zu einer Herabsetzung der Fertilität in Reproduktionsstudien an männlichen und weiblichen Ratten, welche sich 4 bis 16 Wochen nach Absetzen des Abirateronacetats vollständig zurückbildete.

In einer Studie an Ratten zur Entwicklungstoxizität beeinflusste Abirateronacetat die Schwangerschaft und führte zu reduziertem Faetalgewicht und Überleben. Es wurden Auswirkungen auf die äußeren Geschlechtsorgane beobachtet, auch wenn Abirateronacetat nicht teratogen war.

In den Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an Ratten waren alle Veränderungen in Bezug zu der pharmakologischen Wirkung von Abirateron.

Abgesehen von den Veränderungen der Reproduktionsorgane, die in allen tierexperimentellen Toxizitätsstudien beobachtet wurden, lassen die präklinischen Daten, die auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und karzinogenes Potenzial basieren, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen (Tg.rasH2) war Abirateronacetat nicht karzinogen. In einer 24-monatigen Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte Abirateronacetat die Inzidenz für Interstitialzell-Neoplasien in den Hoden. Dieses Ergebnis wird mit der pharmakologischen Wirkung von Abirateron in Verbindung gebracht und ist rattenspezifisch. Bei weiblichen Ratten war Abirateronacetat nicht karzinogen.

Der Wirkstoff Abirateron stellt ein Umweltrisiko für die aquatische Umwelt dar, insbesondere für Fische.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Povidon (K29/K32)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumdodecylsulfat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Runde, weiße HDPE-Flaschen, die mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen verschlossen sind und 120 Tabletten enthalten. Jede Packung enthält eine Flasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann dieses Arzneimittel den sich entwickelnden Fetus schädigen. Daher sollen Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, es nicht ohne Schutzvorkehrungen, z.B. Handschuhe, handhaben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Dieses Arzneimittel kann für die aquatische Umwelt ein Risiko darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/714/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. September 2011  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2016

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYTIGA 500 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 253,2 mg Lactose und 13,5 mg Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Violette, oval geformte Filmtabletten (20 mm lang und 10 mm breit), geprägt mit „AA“ auf der einen Seite und „500“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:

- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dieses Arzneimittel sollte von einem Arzt, der Erfahrung mit der Behandlung eines metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat, verschrieben werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (zwei 500 mg Tabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf (siehe „Art der Anwendung“ unten). Die Einnahme der Tabletten zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die systemische Exposition von Abirateron (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

ZYTIGA ist mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis von Prednison oder Prednisolon beträgt 10 mg täglich.

Eine medizinische Kastration mit einem luteinisierenden Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Serum-Transaminasen sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen einmal im Monat kontrolliert werden. Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen in den ersten drei Monaten der



Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie oder bei Patienten, die während der Behandlung mit ZYTIGA eine Hypokaliämie entwickeln, ist ein Beibehalten des Kalium-Spiegels der Patienten von  $\geq 4,0$  mmol/l zu berücksichtigen.

Falls Patienten Toxizitäten im Schweregrad  $\geq 3$ , einschließlich Hypertonie, Hypokaliämie, Ödeme und andere nicht mineralokortikoid-bedingte Toxizitäten, entwickeln, soll die Behandlung unterbrochen werden und eine entsprechende medizinische Versorgung eingeleitet werden. Die Behandlung mit ZYTIGA soll nicht fortgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind.

Im Falle einer versäumten Tagesdosis von ZYTIGA, Prednison oder Prednisolon soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.

#### *Hepatotoxizität*

Falls Patienten während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase [ALT] oder der Aspartataminotransferase [AST] über das 5-Fache der oberen Grenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN]), soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten kann eine erneute Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 500 mg (eine Tablette) einmal täglich erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollen die Serum-Transaminasen über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschließend einmal monatlich überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität unter reduzierter Dosis von 500 mg täglich erneut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und diese Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung, Child-Pugh Klasse A, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) erhöht die systemische Exposition von Abirateron nach einer oralen Einmaldosis von 1.000 mg Abirateronacetat um das ungefähr 4-Fache (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Es kann keine Empfehlung zur Dosisanpassung gegeben werden. Die Anwendung von ZYTIGA soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, mit Vorsicht bewertet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). ZYTIGA soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch bei Patienten mit Prostatakarzinom und schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von ZYTIGA bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

ZYTIGA ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen mindestens zwei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eingenommen werden; nach der Einnahme der Tabletten soll mindestens eine Stunde lang keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Sie sollen unzerteilt mit Wasser geschluckt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6).
- schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2)].

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Hypertonie, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz infolge eines Mineralkortikoid-Überschusses

ZYTIGA kann aufgrund der erhöhten Mineralkortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition (siehe Abschnitt 5.1) Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie (z. B. Patienten unter Herzglykosiden), oder Flüssigkeitsretention (z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz), schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie beeinträchtigt werden könnten, sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll ZYTIGA mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studie 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50% waren von der Phase-III-Studie mit ZYTIGA ausgeschlossen. Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen kardialen Arrhythmien, die eine medizinische Therapie benötigen, waren von der Studie 302 ausgeschlossen. Die Sicherheit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von < 50% oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV (Studie 302) wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z. B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit ZYTIGA soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden. Während der Behandlung sollen Blutdruck, Serum-Kalium, Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine Herzinsuffizienz über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Eine QT-Verlängerung wurde bei Patienten beobachtet, die eine Hypokaliämie im Zusammenhang mit einer ZYTIGA-Behandlung entwickelten. Die Herzfunktion ist nach klinischer Indikation zu kontrollieren, eine entsprechende Versorgung ist einzuleiten und ein Abbruch dieser Behandlung ist in Betracht zu ziehen, wenn eine klinisch signifikante Verminderung der Herzfunktion auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

#### Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung

In kontrollierten klinischen Studien traten deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zum Absetzen der Behandlung oder einer Dosismodifikation führten (siehe Abschnitt 4.8). Serum-Transaminasenspiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache der ULN kommt, soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung kann erst nach Rückgang der Leberwerte auf die

Ausgangswerte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und die Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von ZYTIGA in dieser Population stützen.

Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Die Anwendung von ZYTIGA soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). ZYTIGA soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nach Markteinführung liegen seltene Berichte über akutes Leberversagen und fulminante Hepatitis vor, einige mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8).

#### Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen. Wenn die Behandlung mit ZYTIGA nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben).

Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.

#### Knochendichte

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom (kastrationsresistentem Prostatakarzinom) kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von ZYTIGA zusammen mit einem Glucokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

#### Vorangegangene Therapie mit Ketoconazol

Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Response-Raten auftreten.

#### Hyperglykämie

Die Anwendung von Glucokortikoiden kann eine Hyperglykämie verstärken. Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes häufig gemessen werden.

#### Anwendung zusammen mit Chemotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZYTIGA bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ZYTIGA nicht einnehmen. Eine Dosis von zwei Tabletten enthält mehr als 1,18 mmol (oder 27 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

#### Potenzielle Risiken

Bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, einschließlich derer unter Behandlung mit ZYTIGA, können Anämien und sexuelle Funktionsstörungen auftreten.

### Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Es wurden Fälle von Myopathie bei mit ZYTIGA behandelten Patienten berichtet. Einige Patienten erkrankten an Rhabdomyolyse einschließlich Nierenversagen. Die meisten Fälle traten im ersten Monat der Behandlung auf und waren nach Absetzen von ZYTIGA reversibel. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit der Entstehung von Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Starke CYP3A4-Induktoren sollen aufgrund des Risikos einer verringerten Exposition von Abirateron während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Einfluss von Nahrungsmitteln auf Abirateronacetat

Die Anwendung zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln wurde nicht nachgewiesen. Daher darf dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

#### *Potentieller Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Abirateron*

In einer klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die mit einem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin 600 mg täglich über 6 Tage vorbehandelt wurden, gefolgt von einer Einzeldosis Abirateronacetat 1.000 mg, war die mittlere Plasma  $AUC_{\infty}$  von Abirateron um 55% verringert.

Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) sollen während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative.

In einer separaten klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Abirateron.

#### *Potentieller Einfluss auf die Exposition von anderen Arzneimitteln*

Abirateron ist ein Inhibitor der Arzneimittel-metabolisierenden Leberenzyme CYP2D6 und CYP2C8. In einer Studie, die die Wirkung von Abirateronacetat (plus Prednison) auf eine Einzeldosis des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (AUC) um etwa 2,9-fach erhöht. Die  $AUC_{24}$  für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33% an.

Vorsicht ist geboten bei Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol (die drei letzten Arzneimittel benötigen CYP2D6, um ihre aktiven analgetisch wirksamen Metaboliten zu bilden).

In einer CYP2C8-Arzneimittel-Interaktionsstudie mit gesunden Probanden war die AUC von Pioglitazon bei gleichzeitiger Gabe einer 1.000 mg Einzeldosis Abirateronacetat um 46% erhöht und die AUCs von M-III und M-IV, den aktiven Metaboliten von Pioglitazon, jeweils um 10% verringert. Obwohl diese Ergebnisse darauf hinweisen, dass kein klinisch relevanter Anstieg der Exposition zu erwarten ist, wenn ZYTIGA mit Arzneimitteln kombiniert wird, die überwiegend über CYP2C8 eliminiert werden, sollen Patienten auf Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem

CYP2C8-Substrat mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig angewendet wird.

*In vitro* zeigten die Hauptmetabolite Abirateron-Sulfat und N-Oxid-Abirateron-Sulfat eine Hemmung des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1, was infolgedessen zu einem Anstieg der Konzentrationen von Arzneimitteln führen kann, die durch OATP1B1 eliminiert werden. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine Transporter-basierte Interaktion bestätigen.

*Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern*

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von ZYTIGA mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de Pointes* induzieren können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc., Vorsicht geboten.

*Anwendung mit Spironolacton*

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann die Serumlevel des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit ZYTIGA wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von ZYTIGA in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Abirateron oder seine Metabolite im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

ZYTIGA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt und ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

ZYTIGA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

Abirateron beeinträchtigte die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten. Diese Effekte waren jedoch vollständig reversibel (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ZYTIGA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, sind periphere Ödeme, Hypokaliämie, Hypertonie und Infektion der Harnwege.

Sonstige wichtige Nebenwirkungen schließen Herzerkrankungen, Hepatotoxizität, Frakturen und allergische Alveolitis ein.

