

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 250 mg abirateronacetat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 189 mg lactose og 6,8 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Hvide til offwhite, ovale tabletter (15,9 mm lange x 9,5 mm brede), præget AA250 på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ZYTIGA er indiceret til brug sammen med prednison eller prednisolon til:

- Behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) med høj risiko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT) (se pkt. 5.1).
- behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos voksne mænd, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter mislykket androgen deprivationsbehandling, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret (se pkt. 5.1).
- behandling af (mCRPC) hos voksne mænd med progression af sygdommen under eller efter kemoterapi baseret på docetaxel.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel skal ordineres af en passende kvalificeret læge.

Dosering

Den anbefalede dosis ZYTIGA er 1.000 mg (fire tabletter a 250 mg) dagligt som en enkelt dosis, der ikke må indtages sammen med føde (se "Administration" nedenfor). Ved samtidig fødeindtagelse øges den systemiske eksponering for abirateron (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosis af prednison eller prednisolon

Til mHSPC bruges ZYTIGA sammen med 5 mg prednison eller prednisolon dagligt.

Til mCRPC bruges ZYTIGA sammen med 10 mg prednison eller prednisolon dagligt.

Medicinsk kastration med luteiniserende hormon-releasing hormon- (LHRH-) analog bør fortsætte under behandling af patienter, der ikke er kastreret kirurgisk.

Anbefalet monitorering

Aminotransferaser bør måles før indledning af behandlingen, hver anden uge i de første tre måneders behandling og hver måned derefter. Blodtryk, serumkalium og væskeretention bør kontrolleres hver måned. Patienter med en væsentlig risiko for at få kongestiv hjerteinsufficiens bør dog kontrolleres hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og derefter hver måned (se pkt. 4.4).

Hos patienter med præ-eksisterende hypokaliæmi og patienter, der udvikler hypokaliæmi under behandling med ZYTIGA, skal det overvejes at holde patientens kaliumniveau $\geq 4,0$ mM. Hos patienter, der udvikler grad ≥ 3 toksiciteter, herunder hypertension, hypokaliæmi, ødemer og andre, non-mineralokortikoide toksiciteter, bør behandlingen seponeres og hensigtsmæssig behandling institueres. Behandling med ZYTIGA bør ikke genoptages, før toksicitetssymptomerne er faldet til grad 1 eller *baseline*-niveau. Hvis en daglig dosis af enten ZYTIGA, prednison eller prednisolon springes over, skal behandlingen fortsætte næste dag med den sædvanlige daglige dosis.

Levertoksicitet

Hos patienter, som får levertoksicitet under behandlingen (alanin-aminotransferase [ALAT] eller aspartat-aminotransferase [ASAT] stiger til > 5 x øvre normalgrænse [ULN]), bør behandlingen omgående indstilles (se pkt. 4.4). Efter at patientens leverfunktionsprøver er faldet til *baselineniveauet*, kan behandlingen genoptages med en reduceret dosis på 500 mg (to tabletter) en gang dagligt. Patienter, der starter på behandlingen igen, skal have kontrolleret aminotransferaser mindst hver anden uge i tre måneder og en gang om måneden derefter. Hvis der atter opstår levertoksicitet med den reducerede dosis på 500 mg dagligt, bør behandlingen seponeres.

I tilfælde af svær levertoksicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN) i løbet af behandlingen bør behandlingen seponeres og ikke senere genoptages hos denne patient.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med eksisterende let nedsat leverfunktion, Child-Pugh-klasse A.

Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) har vist sig at øge den systemiske eksponering for abirateron med ca. faktor 4 efter enkeltdoser abirateronacetat på 1.000 mg per os (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af gentagne doser abirateronacetat efter administration hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C). Behovet for dosisjustering kan ikke forudses. Behandling med ZYTIGA bør overvejes nøje hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, og fordelene bør klart overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). ZYTIGA bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der savnes dog klinisk erfaring hos patienter med prostatacancer og svært nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for ZYTIGA i den pædiatriske population.

Administration

ZYTIGA er til oral anvendelse.

Tabletterne bør tages mindst to timer efter et måltid, og føde må ikke indtages i mindst en time efter indtagelse af tabletterne. Tabletterne synkes hele med vand.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kvinder, som er eller kan være gravide (se pkt. 4.6).
- Svært nedsat leverfunktion [Child-Pugh-klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].
- ZYTIGA med prednison eller prednisolon er kontraindiceret i kombination med Ra-223.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypertension, hypokaliæmi, væskeretention og hjerteinsufficiens på grund af for store mængder mineralokortikoider

ZYTIGA kan forårsage hypertension, hypokaliæmi og væskeretention (se pkt. 4.8) som følge af de forhøjede mineralokortikoidniveauer forårsaget af CYP17-hæmning (se pkt. 5.1). Samtidig indgift af et kortikosteroid hæmmer virkningen af det adrenokortikotrope hormon (ACTH), hvilket fører til en reduktion af forekomsten og sværhedsgraden af disse bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, hvis tilgrundliggende medicinske tilstande kan kompromitteres af blodtryksstigning, hypokaliæmi (f.eks. patienter, der får hjerteglykosider) eller væskeretention (f.eks. patienter med hjerteinsufficiens samt hos patienter med svær eller ustabil angina pectoris, nylig hjerteinfarkt eller ventrikulær arythmi eller med svært nedsat nyrefunktion).