ZYTIGA kann als pharmakodynamische Folge seines Wirkmechanismus zu Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention führen. In klinischen Studien wurden die erwarteten mineralkortikoiden Nebenwirkungen häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, als bei Patienten der Placebo-Gruppe: Hypokaliämie bei 21% gegenüber 11%, Hypertonie bei 16% gegenüber 11% und Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme) bei 26% gegenüber 20%. Bei mit Abirateronacetat behandelten Patienten wurden bei 4% Hypokaliämie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) sowie bei 2% Hypertonie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) beobachtet. Mineralkortikoide Wirkungen konnten im Allgemeinen erfolgreich medizinisch behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Studien mit Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die mit einem LHRH-Analogen behandelt wurden oder bei denen vorher eine Orchiektomie durchgeführt worden war, wurde ZYTIGA in einer Dosierung von 1.000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon (10 mg täglich) gegeben.

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind**

| <b>Systemorganklasse</b>  | <b>Nebenwirkung und Häufigkeit</b>   |
|---|--|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            | Sehr häufig: Harnwegsinfektion<br>Häufig: Sepsis   |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>   | Gelegentlich: Nebenniereninsuffizienz  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              | Sehr häufig: Hypokaliämie<br>Häufig: Hypertriglyceridämie  |
| <b>Herzerkrankungen</b>   | Häufig: Herzinsuffizienz*, Angina Pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie<br>Nicht bekannt: Myokardinfarkt, QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  | Sehr häufig: Hypertonie  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>         | Selten: allergische Alveolitis <sup>a</sup>  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            | Sehr häufig: Diarrhö<br>Häufig: Dyspepsie  |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      | Häufig: erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase<br>Selten: fulminante Hepatitis, akutes Leberversagen                                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                 | Häufig: Hautausschlag  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>             | Gelegentlich: Myopathie, Rhabdomyolyse   |
| <b>Erkrankungen der Niere und der Harnwege</b>                            | Häufig: Hämaturie  |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       | Sehr häufig: periphere Ödeme   |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | Häufig: Frakturen**  |

\* Herzinsuffizienz umfasst auch kongestive Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion und verminderte Ejektionsfraktion

\*\* Frakturen beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme der pathologischen Frakturen

<sup>a</sup> Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen des CTCAE-Schweregrades 3 (Version 3.0) traten bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, auf: Hypokaliämie 3%, Harnwegsinfektion 2%, erhöhte Alaninaminotransferase, Hypertonie, erhöhte Aspartataminotransferase, Frakturen 2%; periphere Ödeme, Herzinsuffizienz 1% und Vorhofflimmern 1%. Im CTCAE-Schweregrad 3 (Version 3.0) traten bei < 1% der Patienten Hypertriglyceridämie und Angina Pectoris auf. Im CTCAE-Schweregrad 4 (Version 3.0) traten bei < 1% der Patienten periphere Ödeme, Hypokaliämie, Harnwegsinfektion, Herzinsuffizienz und Frakturen auf.

### Darstellung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Kardiovaskuläre Reaktionen*

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studie 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50% waren von beiden Phase-III-Studien ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten (aktiv behandelte und mit Placebo behandelte Patienten) erhielten eine begleitende Androgenentzugstherapie, vorwiegend unter Verwendung von LHRH-Analoga, die mit Diabetes, Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod in Verbindung gebracht wird. Die Inzidenz für kardiovaskuläre Nebenwirkungen in den Phase-III-Studien bei Patienten, die Abirateronacetat eingenommen haben, verglichen mit Patienten, die Placebo eingenommen haben, war wie folgt: Hypertonie 14,5% vs. 10,5%; Vorhofflimmern 3,4% vs. 3,4%; Tachykardie 2,8% vs. 1,7%; Angina Pectoris 1,9% vs. 0,9%; Herzinsuffizienz 1,9% vs. 0,6% und Arrhythmie 1,1% vs. 0,4%.

### *Hepatotoxizität*

Bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, wurde über Hepatotoxizität mit erhöhten Werten für ALT, AST und Gesamt-Bilirubin berichtet. In allen klinischen Studien wurde von erhöhten Leberwerten (ALT- oder AST-Anstieg von > 5-fach ULN oder Bilirubin-Anstieg von > 1,5-fach ULN), typischerweise während der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn, bei ungefähr 4% der Patienten berichtet, die Abirateronacetat erhielten. In der klinischen Studie 301 traten erhöhte Leberwerte eher bei den Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Ausgangswerten auf als bei den Patienten mit normalen Ausgangswerten. Wenn um > 5-fach ULN erhöhte ALT- oder AST-Werte oder um > 3-fach ULN erhöhte Bilirubinwerte gemessen wurden, wurde die Gabe von Abirateronacetat ausgesetzt oder abgebrochen. In zwei Fällen kam es zu deutlich erhöhten Leberwerten (siehe Abschnitt 4.4). Diese zwei Patienten mit einer normalen Baseline-Leberfunktion entwickelten eine Erhöhung der ALT- oder AST-Werte um 15- bis 40-fach ULN und der Bilirubin-Werte um 2- bis 6-fach ULN. Nach Absetzen der Behandlung normalisierten sich die Leberwerte bei beiden Patienten und ein Patient wurde erneut behandelt, ohne dass die erhöhten Werte noch einmal auftraten. In Studie 302 wurden bei 35 (6,5%) Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, Erhöhungen der ALT- oder AST-Werte beobachtet. Erhöhungen der Aminotransferase zeigten sich bei allen bis auf 3 Patienten rückläufig (2 mit neuen multiplen Lebermetastasen und 1 mit Erhöhung des AST-Wertes ungefähr 3 Wochen nach der letzten Abirateronacetat-Dosis). Über ein Absetzen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der ALT- und AST-Werte wurde bei 1,7% und 1,3% der mit Abirateronacetat behandelten Patienten beziehungsweise bei 0,2% und 0% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet; es wurde über keine Todesfälle aufgrund hepatotoxischer Ereignisse berichtet.

In klinischen Studien wurde das Risiko für eine Hepatotoxizität durch Ausschluss von Patienten mit einer Hepatitis oder signifikanten Veränderungen der Leberwerte zu Beginn der Studie verringert. In der Studie 301 wurden Patienten mit Ausgangswerten von ALT und AST von  $\geq 2,5$ -fach ULN ohne Lebermetastasen bzw. > 5-fach ULN bei vorhandenen Lebermetastasen ausgeschlossen. In der Studie 302 waren Patienten mit Lebermetastasen nicht eingeschlossen und Patienten mit ALT- und AST-Ausgangswerten  $\geq 2,5$ -fach ULN wurden ausgeschlossen. Traten bei Patienten während der klinischen Studien anomale Leberwerte auf, wurden unverzüglich die nötigen Maßnahmen ergriffen: Ein Abbruch der Behandlung war erforderlich und eine erneute Behandlung wurde erst wieder aufgenommen, wenn die Leberwerte wieder auf die Ausgangswerte des Patienten zurückgegangen waren (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten > 20-fach ULN wurden nicht erneut behandelt. Die Sicherheit einer erneuten Behandlung bei diesen Patienten ist nicht bekannt. Der Mechanismus für eine Hepatotoxizität ist nicht bekannt.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen zur Überdosierung von ZYTIGA beim Menschen sind begrenzt.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung ausgesetzt und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überwachung von Arrhythmien, Hypokaliämie und hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Flüssigkeitsretention. Auch die Leberfunktion soll untersucht werden.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel, ATC-Code: L02BX03

#### Wirkmechanismus

Abirateronacetat (ZYTIGA) wird *in vivo* zu Abirateron, einem Androgen-Biosynthese-Inhibitor umgewandelt. Abirateron inhibiert selektiv das Enzym 17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimiert und ist für die Androgen-Biosynthese erforderlich. CYP17 katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorstufen DHEA bzw. Androstenedion durch 17 $\alpha$ -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung. Die CYP17-Inhibition führt außerdem zu einer erhöhten Mineralkortikoid-Produktion in den Nebennieren (siehe Abschnitt 4.4).

Androgensensitive Prostatakarzinome sprechen auf eine androgenspiegelsenkende Behandlung an. Androgenentzugstherapien, wie eine Behandlung mit LHRH-Analoga oder eine Orchiektomie, senken die Androgenproduktion in den Hoden, wirken sich jedoch nicht auf die Androgenproduktion in den Nebennieren oder im Tumor aus. Eine Behandlung mit ZYTIGA senkt den Serum-Testosteron-Spiegel auf nicht nachweisbare Konzentrationen (bei Verwendung handelsüblicher Tests), wenn es gemeinsam mit LHRH-Analoga gegeben wird (oder eine Orchiektomie vorgenommen wurde).

#### Pharmakodynamische Wirkungen

ZYTIGA senkt den Spiegel von Serum-Testosteron und anderen Androgenen auf Konzentrationen, die geringer sind als die, die durch die alleinige Gabe von LHRH-Analoga oder eine Orchiektomie erreicht werden. Dies resultiert aus der selektiven Inhibition des für die Androgen-Biosynthese erforderlichen Enzyms CYP17. PSA dient als Biomarker bei Patienten mit Prostatakarzinom. In einer klinischen Phase-III-Studie an Patienten, die auf eine vorherige Chemotherapie mit Taxanen nicht mehr angesprochen hatten, wiesen 38% der Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, und 10% der Patienten unter Placebo einen Rückgang des PSA-Werts um mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert auf.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, klinischen Phase-III-Studien (Studien 301 und 302) an Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nachgewiesen. Die in der Studie 302 eingeschlossenen Patienten waren Docetaxel-naïv; Patienten hingegen, die in der Studie 301 eingeschlossen waren, hatten zuvor Docetaxel erhalten. Den Patienten wurde entweder ein LHRH-Analoga gegeben, oder es war zuvor eine Orchiektomie bei ihnen vorgenommen worden. Im aktiven Behandlungsarm wurde ZYTIGA in einer Dosierung von 1.000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich gegeben. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich.

Änderungen in der PSA-Konzentration im Serum allein sind nicht immer ein Hinweis auf einen klinischen Nutzen. Daher wurde in beiden Studien empfohlen, die Studienbehandlungen der Patienten so lange beizubehalten, bis die weiter unten aufgeführten Abbruchkriterien der jeweiligen Studie erreicht wurden.

In beiden Studien war die Anwendung von Spironolacton nicht erlaubt, da Spironolacton an den Androgenrezeptor bindet und die Serum-PSA-Werte erhöhen kann.

#### *Studie 302 (Chemotherapie-naïve Patienten)*

In diese Studie waren Chemotherapie-naïve Patienten eingeschlossen, die asymptomatisch oder mild symptomatisch waren, und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert war. Ein Brief

Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Score von 0-1 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden wurde als asymptomatisch definiert und ein Score von 2-3 als mild symptomatisch.

Das mittlere Alter der in Studie 302 eingeschlossenen Patienten betrug 71 Jahre für die mit ZYTIGA plus Prednison oder Prednisolon behandelten Patienten und 70 Jahre für die mit Placebo plus Prednison oder Prednisolon. Die Anzahl mit ZYTIGA behandelter Patienten betrug bezogen auf ihre ethnische Herkunft 520 Kaukasier (95,4%), 15 Schwarze (2,8%), 4 Asiaten (0,7%) und 6 Patienten waren anderer ethnischer Herkunft (1,1%). Die eingeschlossenen Patienten wiesen in beiden Studienarmen einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0 bei 76% und von 1 bei 24% der Patienten auf. 50% der Patienten hatten nur Knochenmetastasen, weitere 31% der Patienten hatten Knochen- und Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen und 19% der Patienten hatten nur Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen. Patienten mit viszeralen Metastasen waren ausgeschlossen. Co-primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS). Zusätzlich zu den co-primären Endpunkten wurde ein Vorteil durch Zeit bis zum Opiatgebrauch bei krebisbedingten Schmerzen, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um  $\geq 1$  Punkt und Zeit bis zur PSA-Progression nach den Kriterien der Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) beurteilt. Die Studienbehandlung wurde zum Zeitpunkt des eindeutigen klinischen Progresses abgebrochen. Die Behandlung konnte nach Ermessen des Prüfarztes auch zum Zeitpunkt des bestätigten radiographischen Progresses beendet werden.

Das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde anhand sequentieller bildgebender Verfahren nach Kriterien der PCWG2 (für Knochenläsionen) und modifizierter Kriterien zur Bewertung des Ansprechens solider Tumore (für Weichteilläsionen, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) bestimmt. Zur Analyse des rPFS wurden zentral geprüfte Befunde des radiographischen Progresses verwendet.

Zum Zeitpunkt der geplanten rPFS-Analyse waren 401 Ereignisse eingetreten: 150 (28%) der mit ZYTIGA behandelten Patienten und 251 (46%) der mit Placebo behandelten Patienten wiesen einen radiographischen Nachweis eines Progresses auf oder waren verstorben. Es wurde ein signifikanter Unterschied im rPFS zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 2 und Abbildung 1).

**Tabelle 2: Studie 302: Radiographisch progressionsfreies Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**

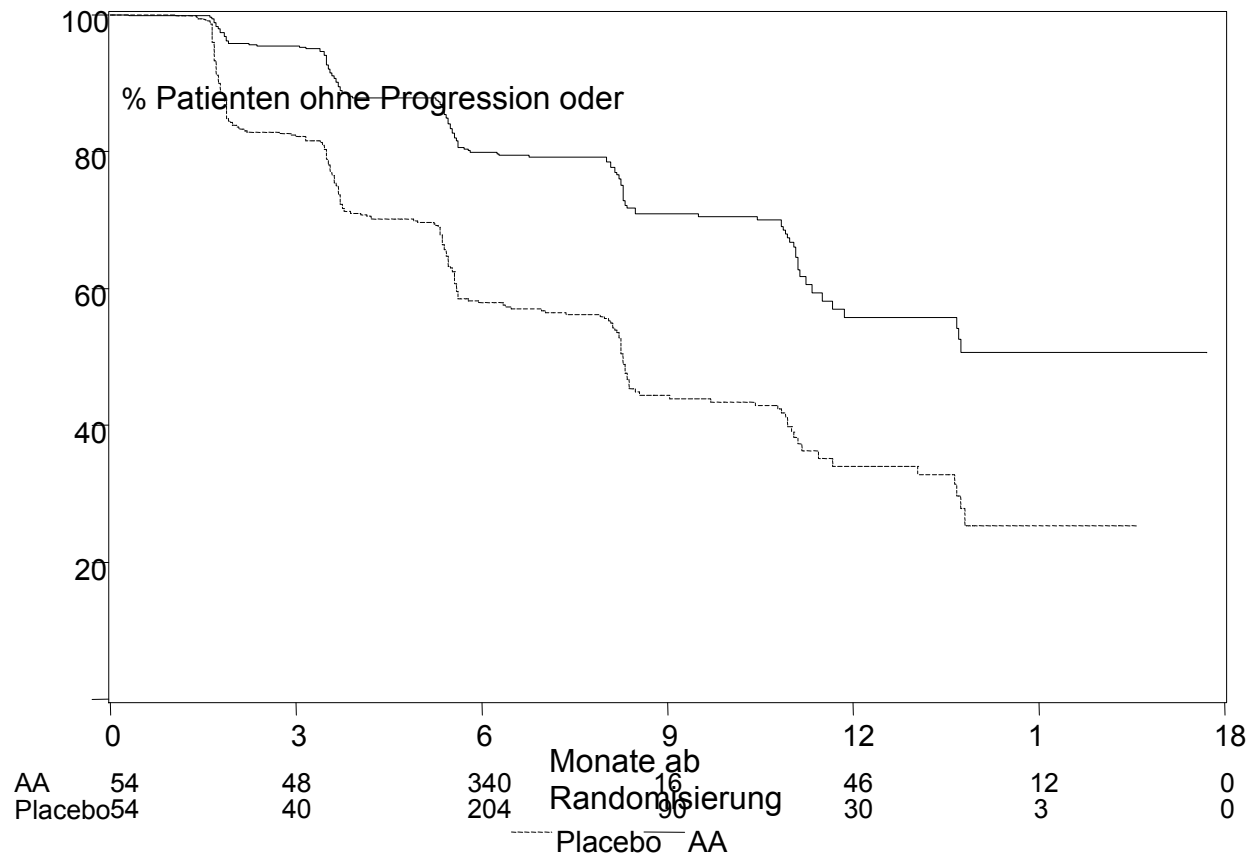
|   | <b>ZYTIGA<br/>(N=546)</b>     | <b>Placebo<br/>(N=542)</b> |
|---|-------------------------------|----------------------------|
| <b>Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)</b> |                               |                            |
| Progression oder Tod                                      | 150 (28%)                     | 251 (46%)                  |
| Medianes rPFS in Monaten (95% KI)                         | Nicht erreicht<br>(11,66; NE) | 8,3<br>(8,12; 8,54)        |
| p-Wert*   | <0,0001                       |                            |
| Hazard Ratio** (95% KI)                                   | 0,425<br>(0,347; 0,522)       |                            |

NE = nicht auswertbar

\* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

\*\* Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

**Abbildung 1: Kaplan Meier Kurven des radiographisch progressionsfreien Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**



AA=ZYTIGA

Patientendaten wurden über den Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse des Gesamtüberlebens (OS) hinaus gesammelt. Eine Sensitivitätsanalyse der Nachbeobachtungsdaten des rPFS nach Einschätzung des Prüfarztes ist in Tabelle 3 und Abbildung 2 dargestellt.

Sechshundertsieben (607) Patienten hatten einen radiographischen Progress oder waren verstorben: 271 (50%) in der Abirateronacetat-Gruppe und 336 (62%) in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit Abirateronacetat reduzierte das Risiko der radiographischen Progression oder Tod um 47% im Vergleich zu Placebo (HR=0,530; 95% KI: [0,451; 0,623], p<0,0001). Das mediane rPFS betrug 16,5 Monate in der Abirateronacetat-Gruppe und 8,3 Monate in der Placebo-Gruppe.

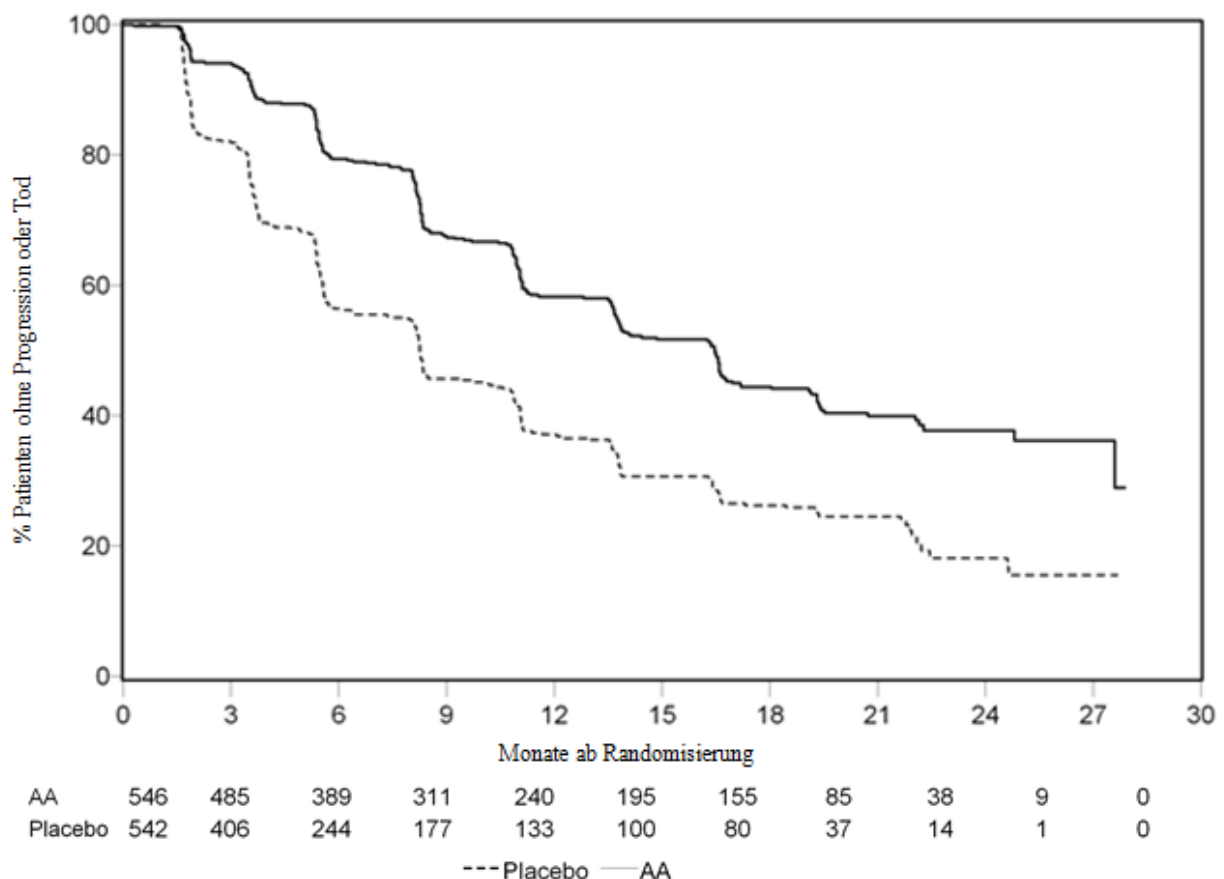
**Tabelle 3: Studie 302: Radiographisch progressionsfreies Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden (Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse des OS – Einschätzung des Prüfarztes)**

|   | ZYTIGA<br>(N=546)       | Placebo<br>(N=542)  |
|---|-------------------------|---------------------|
| <b>Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)</b> |                         |                     |
| Progression oder Tod                                      | 271 (50%)               | 336 (62%)           |
| Medianes rPFS in Monaten (95% KI)                         | 16,5<br>(13,80; 16,79)  | 8,3<br>(8,05; 9,43) |
| p-Wert*   | < 0,0001                |                     |
| Hazard Ratio** (95% KI)                                   | 0,530<br>(0,451; 0,623) |                     |

\* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

\*\* Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

**Abbildung 2: Kaplan Meier Kurven des radiographisch progressionsfreien Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden (Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse des OS – Einschätzung des Prüfarztes)**



AA=ZYTIGA

Eine geplante Interimsanalyse (IA) des OS wurde nach 333 beobachteten Todesfällen durchgeführt. Die Studie wurde aufgrund des Ausmaßes des klinischen Vorteils entblindet und Patienten in der Placebogruppe eine Behandlung mit ZYTIGA angeboten. Das Gesamtüberleben war unter ZYTIGA länger als unter Placebo mit einer 25%-igen Reduktion des Risikos zu versterben (HR =

0,752; 95% KI: [0,606; 0,934], p=0,0097), aber das OS war nicht ausgereift und die Interimsergebnisse erreichten nicht die präspezifizierte Abbruchgrenze für eine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4). Die Nachbeobachtung des Überlebens wurde nach dieser IA fortgesetzt.