ZYTIGA bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med kardiovaskulær sygdom. Fase 3-studier udført med ZYTIGA udelukkede patienter med ukontrolleret hypertension, klinisk signifikant hjertesygdom udtrykt som myokardieinfarkt, arterielle trombotiske hændelser i de seneste 6 måneder, svær eller ustabil angina pectoris, hjerteinsufficiens af New York Heart Association (NYHA-) klasse III eller IV (studie 301) eller klasse II til IV hjerteinsufficiens (studie 3011 og 302) eller uddrivningsfraktion < 50 %. Patienter med atrieflimren eller anden hjerterythmi, der kræver medicinsk behandling, blev ekskluderet fra studie 3011 og 302. ZYTIGAs sikkerhed hos patienter med venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) < 50 % eller hjerteinsufficiens af NYHA-klasse III eller IV hjerteinsufficiens (i studie 301) eller NYHA-klasse II til IV hjerteinsufficiens (i studie 3011 og 302) er ikke klarlagt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Før behandling af patienter med betydelig risiko for kongestiv hjerteinsufficiens (f.eks. anamnese med hjerteinsufficiens, ukontrolleret hypertension eller hjertetilfælde såsom iskæmisk hjertesygdom) bør det overvejes at evaluere hjertefunktionen (f.eks. med ekkokardiogram). Før behandling med ZYTIGA bør hjerteinsufficiens behandles og hjertefunktionen optimeres. Hypertension, hypokaliæmi og væskeretention bør korrigeres og kontrolleres. Under behandlingen bør blodtryk, serumkalium, væskeretention (vægtstigning, perifere ødemer) og andre symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens kontrolleres hver anden uge i tre måneder og derefter månedligt, og uregelmæssigheder skal korrigeres. QT-forlængelse er blevet observeret hos patienter, der udvikler hypokaliæmi i forbindelse med ZYTIGA-behandling. Hjertefunktionen skal vurderes i henhold til det kliniske behov og passende behandling iværksættes. I tilfælde af et klinisk signifikant fald i hjertefunktionen bør det overvejes at seponere ZYTIGA (se pkt. 4.2).

Levertoksicitet og nedsat leverfunktion

I kontrollerede kliniske studier sås markante stigninger i leverenzymen, hvilket førte til seponering af behandlingen eller dosismodifikation (se pkt. 4.8). Aminotransferaser bør måles før indledning af behandling, hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og en gang om måneden derefter. I tilfælde af kliniske symptomer, der indikerer udvikling af hepatotoksicitet, skal der straks udføres kontrol af aminotransferaser. Hvis ALAT eller ASAT på noget tidspunkt stiger til > 5 x ULN, skal behandlingen ZYTIGA straks seponeres, og leverfunktionen skal overvåges nøje. Behandlingen må først genoptages, når leverfunktionsprøverne er vendt tilbage til patientens *baseline*værdier, og kun med et reduceret dosisniveau (se pkt. 4.2).

Hvis patienten på noget tidspunkt under behandlingen udvikler alvorlig hepatotoksicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN), bør behandlingen seponeres og ikke genoptages senere.

Patienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis var ekskluderet fra kliniske studier, og der foreligger således ingen data, der understøtter brug af ZYTIGA hos denne population.

Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af gentagne doser abirateronacetat hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C). Behandling med ZYTIGA bør overvejes nøje hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, og fordelene bør klart overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). ZYTIGA bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Der har været rapporteret om sjældne tilfælde af akut leversvigt og fulminant hepatitis efter markedsføringen, hvoraf nogle havde dødelig udgang (se pkt. 4.8).

Seponering af kortikosteroider og håndtering af stressende situationer

Forsigtighed tilrådes, og patienterne bør overvåges for adrenokortikal insufficiens, hvis de får stoppet behandling med prednison eller prednisolon. Hvis ZYTIGA fortsættes efter kortikosteroidbehandlingen er stoppet, bør patienterne overvåges for symptomer på en forhøjet mængde mineralokortikoider (se ovenfor).

Hos patienter, der får prednison eller prednisolon, og som er udsat for usædvanligt stress, kan der opstå behov for en øget dosis kortikosteroider før, under og efter den stressende situation.

Knoglemineraltæthed

Der kan forekomme nedsat knoglemineraltæthed hos mænd med metastaserende avanceret prostatacancer. Anvendelse af ZYTIGA i kombination med et glukokortikoid kan muligvis øge denne virkning.

Tidligere anvendelse af ketoconazol

Der kan måske forventes lavere responsrater hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med ketoconazol for prostatacancer.

Hyperglykæmi

Anvendelse af glukokortikoider kan forårsage hyperglykæmi, og blodglucose bør måles hyppigt hos patienter med diabetes.

Anvendelse sammen med kemoterapi

ZYTIGAs sikkerhed og virkning ved anvendelse sammen med cytotoxisk kemoterapi er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Intolerans over for hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption. Lægemidlet indeholder også over 1 mmol (eller 27,2 mg) natrium pr. dosis på 4 tabletter. Patienter på natrium- eller saltfattig diæt skal tage hensyn hertil.

Potentielle risici

Der kan opstå anæmi og seksuel dysfunktion hos mænd med metastaserende prostatacancer - også hos mænd i behandling med ZYTIGA.

Påvirkning af skeletmuskulatur

Der er rapporteret tilfælde af myopati og rbdomyolyse hos patienter i behandling med ZYTIGA. De fleste tilfælde indtraf inden for de første 6 behandlingsmåneder og normaliseredes efter seponering af ZYTIGA. Forsigtighed tilrådes hos patienter i samtidig behandling med lægemidler, der er sat i forbindelse med myopati/rbdomyolyse.

Interaktion med andre lægemidler

Medmindre der ikke findes andre behandlingsmuligheder, bør stærke CYP3A4-induktorer undgås under behandlingen på grund af risiko for nedsat eksponering for abirateron (se pkt. 4.5).