Die geplante finale Analyse für das OS wurde durchgeführt, nachdem 741 Todesfälle beobachtet worden waren (bei medianer Nachbeobachtung von 49 Monaten). Fünfundsechzig Prozent (354 von 546) der mit ZYTIGA behandelten Patienten im Vergleich zu 71% (387 von 542) der mit Placebo behandelten Patienten waren verstorben. Ein statistisch signifikanter Vorteil des OS zugunsten der ZYTIGA-Behandlungsgruppe wurde mit einer 19,4%-igen Reduktion des Risikos zu versterben (HR=0,806; 95% KI: [0,697; 0,931], p=0,0033) und einer Verbesserung des medianen OS von 4,4 Monaten (ZYTIGA 34,7 Monate, Placebo 30,3 Monate) gezeigt (siehe Tabelle 4 und Abbildung 3). Diese Verbesserung wurde gezeigt, obwohl 44% der Patienten im Placeboarm ZYTIGA als Folgetherapie erhielten.

**Tabelle 4: Studie 302: Gesamtüberleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**

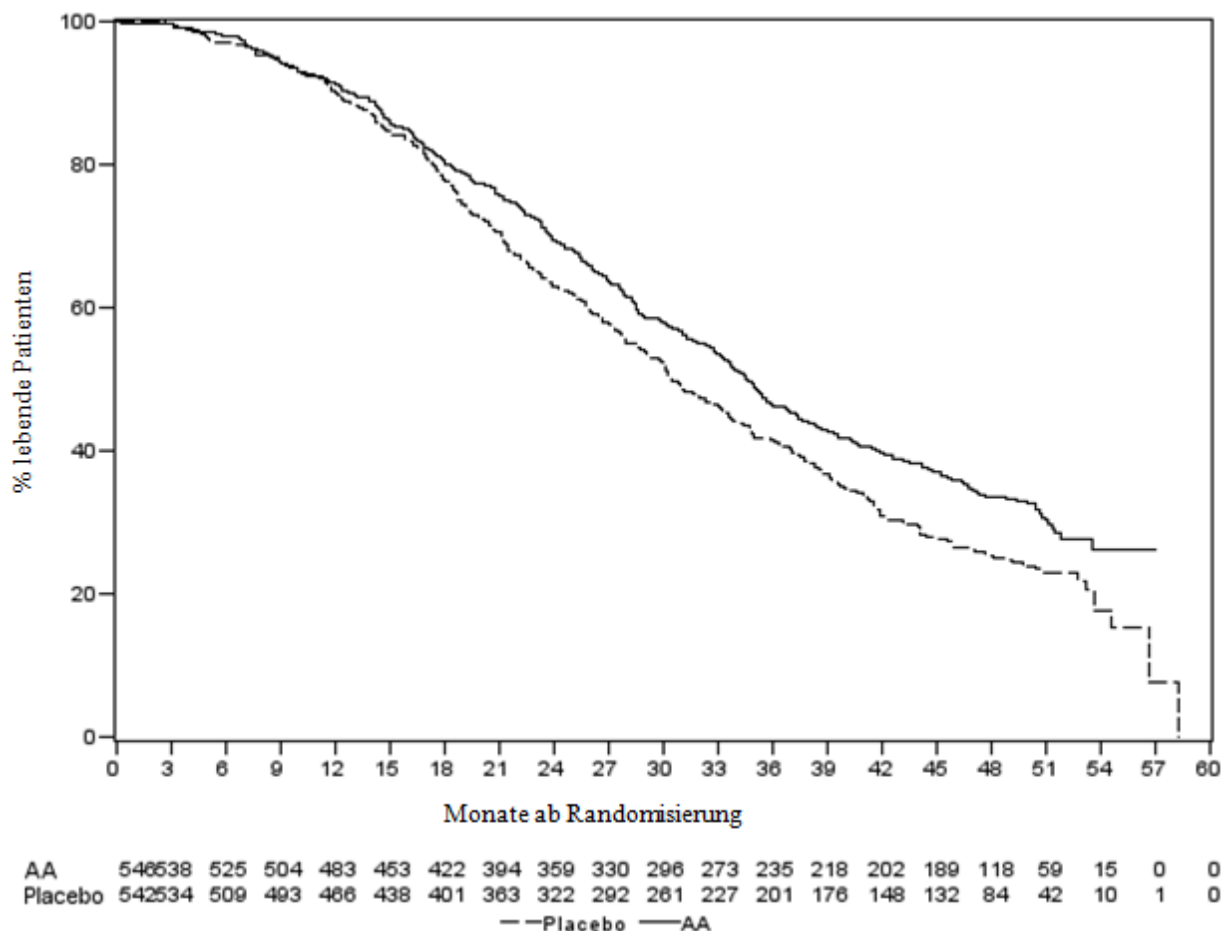
|   | <b>ZYTIGA<br/>(N=546)</b>  | <b>Placebo<br/>(N=542)</b> |
|---|----------------------------|----------------------------|
| <b>Interimsanalyse des Gesamtüberlebens</b>     |                            |                            |
| Todesfälle (%)                                  | 147 (27%)                  | 186 (34%)                  |
| Medianes Überleben (Monate)<br>(95% KI)         | Nicht erreicht<br>(NE; NE) | 27,2<br>(25,95; NE)        |
| p-Wert*   | 0,0097                     |                            |
| Hazard Ratio**<br>(95% KI)                      | 0,752<br>(0,606; 0,934)    |                            |
| <b>Finale Analyse des Gesamtüberlebens</b>      |                            |                            |
| Todesfälle                                      | 354 (65%)                  | 387 (71%)                  |
| Medianes Gesamtüberleben in<br>Monaten (95% KI) | 34,7 (32,7; 36,8)          | 30,3 (28,7; 33,3)          |
| p-Wert*   | 0,0033                     |                            |
| Hazard Ratio** (95% KI)                         | 0,806 (0,697; 0,931)       |                            |

NE= Nicht auswertbar

\* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

\*\* Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

**Abbildung 3: Kaplan Meier Überlebenskurven von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden, finale Analyse**



AA=ZYTIGA

Zusätzlich zu den beobachteten Verbesserungen im Gesamtüberleben und rPFS zeigte sich ein Vorteil für ZYTIGA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich aller sekundären Endpunkte wie folgt:

Zeit bis zur PSA-Progression nach Kriterien der PCWG2: Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 11,1 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 5,6 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR=0,488; 95% KI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde unter der Behandlung mit ZYTIGA etwa verdoppelt (HR=0,488). Der Anteil an Patienten mit einem bestätigten PSA-Ansprechen war in der ZYTIGA-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (62% gegenüber 24%;  $p < 0,0001$ ). Bei Patienten mit messbarer Weichteilmanifestation zeigten sich unter der Behandlung mit ZYTIGA signifikant mehr Fälle vollständigen und partiellen Tumor-Ansprechens.

Zeit bis zum Opiatgebrauch bei krebisbedingten Schmerzen: Zum Zeitpunkt der finalen Analyse betrug die mediane Zeit bis zum Opiatgebrauch bei Schmerzen aufgrund von Prostatakrebs 33,4 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 23,4 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR=0,721; 95% KI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie: Die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie betrug 25,2 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 16,8 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR=0,580; 95% KI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um  $\geq 1$  Punkt: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um  $\geq 1$  Punkt betrug 12,3 Monate bei Patienten,

welche ZYTIGA erhielten und 10,9 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR=0,821; 95% KI: [0,714; 0,943], p=0,0053).

Die folgenden Studienendpunkte zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer Behandlung mit ZYTIGA:

**Objektives Ansprechen:** Objektives Ansprechen war definiert als der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen nach RECIST-Kriterien erreichten (um als Ziel-Läsion berücksichtigt zu werden, wurde ein Lymphknotendurchmesser zu Beginn der Studie  $\geq 2$  cm vorausgesetzt). Der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie, welche ein objektives Ansprechen erreichten, betrug 36% in der ZYTIGA-Gruppe und 16% in der Placebo-Gruppe ( $p < 0.0001$ ).

**Schmerz:** Die Behandlung mit ZYTIGA reduzierte signifikant das Progressionsrisiko der mittleren Schmerzintensität um 18% im Vergleich zu Placebo ( $p=0,0490$ ). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 26,6 Monate in der ZYTIGA-Gruppe und 18,4 Monate in der Placebo-Gruppe.

**Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt-Punktzahl):** die Behandlung mit ZYTIGA senkte das Risiko einer Verschlechterung des FACT-P (Gesamtpunktzahl) um 22% im Vergleich zu Placebo ( $p=0,0028$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt-Score) betrug 12,7 Monate in der ZYTIGA-Gruppe und 8,3 Monate in der Placebo-Gruppe.

*Studie 301 (Patienten, welche eine vorangegangene Chemotherapie erhalten hatten)*

In der Studie 301 wurden Patienten eingeschlossen, welche zuvor Docetaxel erhalten hatten. Es war nicht erforderlich, dass die Patienten unter Docetaxel eine Krankheitsprogression zeigten, da die Chemotherapie auch aufgrund resultierender Toxizität abgebrochen werden konnte. Die Studienbehandlung der Patienten wurde beibehalten, bis eine PSA-Progression (bestätigter Anstieg um 25% gegenüber dem Ausgangswert/Nadir des Patienten) zusammen mit einer im Protokoll definierten radiologischen Progression und symptomatischen oder klinischen Progression auftrat. Patienten mit einer früheren Ketoconazol-Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 69 Jahre (zwischen 39 und 95 Jahre). Die Anzahl mit ZYTIGA behandelter Patienten betrug bezogen auf ihre ethnische Herkunft 737 Kaukasier (93,2%), 28 Schwarze (3,5%), 11 Asiaten (1,4%) und 14 Patienten waren anderer ethnischer Herkunft (1,8%). 11% der eingeschlossenen Patienten wiesen einen ECOG-Performance-Score von 2 auf. 70% zeigten im radiologischen Nachweis eine Progression der Erkrankung mit oder ohne PSA-Progression. 70% hatten zuvor eine und 30% zweimal eine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Lebermetastasen waren bei 11% der mit ZYTIGA behandelten Patienten vorhanden.

Aus einer geplanten Analyse, die nach 552 Todesfällen durchgeführt wurde, ging hervor, dass 42% (333 von 797) der mit ZYTIGA behandelten Patienten und 55% (219 von 398) der mit Placebo behandelten Patienten verstorben waren. Eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens war bei Patienten zu beobachten, die mit ZYTIGA behandelt wurden (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Gesamtüberleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**

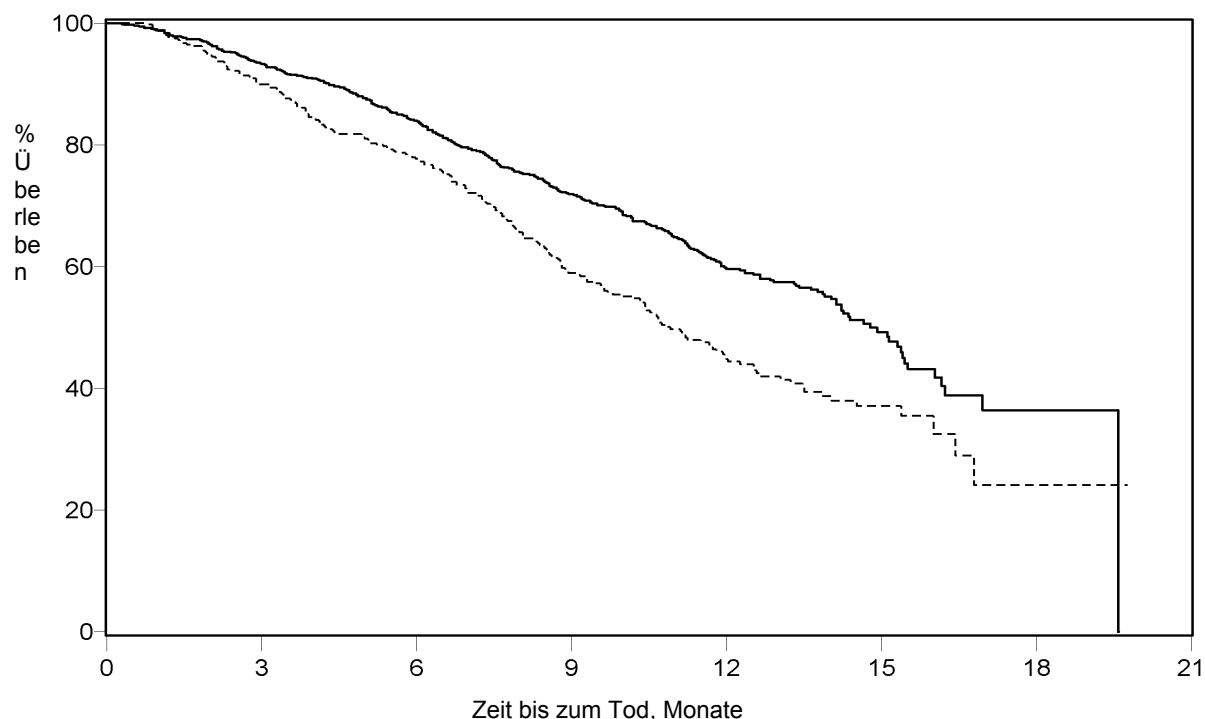
|   | <b>ZYTIGA<br/>(n=797)</b> | <b>Placebo<br/>(n=398)</b> |
|---|---------------------------|----------------------------|
| <b>Primäre Überlebensanalyse</b>        |                           |                            |
| Todesfälle (%)                          | 333 (42%)                 | 219 (55%)                  |
| Medianes Überleben (Monate)<br>(KI 95%) | 14,8 (14,1; 15,4)         | 10,9 (10,2; 12,0)          |
| p-Wert <sup>a</sup>                     | < 0,0001                  |                            |
| Hazard Ratio (KI 95%) <sup>b</sup>      | 0,646 (0,543; 0,768)      |                            |
| <b>Aktualisierte Überlebensanalyse</b>  |                           |                            |
| Todesfälle (%)                          | 501 (63%)                 | 274 (69%)                  |
| Medianes Überleben (Monate)<br>(KI 95%) | 15,8<br>(14,8; 17,0)      | 11,2<br>(10,4; 13,1)       |
| Hazard Ratio (KI 95%) <sup>b</sup>      | 0,740 (0,638; 0,859)      |                            |

<sup>a</sup> Der p-Wert geht auf einen Log-Rank-Test zurück, der nach ECOG-Performance-Status-Score (0-1 versus 2), Schmerz-Score (fehlend versus vorhanden), Anzahl früherer Chemotherapien (1 versus 2) und Typ der Krankheitsprogression (nur PSA versus radiologisch) stratifiziert wurde.

<sup>b</sup> Hazard Ratio geht auf ein *stratified proportional hazards model* zurück. Hazard Ratio < 1 begünstigt ZYTIGA

Nach den ersten Behandlungsmonaten hatte zu jedem Bewertungszeitpunkt ein höherer Anteil der mit ZYTIGA behandelten Patienten im Vergleich zum Anteil der mit Placebo behandelten Patienten überlebt (siehe Abbildung 4).

**Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden**



|         |     |     |     |     |     |    |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| AA      | 797 | 736 | 657 | 520 | 282 | 68 | 2 | 0 |
| Placebo | 398 | 355 | 306 | 210 | 105 | 30 | 3 | 0 |

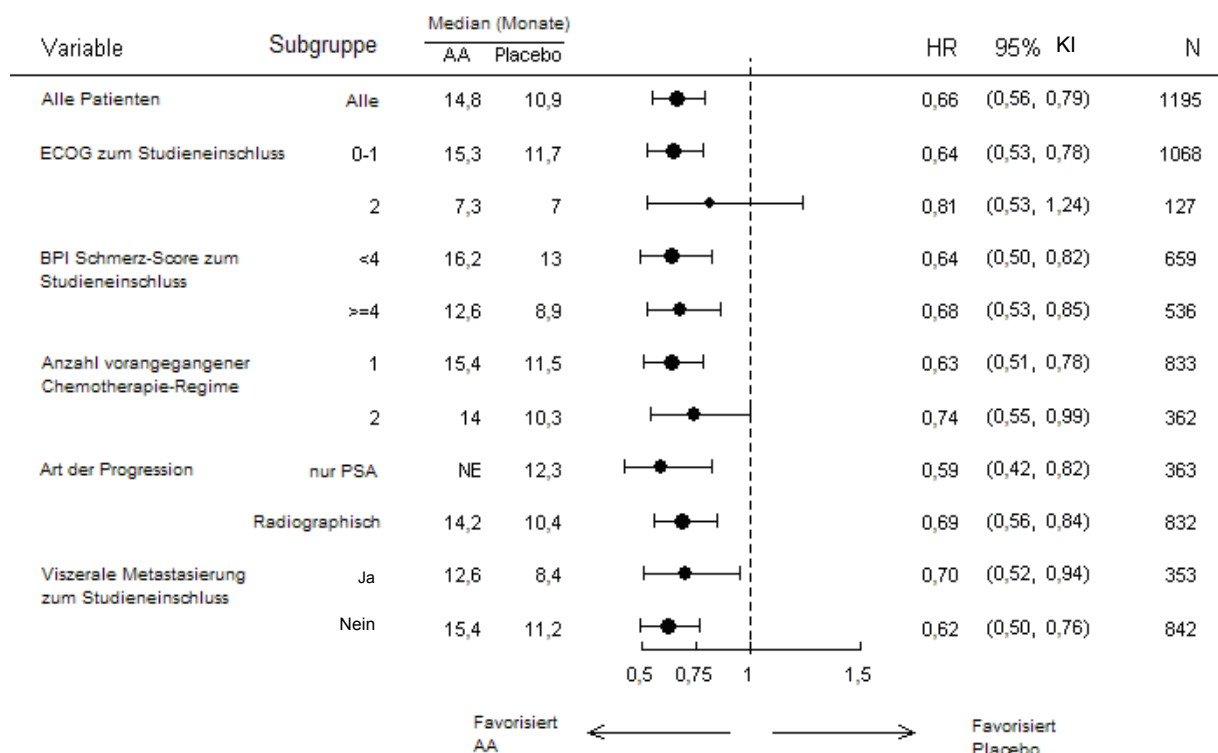
--- Placebo — AA

AA=ZYTIGA



Subgruppen-Analysen zum Überleben zeigten einen konsistenten Überlebensvorteil für die Behandlung mit ZYTIGA (siehe Abbildung 5).

**Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Subgruppe: Hazard Ratio und 95% Konfidenzintervall**



AA=ZYTIGA; BPI=Brief Pain Inventory (Schmerz-Score); KI=Konfidenzintervall; ECOG=Performance-Score der Eastern Cooperative Oncology Group; HR=Hazard Ratio; NE=nicht auswertbar

Zusätzlich zur beobachteten Verbesserung des Gesamtüberlebens sprachen alle sekundären Endpunkte der Studie für ZYTIGA und waren nach Anpassung für multiples Testen statistisch signifikant:

Patienten, die ZYTIGA erhalten hatten, wiesen eine signifikant höhere PSA-Gesamt-Responderate auf (definiert als  $\geq 50\%$ iger Rückgang gegenüber dem Ausgangswert) als Patienten, die Placebo erhalten hatten: 38% gegenüber 10%,  $p < 0,0001$ .

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug bei mit ZYTIGA behandelten Patienten 10,2 Monate und bei mit Placebo behandelten Patienten 6,6 Monate (HR = 0,580; 95% KI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben betrug bei mit ZYTIGA behandelten Patienten 5,6 Monate und bei Patienten, die Placebo erhielten, 3,6 Monate (HR = 0,673; 95% KI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Schmerz

Der Anteil der Patienten mit einem Schmerzrückgang war in der ZYTIGA-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (44% gegenüber 27%,  $p = 0,0002$ ). Ein Responder auf eine Schmerztherapie war definiert als Patient, bei dem ein Rückgang der Schmerzen um mindestens 30% gegenüber dem Ausgangswert auf der Skala für den stärksten Schmerz im BPI-Schmerz-Score (BPI-SF) über die letzten 24 Stunden ohne Erhöhung der Analgetika bei zwei aufeinander folgenden Bewertungen im Abstand von vier Wochen beobachtet werden konnte. Nur Patienten mit einem Schmerzausgangswert von  $\geq 4$  und mindestens einem nach dem Schmerzausgangswert erhobenen Wert gingen in die Bewertung zum Schmerzrückgang ein ( $n = 512$ ).