Kombination af abirateron og prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron og prednison/prednisolon i kombination med Ra-223 er kontraindiceret (se pkt. 4.3) på grund af en øget risiko for frakturer og en tendens til øget dødelighed blandt patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk prostatacancer som observeret i kliniske forsøg.

Efterfølgende behandling med Ra-223 må ikke påbegyndes før mindst 5 dage efter den sidste administration af ZYTIGA i kombination med prednison/prednisolon.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Fødevarers virkning på abirateronacetat

Administration sammen med føde medfører en signifikant øget absorption af abirateronacetat. Dette lægemiddels sikkerhed og virkning, når det tages sammen med føde, er endnu ikke klarlagt. Det må derfor ikke indtages samtidig med føde (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaktion med andre lægemidler

Potentialet for, at andre lægemidler påvirker abirateroneksponeringen

I et klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner, der var blevet præmediceret med en potent CYP3A4-induktor rifampicin, givet som 600 mg dagligt i 6 dage, efterfulgt af en enkelt dosis abirateronacetat på 1.000 mg, faldt abiraterons gennemsnitlige plasma-AUC_∞ med 55 %.

Potente CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, perikon [*Hypericum perforatum*]) skal undgås under behandlingen, medmindre der ikke er andre behandlingsmuligheder.

I et separat klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner havde samtidig administration af ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, ingen klinisk relevant indvirkning på abiraterons farmakokinetik.

Potentialet for, at eksponeringen for andre lægemidler påvirkes

Abirateron hæmmer enzymerne CYP2D6 og CYP2C8, der metaboliserer lægemidler i leveren. I et studie til bestemmelse af virkningerne af abirateronacetat (plus prednison) efter en enkelt dosis af CYP2D6-substratet dextromethorphan steg den systemiske eksponering (AUC) for dextromethorphan ca. med faktor 2,9. AUC₂₄ for dextromethorphan, dextromethorphanes aktive metabolit, steg med ca. 33 %.

Forsigtighed tilrådes ved administration sammen med lægemidler, der aktiveres eller metaboliseres af CYP2D6 – især lægemidler med et snævert terapeutisk indeks. Det bør overvejes at reducere doseringen af lægemidler med snævert terapeutisk indeks, der metaboliseres af CYP2D6. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, omfatter metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon og tramadol (de sidste tre lægemidler kræver CYP2D6 ved omdannelse til de aktive analgetiske metabolitter).

I et lægemiddelinteraktionsforsøg med CYP2C8, som blev foretaget med raske forsøgspersoner, blev AUC for pioglitazon øget med 46 %, og AUC'er for M-III og M-IV, pioglitazons aktive metabolitter, blev begge formindsket med 10 %, når pioglitazon blev givet sammen med en enkelt dosis på 1.000 mg abirateronacetat. Skønt disse resultater peger på, at der ikke kan forventes klinisk relevante stigninger i eksponeringen, når ZYTIGA kombineres med lægemidler, som overvejende elimineres af CYP2C8, skal patienterne overvåges for tegn på toksicitet, hvis et CYP2C8-substrat med et smalt terapeutisk indeks anvendes samtidigt med ZYTIGA.

Det blev påvist *in vitro*, at hovedmetabolitterne abirateronsulfat og N-oxidabirateronsulfat hæmmer den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1, og som følge heraf kan øge koncentrationen af lægemidler, som elimineres af OATP1B1. Der foreligger ingen kliniske data, som bekræfter transportørbaseret interaktion.

Anvendelse sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet

Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet, skal der udvises forsigtighed ved administration af ZYTIGA sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler, der kan inducere torsades de pointes såsom klasse IA-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika osv.

Anvendelse sammen med spironolacton

Spironolacton binder til androgenreceptoren og kan øge koncentrationen af prostataspecifikt antigen (PSA). Anvendelse sammen med ZYTIGA frarådes (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Der foreligger ingen humane data om anvendelse af ZYTIGA under graviditet, og dette lægemiddel er ikke beregnet til fertile kvinder.

Kontraception hos mænd og kvinder

Det er ukendt, om abirateron eller dets metabolitter forekommer i sæd. Der bør anvendes kondom, hvis patienten dyrker sex med en gravid kvinde. Hvis patienten dyrker sex med en fertil kvinde, bør parret anvende kondom sammen med en anden metode til sikker kontraception. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

ZYTIGA er ikke beregnet til kvinder og er kontraindiceret hos kvinder, som er eller kan være gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

ZYTIGA er ikke beregnet til kvinder.

Fertilitet

Abirateron påvirkede fertiliteten hos han- og hunrotter, men disse virkninger var fuldt reversible (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ZYTIGA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I en analyse af bivirkninger i sammensatte fase 3-studier med ZYTIGA sås følgende bivirkninger hos $\geq 10\%$ af patienterne: perifert ødem, hypokaliæmi, hypertension, urinvejsinfektion, forhøjet alaninaminotransferase og/eller forhøjet aspartataminotransferase.

Andre vigtige bivirkninger omfatter hjertelidelser, levertoksicitet, frakturer og allergisk alveolitis.

ZYTIGA kan medføre hypertension, hypokaliæmi og væskeretention som en farmakodynamisk konsekvens af produktets virkningsmekanisme. I fase 3-studier sås de forventede mineralokortikoide bivirkninger hyppigere hos patienter, der fik abirateronacetat, end hos patienter, der fik placebo: henholdsvis hypokaliæmi 18 % vs. 8 %, hypertension 22 % vs. 16 % og væskeretention (perifert ødem) 23 % vs. 17 %. Hos patienter der fik abirateronacetat, observeredes hypokaliæmi af CTCAE (version 4.0) grad 3 og 4 hos 6 % og 2 % af patienterne, hypertension af CTCAE (version 4.0) grad 3 og 4 hos henholdsvis 8 % og 5 % af patienterne og væskeretention (perifert ødem) grad 3 og 4 observeredes hos henholdsvis 1 % og 1 % af patienterne. Bivirkningerne af mineralokortikoider kunne generelt behandles medicinsk. Samtidig anvendelse af et kortikosteroid reducerer incidensen og sværhedsgraden af disse bivirkninger (se pkt. 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform

I studier med patienter med metastaserende avanceret prostatacancer, som blev behandlet med en LHRH-analog, eller som tidligere havde fået foretaget orkiektomi, blev ZYTIGA administreret i en dosis på 1.000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison eller prednisolon (enten 5 eller 10 mg dagligt afhængigt af indikationen).

Bivirkninger observeret i kliniske studier og efter markedsføring med ZYTIGA er anført nedenfor inddelt efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighed er bivirkningerne opstillet med faldende sværhedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier og efter markedsføring

Systemorganklasse	Bivirkning og hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	meget almindelige: urinvejsinfektion almindelig: sepsis
Det endokrine system	ikke almindelige: binyreinsufficiens
Metabolisme og ernæring	meget almindelige: hypokaliæmi almindelige: hypertriglyceridæmi
Hjerte	almindelige: hjerteinsufficiens*, angina pectoris, atrieflimren, takykardi ikke almindelige: anden arytm ikke kendt: myokardieinfarkt, QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	meget almindelige: hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	sjælden: allergisk alveolitis ^a
Mave-tarm-kanalen	meget almindelige: diaré almindelige: dyspepsi
Lever og galdeveje	meget almindelige: forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT ^b sjælden: fulminant hepatitis, akut leversvigt
Hud og subkutane væv	almindelige: udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	ikke almindelige: myopati, rabdomyolyse
Nyrer og urinveje	almindelige: hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelige: perifert ødem
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	almindelige: frakturer**

* Hjerteinsufficiens omfatter også kongestiv hjerteinsufficiens, nedsat funktion af venstre ventrikel og nedsat uddrivningsfraktion

** Frakturer omfatter osteoporose og alle former for fraktur med undtagelse af patologiske frakturer

^a Spontane indberetninger efter markedsføring

^b Forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT omfatter forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase og unormal leverfunktion.

Følgende CTCAE (version 4.0) grad 3-bivirkninger opstod hos patienter, der fik abirateronacetat: hypokaliæmi 5 %; urinvejsinfektion 2 %; forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT 4 %; hypertension 6 %, frakturer 2 %, perifert ødem, hjerteinsufficiens og atrieflimren alle 1 %. CTCAE (version 4.0) grad 3-hypertriglyceridæmi og angina pectoris forekom hos < 1 % af patienterne. CTCAE (version 4.0) grad 4 urinvejsinfektion, forhøjet alanin-aminotransferase og/eller forhøjet aspartat-aminotransferase, hypokaliæmi, hjerteinsufficiens, atrieflimren og frakturer forekom hos < 1 % af patienterne.

Der sås en højere forekomst af hypertension og hypokaliæmi hos den hormonfølsomme population (studie 3011). Hypertension blev rapporteret hos 36,7 % af patienterne i den hormonfølsomme population (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 11,8 % og 20,2 % i studierne 301 og 302. Hypokaliæmi sås hos 20,4 % af patienterne i den hormonfølsomme population (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 19,2 % og 14,9 % i studierne 301 og 302).

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkningerne var højere i subgrupperne af patienter med ECOG2 i performancestatusgrad ved *baseline* såvel som hos ældre patienter (≥ 75 år).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære reaktioner

De 3 fase 3-studier ekskluderede patienter med ukontrolleret hypertension, klinisk signifikant hjertesygdom udtrykt som myokardieinfarkt, arterielle trombotiske hændelser i de seneste 6 måneder, svær eller ustabil angina pectoris, NYHA-klasse III eller IV hjerteinsufficiens (studie 301) eller klasse II til IV hjerteinsufficiens (studie 3011 og 302) eller uddrivningsfraktion < 50 %. Alle patienter, der indgik i studiet, uanset om de fik aktiv behandling eller placebo, blev samtidig behandlet med androgen deprivationsbehandling, hovedsageligt i form af LHRH-analog, som har en mulig påvirkning af diabetes, myokardieinfarkt, cerebrovaskulært attack og pludselig hjertedød. Forekomsten af kardiovaskulære bivirkninger i fase 3-studierne med patienter, der fik abirateronacetat, *versus* patienter, der fik placebo, var følgende: atrieflimren 2,6 % vs. 2,0 %, takykardi 1,9 % vs. 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs. 0,8 %, hjerteinsufficiens 0,7 % vs. 0,2 % og arythmi 0,7 % vs. 0,5 %.