Ein geringerer Anteil der mit ZYTIGA behandelten Patienten verzeichnete im Vergleich zu placebobehandelten Patienten eine Schmerz-Progression nach 6 (22% gegenüber 28%), 12 (30%

gegenüber 38%) und 18 Monaten (35% gegenüber 46%). Schmerz-Progression war definiert als Zunahme von  $\geq 30\%$  gegenüber dem Ausgangswert auf der Skala für den stärksten Schmerz im BPI-Schmerz-Score (BPI-SF) über die letzten 24 Stunden ohne Verringerung der Analgetika bei zwei aufeinander folgenden Besuchen oder einer Erhöhung der Analgetika um  $\geq 30\%$  bei zwei aufeinander folgenden Besuchen. Die Zeit bis zur Schmerz-Progression beim 25. Perzentil betrug in der ZYTIGA-Gruppe 7,4 Monate und in der Placebo-Gruppe 4,7 Monate.

#### Skelettale Ereignisse

Verglichen mit der Placebo-Gruppe hatte ein kleinerer Anteil der Patienten in der ZYTIGA-Gruppe skelettale Ereignisse nach 6 Monaten (18% gegenüber 28%), nach 12 Monaten (30% gegenüber 40%) und nach 18 Monaten (35% gegenüber 40%). Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis in der 25. Perzentile war in der ZYTIGA-Gruppe mit 9,9 gegenüber 4,9 Monaten doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe. Ein skelettales Ereignis was definiert als pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, palliative Knochenbestrahlung oder Operation am Knochen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZYTIGA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in fortgeschrittenem Prostatakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach Gabe von Abirateronacetat wurde die Pharmakokinetik von Abirateron und Abirateronacetat bei gesunden Probanden, bei Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom und bei Probanden ohne Krebserkrankung mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung untersucht. Abirateronacetat wird *in vivo* schnell in den Androgen-Biosynthese-Inhibitor Abirateron umgewandelt (siehe Abschnitt 5.1).

#### Resorption

Nach oraler Gabe von Abirateronacetat in nüchternem Zustand beträgt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Abirateron-Konzentration im Plasma etwa 2 Stunden.

Die Gabe von Abirateronacetat mit Nahrungsmitteln führt im Vergleich zur Gabe im nüchternen Zustand, abhängig vom Fettgehalt der Mahlzeit, zu einem bis zu 10-fachen (AUC) und bis zu 17-fachen ( $C_{max}$ ) Anstieg der mittleren systemischen Abirateron-Exposition. Angesichts der normalen Variation bei Inhalt und Zusammensetzung der Mahlzeiten führt die Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Mahlzeiten potenziell zu einer sehr variablen Exposition. Daher darf ZYTIGA nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Es soll mindestens zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden und nach der Einnahme von ZYTIGA soll mindestens eine Stunde lang keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Tabletten sollen unzerteilt mit Wasser geschluckt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Verteilung

Die Plasma-Proteinbindung von  $^{14}C$ -Abirateron im menschlichen Plasma beträgt 99,8%. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 5.630 l, was darauf hindeutet, dass sich Abirateron stark im peripheren Gewebe verteilt.

#### Biotransformation

Nach oraler Gabe von  $^{14}C$ -Abirateronacetat als Kapseln wird Abirateronacetat zu Abirateron hydrolysiert und dann durch Sulfatierung, Hydroxylierung und Oxidation primär in der Leber metabolisiert. Der Großteil der zirkulierenden Radioaktivität (etwa 92%) liegt in Form von Metaboliten von Abirateron vor. Von 15 nachweisbaren Metaboliten machen die beiden Hauptmetabolite Abirateron-Sulfat und N-Oxid-Abirateron-Sulfat jeweils 43% der gesamten Radioaktivität aus.

### Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Abirateron im Plasma beträgt basierend auf Daten von gesunden Probanden etwa 15 Stunden. Nach oraler Gabe von 1.000 mg <sup>14</sup>C-Abirateronacetat werden etwa 88% der radioaktiven Dosis im Fäzes und etwa 5% im Urin gefunden. Die Hauptbestandteile im Fäzes sind unverändertes Abirateronacetat und Abirateron (etwa 55% bzw. 22% der angewendeten Dosis).

### Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Abirateronacetat wurde bei Probanden mit vorbestehender leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung und bei gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die systemische Abirateron-Exposition stieg nach einmaliger oraler Gabe von 1.000 mg bei Probanden mit einer vorbestehenden leichten Leberfunktionsstörung um etwa 11% und bei Probanden mit einer vorbestehenden mäßigen Leberfunktionsstörung um 260% an. Die mittlere Halbwertszeit von Abirateron verlängert sich bei Probanden mit einer leichten Leberfunktionsstörung auf etwa 18 Stunden und bei Probanden mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung auf etwa 19 Stunden.

In einer weiteren Studie wurde die Pharmakokinetik von Abirateron bei Probanden mit vorbestehender schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung (N=8) und bei 8 gesunden Kontrollprobanden mit normaler Leberfunktion untersucht. Verglichen mit den Probanden mit normaler Leberfunktion stieg bei den Probanden mit einer schweren Leberfunktionsstörung die AUC von Abirateron um etwa 600% an und der Anteil an frei verfügbarem Wirkstoff erhöhte sich um 80%.

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Abirateronacetat soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potentielle Risiko überwiegt, sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Abirateronacetat soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Bei Patienten, die während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln, kann eine Unterbrechung der Behandlung und eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Abirateronacetat wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und festem Hämodialyse-Programm gegenüber Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion nach der *matched-pair*-Methode verglichen. Die systemische Exposition von Abirateron stieg nach einmaliger oraler Gabe von 1.000 mg bei Personen mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht an. Die Gabe bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion, erfordert keine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit Prostatakarzinom und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor. Bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In allen tierexperimentellen Toxizitätsstudien waren die zirkulierenden Testosteron-Spiegel signifikant reduziert. Infolgedessen wurden eine Reduzierung der Organgewichte, morphologische und/oder histopathologische Veränderungen an Reproduktionsorganen sowie an Nebennieren, Hypophyse und Brustdrüsen beobachtet. Alle Veränderungen waren vollständig oder teilweise reversibel. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen und den Androgen-sensitiven Organen sind konsistent mit der Pharmakologie von Abirateron. Alle mit der Behandlung zusammenhängenden hormonellen Veränderungen waren reversibel oder zeigten sich nach einem Regenerationszeitraum von 4 Wochen rückläufig.

Abirateronacetat führte zu einer Herabsetzung der Fertilität in Reproduktionsstudien an männlichen und weiblichen Ratten, welche sich 4 bis 16 Wochen nach Absetzen des Abirateronacetats vollständig zurückbildete.

In einer Studie an Ratten zur Entwicklungstoxizität beeinflusste Abirateronacetat die Schwangerschaft und führte zu reduziertem Faetalgewicht und Überleben. Es wurden Auswirkungen auf die äußeren Geschlechtsorgane beobachtet, auch wenn Abirateronacetat nicht teratogen war.

In den Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an Ratten waren alle Veränderungen in Bezug zu der pharmakologischen Wirkung von Abirateron.

Abgesehen von den Veränderungen der Reproduktionsorgane, die in allen tierexperimentellen Toxizitätsstudien beobachtet wurden, lassen die präklinischen Daten, die auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und karzinogenes Potenzial basieren, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen (Tg.rasH2) war Abirateronacetat nicht karzinogen. In einer 24-monatigen Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte Abirateronacetat die Inzidenz für Interstitialzell-Neoplasien in den Hoden. Dieses Ergebnis wird mit der pharmakologischen Wirkung von Abirateron in Verbindung gebracht und ist rattenspezifisch. Bei weiblichen Ratten war Abirateronacetat nicht karzinogen.

Der Wirkstoff Abirateron stellt ein Umweltrisiko für die aquatische Umwelt dar, insbesondere für Fische.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (Siliciumdioxid-beschichtet)

Croscarmellose-Natrium

Hypromellose 2910 (15 mPa.S)

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Natriumdodecylsulfat

#### Filmüberzug

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)

Macrogol 3350

Poly(vinylalkohol)

Talkum

Titandioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVdC/PE/PVC/Aluminum-Blisterpackung mit je 14 Filmtabletten in einer Kartonblisterkarte. Jeder Umkarton enthält 4 Blisterkarten (56 Filmtabletten).

PVdC/PE/PVC/Aluminum-Blisterpackung mit je 12 Filmtabletten in einer Kartonblisterkarte. Jeder Umkarton enthält 5 Blisterkarten (60 Filmtabletten).

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Dieses Arzneimittel kann für die aquatische Umwelt ein Risiko darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/714/002 - 56 Filmtabletten (4 Blisterkartenpackungen mit je 14)

EU/1/11/714/003 - 60 Filmtabletten (5 Blisterkartenpackungen mit je 12)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen-Cilag S.p.A.  
Via C. Janssen  
IT-04100 Borgo San Michele  
Latina  
Italien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON 250 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYTIGA 250 mg Tabletten  
Abirateronacetat

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Natrium.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Tabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nehmen Sie ZYTIGA mindestens zwei Stunden nach dem Essen ein und essen Sie mindestens eine Stunde nach Einnahme von ZYTIGA nichts.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Frauen, die schwanger sind oder sein könnten, sollen ZYTIGA nicht ohne Handschuhe handhaben.

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/714/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZYTIGA 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHE 250 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYTIGA 250 mg Tabletten  
Abirateronacetat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Natrium.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nehmen Sie ZYTIGA mindestens zwei Stunden nach dem Essen ein und essen Sie mindestens eine Stunde nach Einnahme von ZYTIGA nichts.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Frauen, die schwanger sind oder sein könnten, sollen ZYTIGA nicht ohne Handschuhe handhaben.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/714/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON 500 mg**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYTIGA 500 mg Filmtabletten  
Abirateronacetat

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose und Natrium.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Filmtabletten  
60 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nehmen Sie ZYTIGA mindestens zwei Stunden nach dem Essen ein und essen Sie mindestens eine Stunde nach Einnahme von ZYTIGA nichts.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/714/002 (56 Filmtabletten)  
EU/1/11/714/003 (60 Filmtabletten)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZYTIGA 500 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**BLISTERKARTE 500 mg (30 Tage)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYTIGA 500 mg Filmtabletten  
Abirateronacetat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

12 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Tragen Sie Ihre Wochentage ein

Startdatum:

Tag

Packungsbeilage beachten.