Levertoksicitet

Hepatotoksicitet med forhøjet ALAT, ASAT og total bilirubin er forekommet hos patienter i behandling med abirateronacetat. På tværs af de fase 3 kliniske studier blev der rapporteret hepatotoksicitet af grad 3 og 4 (f.eks. stigning i ALAT eller ASAT til > 5 x ULN eller stigning i bilirubin til > 1,5 x ULN) hos ca. 6 % af de patienter, som fik abirateronacetat, typisk i de første 3 måneder efter indledning af behandlingen. I studie 3011 sås hepatotoksicitet af grad 3 eller 4 hos 8,4 % af de patienter, der blev behandlet med ZYTIGA. Hos ti af de patienter, der fik ZYTIGA, blev behandlingen seponeret på grund af hepatotoksicitet, to havde hepatotoksicitet af grad 2, seks havde hepatotoksicitet af grad 3, og to havde hepatotoksicitet af grad 4. Ingen patienter døde af hepatotoksicitet i studie 3011. I de fase 3 kliniske studier var de patienter, som havde forhøjet ALAT eller ASAT ved *baseline*, mere tilbøjelige til at få forhøjede leverfunktionsprøver end dem, som havde normale værdier ved start. Ved observation af enten forhøjet ALAT eller ASAT > 5 x ULN eller forhøjet bilirubin > 3 x ULN blev abirateronacetat-behandlingen midlertidigt eller permanent afbrudt. I to tilfælde sås markante stigninger i leverfunktionsprøver (se pkt. 4.4). De to patienter med normal leverfunktion ved *baseline* fik forhøjet ALAT eller ASAT på 15-40 x ULN og forhøjet bilirubin på 2-6 x ULN. Efter seponering af behandlingen normaliseredes leverfunktionsprøverne hos begge patienter, og den ene patient genoptog behandlingen, uden at forhøjelserne indtraf igen. I studie 302 blev der observeret grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-forhøjelser hos 35 (6,5 %) af de patienter, der blev behandlet med abirateronacetat. Aminotransferaseforhøjelserne forsvandt hos alle undtagen 3 patienter (2 med multiple levermetastaser og 1 med ASAT-forhøjelse cirka 3 uger efter sidste abirateronacetat-dosis). I de fase 3 kliniske studier blev seponering på grund af ALAT- og ASAT-stigning eller unormal leverfunktion rapporteret hos 1,1 % af de patienter, der fik abirateronacetat, og hos 0,6 % af de patienter, der fik placebo. Der blev ikke rapporteret dødsfald forårsaget af levertoksicitet.

I kliniske studier begrænsedes risikoen for hepatotoksicitet ved at udelukke patienter med *baseline* hepatitis eller signifikante unormale leverfunktionstest. Studie 3011 ekskluderede patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT $\geq 2,5$ x ULN, bilirubin $\geq 1,5$ x ULN, eller med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis eller kronisk leversygdom, ascites eller blødningssygdom sekundært til hepatisk dysfunktion. 301-studiet ekskluderede patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT $\geq 2,5$ x ULN, hvis der ikke forekom levermetastaser, og > 5 x ULN ved forekomst af levermetastaser. Studie 302 inkluderede ikke patienter med levermetastaser, og patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT $\geq 2,5$ x ULN blev ekskluderet. Anormale leverfunktionsprøver, der udvikledes hos patienter, der deltog i kliniske studier, blev håndteret konsekvent, ved at kræve seponering af behandlingen, og udelukkende tillade genoptagelse af behandlingen, hvis leverfunktionsprøverne faldt til patientens *baseline*værdier (se pkt. 4.2). Hos patienter med forhøjet ALAT eller ASAT > 20 x ULN blev behandlingen ikke genoptaget. Sikkerheden ved at genoptage behandlingen hos disse patienter er ikke klarlagt. Mekanismen bag hepatotoksicitet er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering med ZYTIGA hos mennesker.

Der findes intet specifikt antidot. I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes, og generel understøttende behandling institueres med overvågning af patienten for arytmi, hypokaliæmi samt symptomer på væskeretention. Leverfunktionen bør også kontrolleres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin terapi, andre hormonantagonister og lignende stoffer, ATC-kode: L02BX03

Virkningsmekanisme

Abirateronacetat (ZYTIGA) konverteres *in vivo* til abirateron – en androgen biosyntese-hæmmer. Helt specifikt er abirateron en selektiv hæmmer af enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dette enzym eksprimeres under og er nødvendigt for androgen biosyntese i tumurvæv i testikler, binyrer og prostata. CYP17 katalyserer konverteringen af henholdsvis pregnenolon og progesteron til testosteron-forstadierne DHEA og androstenedion ved hjælp af 17 α -hydroxylering og spaltning af C17,20-bindingen. CYP17-hæmning medfører også øget produktion af mineralokortikoid i binyrerne (se pkt. 4.4).

Androgen-følsomme prostatakarcinomer responderer på behandling, der nedsætter androgenniveauet. Androgen deprivationsbehandling såsom behandling med LHRH-analog eller orkiektomi, nedsætter produktion af androgen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktion i binyrerne eller i tumoren. Behandling med ZYTIGA nedsætter serum-testosteron til et ikke-påviseligt niveau (målt med kommercielle kvantitative bestemmelser), når det gives sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamisk virkning

ZYTIGA nedsætter serum-testosteron og andre androgener til lavere koncentrationer, end der opnås ved hjælp af LHRH-analoger alene eller med orkiektomi. Det skyldes den selektive hæmning af CYP17-enzymet, som er nødvendig for androgen-biosyntesen. PSA fungerer som biomarkør hos patienter med prostatacancer. I et klinisk fase 3-studie med patienter, som oplevede behandlingssvigt af tidligere kemoterapi med taxaner, blev der set et fald på mindst 50 % fra PSA-værdier ved *baseline* hos 38 % af de patienter, der fik abirateronacetat, *versus* 10 % af de patienter der fik placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

ZYTIGAs virkning blev klarlagt i tre randomiserede, placebokontrollerede, kliniske fase 3-multicenterstudier (studie 3011, 302 og 301) med patienter med mHSPC og mCRPC. Studie 3011 omfattede patienter, der var nydiagnosticerede (inden for 3 måneder før randomiseringen) med mHSPC, hvor højrisikofaktorer indgik i patienternes prognose. En højrisikoprognose var defineret som en prognose med mindst 2 af følgende 3 risikofaktorer: (1) Gleason-score på ≥ 8 ; (2) tilstedeværelse af 3 eller flere læsioner på knoglescanning; (3) tilstedeværelse af målbar visceral (lymfeknudesygdom var ekskluderet) metastase. I den aktive arm blev ZYTIGA administreret i en dosis på 1000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison 5 mg en gang dagligt udover ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), som var standardbehandlingen. Patienter i kontrolarmen fik ADT og placebo for både ZYTIGA og prednison.

Studie 302 omfattede docetaxel-naive patienter, mens studie 301 omfattede patienter, der tidligere havde fået docetaxel. Patienterne var i behandling med en LHRH-analog eller var tidligere orkiektomerede. I den aktive behandlingsarm blev ZYTIGA administreret i en dosis på 1000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison eller prednisolon 5 mg to gange dagligt. Kontrolpatienterne fik placebo og lavdosis prednison eller prednisolon 5 mg to gange dagligt.

Ændringer i PSA-serumkoncentration i sig selv medfører ikke altid kliniske fordele. Derfor anbefales det i alle studier, at patienterne fortsatte med deres studiebehandling, indtil ophørskriteriet var opfyldt som angivet herunder for hvert studie.

I ingen af de tre studier var anvendelse af spironolacton tilladt, eftersom spironolacton binder til androgenreceptoren og kan øge PSA-koncentrationen.

Studie 3011 (patienter med nydiagnosticeret mHSPC med høj risiko)

I studie 3011 (n=1199) var medianalderen for de deltagende patienter 67 år. Efter race var antallet af patienter, der blev behandlet med ZYTIGA, 832 (69,4 %) kaukasiere, 246 (20,5 %) asiater, 25 (2,1 %) sorte eller afrikanske amerikanere, 80 (6,7 %) andre, 13 (1,1 %) ukendt/ikke oplyst og 3 (0,3 %) amerikanske indianere eller indfødte fra Alaska. ECOG-performancestatus var 0 eller 1 for 97 % af patienterne. Patienter med kendt hjernemetastase, ukontrolleret hypertension, signifikant hjertesygdom eller NYHA-klasse II-IV hjerteinsufficiens blev ekskluderet. Patienter, der var blevet behandlet med tidligere farmakoterapi, stråleterapi eller operation af metastaserende prostatacancer blev ekskluderet med undtagelse af ADT i op til 3 måneder eller 1 forløb med palliativ stråling eller kirurgisk behandling af symptomer som følge af metastaserende sygdom. Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse (OS) og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Medianen for smertescor ved *baseline* i Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) var 2,0 i både behandlings- og placebogruppen. Ud over de co-primære endepunkter blev behandlingens fordele også evalueret vha. tid indtil knoglerelateret hændelse (SRE), tid indtil efterfølgende behandling af prostatacancer, tid indtil påbegyndelse af kemoterapi, tid indtil smerte progression og tid indtil PSA-progression. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, tilbagetrækning af samtykke, forekomst af uacceptabel toksicitet eller dødsfald.

Radiografisk progressionsfri overlevelse blev defineret som tiden fra randomisering til forekomst af radiografisk progression eller død uanset årsag. Radiografisk progression omfattede progression ved knoglescanning (i henhold til modificeret PCWG2) eller progression af bløddelslæsioner ved CT- eller MRI-scanning (i henhold til RECIST 1.1).

Der blev observeret en signifikant forskel i rPFS mellem de 2 behandlingsgrupper (se tabel 2 og figur 1).

Tabel 2: Radiografisk progressionsfri overlevelse - stratificeret analyse; *intent-to-treat*-population (studie PCR3011)