Nehmen Sie ZYTIGA mindestens zwei Stunden nach dem Essen ein und essen Sie mindestens eine Stunde nach Einnahme von ZYTIGA nichts.

Schlucken Sie die Tabletten unzerteilt mit Wasser.

Zerbrechen Sie die Tabletten nicht.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/714/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZYTIGA 500 mg

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**BLISTERKARTE 500 mg (28 Tage)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYTIGA 500 mg Filmtabletten  
Abirateronacetat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Nehmen Sie ZYTIGA mindestens zwei Stunden nach dem Essen ein und essen Sie mindestens eine Stunde nach Einnahme von ZYTIGA nichts.

Schlucken Sie die Tabletten unzerteilt mit Wasser.

Zerbrechen Sie die Tabletten nicht.

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/714/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZYTIGA 500 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG 500 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZYTIGA 500 mg **Filmtabletten**  
**Abirateronacetat**

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER- UND PRODUKTCODE>**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

### ZYTIGA 250 mg Tabletten Abirateronacetat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist ZYTIGA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZYTIGA beachten?
3. Wie ist ZYTIGA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZYTIGA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist ZYTIGA und wofür wird es angewendet?**

ZYTIGA enthält den Wirkstoff Abirateronacetat. Es wird zur Behandlung von Prostatakrebs bei erwachsenen Männern verwendet, der sich bereits auf andere Bereiche des Körpers ausgeweitet hat. ZYTIGA verhindert, dass Ihr Körper Testosteron produziert. Dies kann das Wachstum von Prostatakrebs verlangsamen.

Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, verschreibt Ihr Arzt Ihnen zudem ein weiteres Arzneimittel namens Prednison oder Prednisolon. Dies geschieht, um das Risiko von hohem Blutdruck, einer übermäßigen Ansammlung von Wasser im Körper (Flüssigkeitsretention) oder von reduzierten Kalium-Spiegeln im Blut zu vermindern.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZYTIGA beachten?**

##### **ZYTIGA darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Abirateronacetat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Frau sind, insbesondere wenn Sie schwanger sind. ZYTIGA ist ausschließlich zur Anwendung bei männlichen Patienten bestimmt.
- wenn Sie einen schwerwiegenden Leberschaden haben.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, falls einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen,

- wenn Sie Leberprobleme haben
- wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie einen hohen Blutdruck, eine Herzschwäche oder einen niedrigen Blutkaliumspiegel haben (ein niedriger Blutkaliumspiegel kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen)

- wenn Sie andere Herzprobleme oder Probleme mit Blutgefäßen hatten
- wenn Sie einen unregelmäßigen oder schnellen Herzschlag haben
- wenn Sie kurzatmig sind
- wenn Sie schnell an Gewicht zugenommen haben
- wenn Sie Schwellungen in den Füßen, Knöcheln oder Beinen haben
- wenn Sie in der Vergangenheit ein als Ketoconazol bekanntes Arzneimittel gegen Prostatakrebs eingenommen haben
- über die Notwendigkeit, dieses Arzneimittel mit Prednison oder Prednisolon einzunehmen
- über mögliche Auswirkungen auf Ihre Knochen
- wenn Sie einen hohen Blutzucker haben

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie eine Herz- oder Gefäßerkrankung, einschließlich Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) haben, oder Sie mit einem Arzneimittel gegen diese Erkrankungen behandelt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Gelbfärbung der Haut oder Augen, eine Dunkelfärbung des Harns oder schwere Übelkeit oder Erbrechen haben, da dies Anzeichen oder Symptome von Leberproblemen sein können. Selten kann ein Versagen der Leberfunktion (ein sogenanntes akutes Leberversagen) auftreten, welches zum Tode führen kann.

Es können eine Abnahme der roten Blutzellen, eine Verminderung des Geschlechtstriebes (Libido), Muskelschwäche und/oder Muskelschmerzen auftreten.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### **Blutkontrolle**

ZYTIGA kann Auswirkungen auf Ihre Leber haben, ohne dass Sie irgendwelche Symptome haben. Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt Ihr Blut regelmäßig zur Überprüfung möglicher Auswirkungen auf Ihre Leber untersuchen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt. Wenn ZYTIGA versehentlich von einem Kind oder Jugendlichen eingenommen wurde, suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf und nehmen die Packungsbeilage mit, um diese dem behandelnden Arzt zu zeigen.

#### **Einnahme von ZYTIGA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, da ZYTIGA die Wirkung zahlreicher Arzneimittel, einschließlich Herzmedikamenten, Beruhigungsmitteln, pflanzlicher Arzneimittel (z. B. Johanniskraut) und anderer, erhöhen kann. Ihr Arzt wird gegebenenfalls die Dosierung dieser Arzneimittel ändern wollen. Ebenso können einige Arzneimittel die Wirkung von ZYTIGA steigern oder abschwächen. Dies kann zu Nebenwirkungen führen oder dazu, dass ZYTIGA nicht so gut wirkt, wie es sollte.

Eine Androgendeprivationstherapie kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel erhalten,

- die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet werden (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron und Sotalol);
- die bekanntermaßen das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen [z.B. Methadon (angewendet zur Schmerzlinderung und als Teil des Entzugs bei Drogenabhängigkeit), Moxifloxacin (ein Antibiotikum), Antipsychotika (angewendet bei ernsthaften psychischen Erkrankungen)].

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel anwenden.

### **Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Nahrungsmitteln**

- Dieses Arzneimittel darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 3. „Einnahme dieses Arzneimittels“).
- Die Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Nahrungsmitteln kann zu Nebenwirkungen führen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**ZYTIGA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.**

- **Dieses Arzneimittel kann das ungeborene Kind schädigen, wenn es von Frauen, die schwanger sind, eingenommen wird.**
- **Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, müssen Handschuhe tragen, wenn sie ZYTIGA anfassen oder handhaben müssen.**
- **Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer Frau haben, die schwanger werden kann, müssen Sie ein Kondom und eine weitere wirksame Verhütungsmethode anwenden.**
- **Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau haben, müssen Sie ein Kondom verwenden, um das ungeborene Kind zu schützen.**

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Auswirkungen dieses Arzneimittels auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht zu erwarten.

### **ZYTIGA enthält Lactose und Natrium**

- ZYTIGA enthält Lactose (eine Art von Zucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
- Eine Tagesdosis von vier Tabletten enthält etwa 27 mg Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

## **3. Wie ist ZYTIGA einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel ist einzunehmen**

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (vier Tabletten) einmal täglich.

### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel über den Mund ein.
- **Nehmen Sie ZYTIGA nicht zusammen mit Nahrungsmitteln ein.**
- **Nehmen Sie ZYTIGA mindestens zwei Stunden nach dem Essen ein und essen Sie mindestens eine Stunde nach Einnahme von ZYTIGA nichts** (siehe Abschnitt 2. „Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Nahrungsmitteln“).
- Schlucken Sie die Tabletten unzerteilt mit Wasser.
- Zerkleinern Sie die Tabletten nicht.
- ZYTIGA wird zusammen mit einem Arzneimittel namens Prednison oder Prednisolon eingenommen. Nehmen Sie das Prednison oder Prednisolon genau nach den Anweisungen Ihres Arztes ein.
- Sie müssen während der Einnahme von ZYTIGA jeden Tag Prednison oder Prednisolon einnehmen.
- Die Menge an Prednison oder Prednisolon, die Sie einnehmen, muss gegebenenfalls geändert werden, wenn Sie einen medizinischen Notfall haben. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Sie die Menge an Prednison oder Prednisolon, die Sie einnehmen, ändern müssen. Beenden Sie die Einnahme von Prednison oder Prednisolon nicht, außer Ihr Arzt fordert Sie dazu auf.

Ihr Arzt kann Ihnen auch andere Arzneimittel verschreiben, während Sie ZYTIGA und Prednison oder Prednisolon einnehmen.



### **Wenn Sie eine größere Menge von ZYTIGA eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder begeben Sie sich umgehend in ein Krankenhaus.

### **Wenn Sie die Einnahme von ZYTIGA vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme von ZYTIGA oder Prednison bzw. Prednisolon vergessen haben, nehmen Sie am folgenden Tag Ihre übliche Dosis ein.
- Wenn Sie die Einnahme von ZYTIGA oder Prednison bzw. Prednisolon an mehr als einem Tag vergessen haben, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von ZYTIGA abbrechen**

Setzen Sie die Einnahme von ZYTIGA oder Prednison bzw. Prednisolon nicht ab, außer wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Beenden Sie sofort die Einnahme von ZYTIGA und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:**

- Muskelschwäche, Muskelzucken oder einen pochenden Herzschlag (Herzrasen). Diese können Anzeichen dafür sein, dass die Kaliumkonzentration in Ihrem Blut zu niedrig ist.

### **Weitere Nebenwirkungen sind:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Flüssigkeit in den Beinen oder Füßen, niedriger Blutkaliumspiegel, hoher Blutdruck, Harnwegsinfektion, Diarrhö.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Hohe Blutfettwerte, erhöhte Leberwerte, Schmerzen in der Brust, unregelmäßiger Herzschlag, Herzversagen, beschleunigte Herzfrequenz, Sepsis (eine schwere Infektion), Knochenbrüche, Verdauungsstörung, Blut im Urin, Hautausschlag.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Nebennierenprobleme (einhergehend mit Problemen mit dem Salz- und Wasserhaushalt), Muskelschwäche und/oder Muskelschmerzen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Lungenreizung (auch allergische Alveolitis genannt).

Versagen der Leberfunktion (auch akutes Leberversagen genannt).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Herzinfarkt, Veränderungen im EKG – Elektrokardiogramm (QT-Verlängerung).

Bei Männern, die wegen Prostatakrebs behandelt werden, kann Knochenschwund auftreten. ZYTIGA zusammen mit Prednison oder Prednisolon kann Knochenschwund verstärken.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

## **5. Wie ist ZYTIGA aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ZYTIGA enthält**

- Der Wirkstoff ist Abirateronacetat. Jede Tablette enthält 250 mg Abirateronacetat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Povidon (K29/K32), hochdisperses Siliciumdioxid und Natriumdodecylsulfat (siehe Abschnitt 2. „ZYTIGA enthält Lactose und Natrium“).