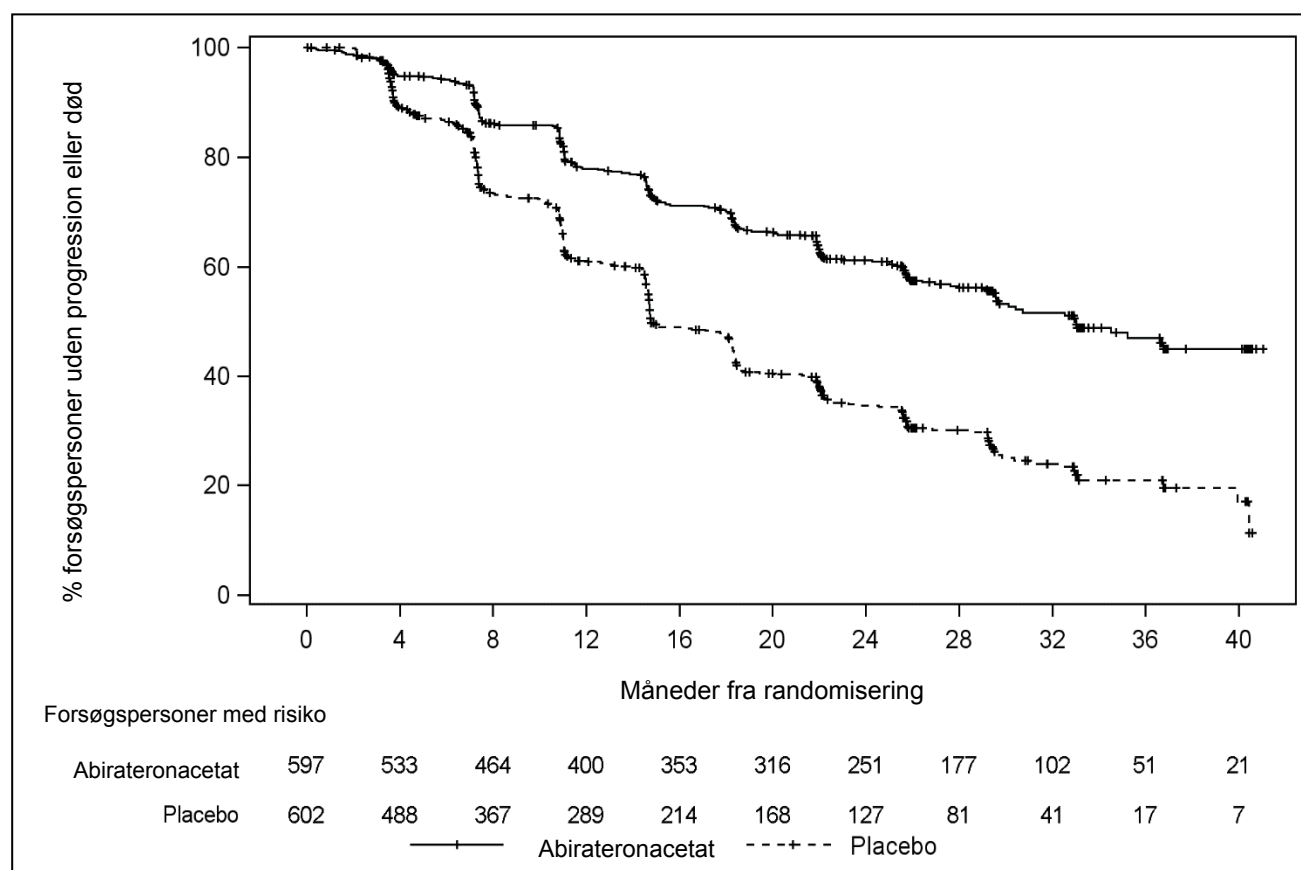
	AA-P	Placebo
Randomiserede forsøgspersoner	597	602
Hændelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censureret	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid til hændelse (måneder)		
Median (95 % KI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Interval	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-værdi ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Note: += Censureret observation, NE= ikke evaluerbar. Der er taget højde for den radiografiske progression og dødsfald i definitionen af rPFS-hændelsen. AA-P=forsøgspersoner, der fik abirateronacetat og prednison.

^a p-værdien er fra en log-rank-test stratificeret ud fra ECOG PS-score (0/1 eller 2) og visceral læsion (ja eller nej).

^b Hazard ratio er fra en stratificeret *proportional hazards*-model. Hazard ratio < 1 indikerer en fordel for AA-P

Figur 1: Kaplan-Meier-afbildning af radiografisk progressionsfri overlevelse; *intent-to-treat*-population (studie PCR3011)



Der observeredes en statistisk signifikant forbedring i OS til fordel for AA-P plus ADT med en 38 % reduktion i risiko for død sammenlignet med placebo plus ADT (HR=0,621; 95 % KI: 0,509; 0,756; $p < 0,0001$), hvilket er på den anden side af den på forhånd specificerede stopgrænse for OS på 0,010 ved interimanalyse 1 (se tabel 3 og figur 2).

Tabel 3: Samlet overlevelse, stratificeret analyse; *intent-to-treat*-population (studie PCR3011)

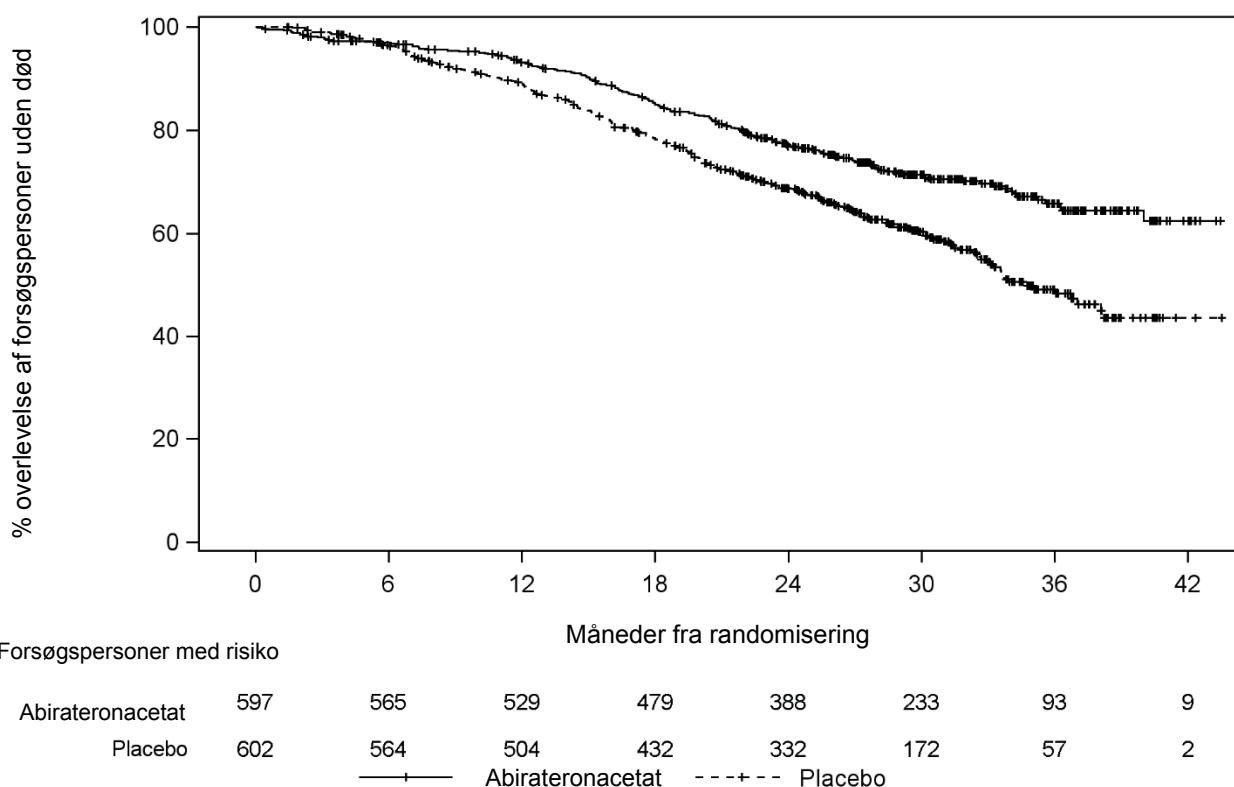
	AA-P	Placebo
Randomiserede forsøgspersoner	597	602
Hændelse	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Censureret	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Samlet overlevelse (måneder)		
Median (95 % KI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Interval	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p-værdi ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Note: +=Censureret observation, NE= ikke evaluerbar AA-P=forsøgspersoner, der fik abirateronacetat og prednison.