### **Wie ZYTIGA aussieht und Inhalt der Packung**

- ZYTIGA Tabletten sind weiß bis cremefarben, oval geformt (15,9 mm lang und 9,5 mm breit), mit dem Aufdruck „AA250“ auf einer Seite.
- Die Tabletten sind in einer Plastikflasche mit einem kindergesicherten Verschluss erhältlich. Jede Flasche enthält 120 Tabletten. Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

### **Hersteller**

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
I-04100 Latina  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5  
Tel. +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
Campo de las Naciones  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

Am Mangion Ltd.  
Mangion Building,  
Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT - Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag BV  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
AT-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłzecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.+48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Διανέμεται από:  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: ++357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Strada Tipografilor Nr. 11-15,  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București. RO  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK--821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

### ZYTIGA 500 mg Filmtabletten Abirateronacetat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist ZYTIGA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZYTIGA beachten?
3. Wie ist ZYTIGA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZYTIGA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist ZYTIGA und wofür wird es angewendet?**

ZYTIGA enthält den Wirkstoff Abirateronacetat. Es wird zur Behandlung von Prostatakrebs bei erwachsenen Männern verwendet, der sich bereits auf andere Bereiche des Körpers ausgeweitet hat. ZYTIGA verhindert, dass Ihr Körper Testosteron produziert. Dies kann das Wachstum von Prostatakrebs verlangsamen.

Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, verschreibt Ihr Arzt Ihnen zudem ein weiteres Arzneimittel namens Prednison oder Prednisolon. Dies geschieht, um das Risiko von hohem Blutdruck, einer übermäßigen Ansammlung von Wasser im Körper (Flüssigkeitsretention) oder von reduzierten Kalium-Spiegeln im Blut zu vermindern.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZYTIGA beachten?**

##### **ZYTIGA darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Abirateronacetat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Frau sind, insbesondere wenn Sie schwanger sind. ZYTIGA ist ausschließlich zur Anwendung bei männlichen Patienten bestimmt.
- wenn Sie einen schwerwiegenden Leberschaden haben.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, falls einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen,

- wenn Sie Leberprobleme haben
- wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie einen hohen Blutdruck, eine Herzschwäche oder einen niedrigen Blutkaliumspiegel haben (ein niedriger Blutkaliumspiegel kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen)

- wenn Sie andere Herzprobleme oder Probleme mit Blutgefäßen hatten
- wenn Sie einen unregelmäßigen oder schnellen Herzschlag haben
- wenn Sie kurzatmig sind
- wenn Sie schnell an Gewicht zugenommen haben
- wenn Sie Schwellungen in den Füßen, Knöcheln oder Beinen haben
- wenn Sie in der Vergangenheit ein als Ketoconazol bekanntes Arzneimittel gegen Prostatakrebs eingenommen haben
- über die Notwendigkeit, dieses Arzneimittel mit Prednison oder Prednisolon einzunehmen
- über mögliche Auswirkungen auf Ihre Knochen
- wenn Sie einen hohen Blutzucker haben

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie eine Herz- oder Gefäßerkrankung, einschließlich Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) haben, oder Sie mit einem Arzneimittel gegen diese Erkrankungen behandelt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Gelbfärbung der Haut oder Augen, eine Dunkelfärbung des Harns oder schwere Übelkeit oder Erbrechen haben, da dies Anzeichen oder Symptome von Leberproblemen sein können. Selten kann ein Versagen der Leberfunktion (ein sogenanntes akutes Leberversagen) auftreten, welches zum Tode führen kann.

Es können eine Abnahme der roten Blutzellen, eine Verminderung des Geschlechtstriebes (Libido), Muskelschwäche und/oder Muskelschmerzen auftreten.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### **Blutkontrolle**

ZYTIGA kann Auswirkungen auf Ihre Leber haben, ohne dass Sie irgendwelche Symptome haben. Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wird Ihr Arzt Ihr Blut regelmäßig zur Überprüfung möglicher Auswirkungen auf Ihre Leber untersuchen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt. Wenn ZYTIGA versehentlich von einem Kind oder Jugendlichen eingenommen wurde, suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf und nehmen die Packungsbeilage mit, um diese dem behandelnden Arzt zu zeigen.

#### **Einnahme von ZYTIGA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, da ZYTIGA die Wirkung zahlreicher Arzneimittel, einschließlich Herzmedikamenten, Beruhigungsmitteln, pflanzlicher Arzneimittel (z. B. Johanniskraut) und anderer, erhöhen kann. Ihr Arzt wird gegebenenfalls die Dosierung dieser Arzneimittel ändern wollen. Ebenso können einige Arzneimittel die Wirkung von ZYTIGA steigern oder abschwächen. Dies kann zu Nebenwirkungen führen oder dazu, dass ZYTIGA nicht so gut wirkt, wie es sollte.

Eine Androgendeprivationstherapie kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel erhalten,

- die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet werden (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron und Sotalol);
- die bekanntermaßen das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen [z.B. Methadon (angewendet zur Schmerzlinderung und als Teil des Entzugs bei Drogenabhängigkeit), Moxifloxacin (ein Antibiotikum), Antipsychotika (angewendet bei ernsthaften psychischen Erkrankungen)].

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der oben genannten Arzneimittel anwenden.

### **Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Nahrungsmitteln**

- Dieses Arzneimittel darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 3. „Einnahme dieses Arzneimittels“).
- Die Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Nahrungsmitteln kann zu Nebenwirkungen führen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**ZYTIGA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.**

- **Dieses Arzneimittel kann das ungeborene Kind schädigen, wenn es von Frauen, die schwanger sind, eingenommen wird.**
- **Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer Frau haben, die schwanger werden kann, müssen Sie ein Kondom und eine weitere wirksame Verhütungsmethode anwenden.**
- **Wenn Sie Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau haben, müssen Sie ein Kondom verwenden, um das ungeborene Kind zu schützen.**

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Auswirkungen dieses Arzneimittels auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind nicht zu erwarten.

### **ZYTIGA enthält Lactose und Natrium**

- ZYTIGA enthält Lactose (eine Art von Zucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
- Eine Tagesdosis von zwei Tabletten enthält etwa 27 mg Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

## **3. Wie ist ZYTIGA einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel ist einzunehmen**

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (zwei Tabletten) einmal täglich.

### **Einnahme dieses Arzneimittels**

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel über den Mund ein.
- **Nehmen Sie ZYTIGA nicht zusammen mit Nahrungsmitteln ein.**
- **Nehmen Sie ZYTIGA mindestens zwei Stunden nach dem Essen ein und essen Sie mindestens eine Stunde nach Einnahme von ZYTIGA nichts** (siehe Abschnitt 2. „Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Nahrungsmitteln“).
- Schlucken Sie die Tabletten unzerteilt mit Wasser.
- Zerkleinern Sie die Tabletten nicht.
- ZYTIGA wird zusammen mit einem Arzneimittel namens Prednison oder Prednisolon eingenommen. Nehmen Sie das Prednison oder Prednisolon genau nach den Anweisungen Ihres Arztes ein.
- Sie müssen während der Einnahme von ZYTIGA jeden Tag Prednison oder Prednisolon einnehmen.
- Die Menge an Prednison oder Prednisolon, die Sie einnehmen, muss gegebenenfalls geändert werden, wenn Sie einen medizinischen Notfall haben. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Sie die Menge an Prednison oder Prednisolon, die Sie einnehmen, ändern müssen. Beenden Sie die Einnahme von Prednison oder Prednisolon nicht, außer Ihr Arzt fordert Sie dazu auf.

Ihr Arzt kann Ihnen auch andere Arzneimittel verschreiben, während Sie ZYTIGA und Prednison oder Prednisolon einnehmen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von ZYTIGA eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder begeben Sie sich umgehend in ein Krankenhaus.

### **Wenn Sie die Einnahme von ZYTIGA vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme von ZYTIGA oder Prednison bzw. Prednisolon vergessen haben, nehmen Sie am folgenden Tag Ihre übliche Dosis ein.
- Wenn Sie die Einnahme von ZYTIGA oder Prednison bzw. Prednisolon an mehr als einem Tag vergessen haben, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von ZYTIGA abbrechen**

Setzen Sie die Einnahme von ZYTIGA oder Prednison bzw. Prednisolon nicht ab, außer wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Beenden Sie sofort die Einnahme von ZYTIGA und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:**

- Muskelschwäche, Muskelzucken oder einen pochenden Herzschlag (Herzrasen). Diese können Anzeichen dafür sein, dass die Kaliumkonzentration in Ihrem Blut zu niedrig ist.

### **Weitere Nebenwirkungen sind:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Flüssigkeit in den Beinen oder Füßen, niedriger Blutkaliumspiegel, hoher Blutdruck, Harnwegsinfektion, Diarrhö.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Hohe Blutfettwerte, erhöhte Leberwerte, Schmerzen in der Brust, unregelmäßiger Herzschlag, Herzversagen, beschleunigte Herzfrequenz, Sepsis (eine schwere Infektion), Knochenbrüche, Verdauungsstörung, Blut im Urin, Hautausschlag.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Nebennierenprobleme (einhergehend mit Problemen mit dem Salz- und Wasserhaushalt), Muskelschwäche und/oder Muskelschmerzen.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Lungenreizung (auch allergische Alveolitis genannt).

Versagen der Leberfunktion (auch akutes Leberversagen genannt).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Herzinfarkt, Veränderungen im EKG – Elektrokardiogramm (QT-Verlängerung).

Bei Männern, die wegen Prostatakrebs behandelt werden, kann Knochenschwund auftreten. ZYTIGA zusammen mit Prednison oder Prednisolon kann Knochenschwund verstärken.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.



## 5. Wie ist ZYTIGA aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Blisterkarte und der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was ZYTIGA enthält

- Der Wirkstoff ist Abirateronacetat. Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat. Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose (Siliciumdioxid-beschichtet), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose 2910 (15 mPa.S), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid und Natriumdodecylsulfat (siehe Abschnitt 2. „ZYTIGA enthält Lactose und Natrium“). Der Filmüberzug enthält Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 3350, Poly(vinylalkohol), Talkum und Titandioxid.

### Wie ZYTIGA aussieht und Inhalt der Packung

- ZYTIGA Tabletten sind violett, oval geformt, mit einem Film überzogen (20 mm lang und 10 mm breit), geprägt mit „AA“ auf der einen Seite und „500“ auf der anderen Seite. Jeder Umkarton für 28 Tage enthält 56 Filmtabletten in 4 Kartonblisterkarten mit je 14 Filmtabletten.  
Jeder Umkarton für 30 Tage enthält 60 Filmtabletten in 5 Kartonblisterkarten mit je 12 Filmtabletten.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

### Hersteller

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
I-04100 Latina  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5  
Tel. +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
Campo de las Naciones  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

Am Mangion Ltd.  
Mangion Building,  
Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT - Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag BV  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
AT-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłzecka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.+48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Διανέμεται από:  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: ++357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Strada Tipografilor Nr. 11-15,  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București. RO  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK--821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.