^a p-værdien er fra en log-rank-test stratificeret ud fra ECOG PS-score (0/1 eller 2) og visceral læsion (ja eller nej).

^b Hazard ratio er fra en stratificeret *proportional hazards*-model. Hazard ratio < 1 indikerer en fordel for AA-P

Figur 2: Kaplan-Meier-afbildning af samlet overlevelse; intent-to-treat-population (studie PCR3011)



Analyser af subgrupperne gav en konsistent indikation af en fordel ved behandling med ZYTIGA. Behandlingseffekten af AA-P på rPFS og OS i alle på forhånd specificerede subgrupper var gunstig og svarede til den samlede studiepopulation, bortset fra subgruppen med en ECOG-score på 2, hvor der ikke sås en tendens til en behandlingsfordel; men det lille antal patienter (n=40) begrænser muligheden for en relevant konklusion.

Ud over de observerede forbedringer i samlet overlevelse og rPFS blev der påvist en fordel for ZYTIGA vs. placebo i alle prospektivt definerede sekundære endepunkter på følgende måde:

Tid til knoglerelateret hændelse (SRE): Risikoen for knoglerelaterede hændelser blev reduceret med 30 % (HR = 0,703; 95 % KI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Mediantiden til SRE er ikke opnået i ZYTIGA- eller placeboarmen i studiet.

Tid til PSA-progression baseret på PCWG2-kriterier: Mediantiden til PSA-progression var 33,2 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 7,4 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,299; 95 % KI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

Tid til efterfølgende behandling: På tidspunktet for interimanalysen var mediantiden til efterfølgende behandling ikke nået hos patienter, der fik ZYTIGA, og den var 21,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,415; 95 % KI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

Tid til påbegyndelse af kemoterapi: Mediantiden til påbegyndelse af kemoterapi blev ikke nået for patienter, der fik ZYTIGA, og var 38,9 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,443; 95 % KI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Tid til smerteprogression: Mediantiden til smerteprogression blev ikke nået for patienter, der fik ZYTIGA, og var 16,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,695; 95 % KI: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Størstedelen af de eksplorative endepunkter indikerede en fordel ved behandling med abirateronacetat og prednison (AA-P) i forhold til placebo.

Studie 302 (kemoterapinaive patienter)

Dette studie omfattede patienter, som ikke tidligere havde fået kemoterapi, og som var asymptomatiske eller havde lettere symptomer, og som endnu ikke havde et klinisk behov for kemoterapi. En score på 0-1 på *Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)* for værste smerte i løbet af de seneste 24 timer ansås som asymptomatisk, mens en score på 2-3 ansås som lettere symptomatisk.

I studie 302 (n=1088) var medianalderen 71 år for patienter, der blev behandlet med ZYTIGA plus prednison eller prednisolon, og 70 år for patienter, der blev behandlet med placebo plus prednison eller prednisolon. Efter race var antallet af patienter, der blev behandlet med ZYTIGA, 520 (95,4 %) kaukasiere, 15 (2,8 %) sorte, 4 (0,7 %) asiater og andre 6 (1,1 %). *Eastern Cooperative Oncology Group-* (ECOG-) performance status var 0 for 76 % patienter og 1 for 24 % patienter i begge arme. 50 % af patienterne havde kun knoglemetastaser, yderligere 31 % patienter havde knogle- og bløddels- eller lymfekirtelmetastaser, og 19 % af patienterne havde kun bløddels- eller lymfekirtelmetastaser. Patienter med viscerale metastaser blev ekskluderet. Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Ud over de co-primære endepunkter blev behandlingens fordele også evalueret vha. tiden indtil brug af opiat mod cancersmerter, tiden indtil påbegyndelse af cytotoxisk kemoterapi, tiden indtil forværring af ECOG-performancescore med ≥ 1 point og tiden indtil PSA-progression baseret på *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2-) kriterier. Studiebehandlingen blev seponeret på det tidspunkt, hvor der var utvetydig klinisk progression. Efter investigators valg kunne behandlingen også seponeres på tidspunktet for bekræftet radiografisk progression.

Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS) blev evalueret vha. brug af sekventielle billedstudier som defineret af PCWG2-kriterier (for knoglelæsioner) og modificerede *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIS-) kriterier (for bløddelslæsioner). Analyser af rPFS benyttede centralt opgjort radiografisk evaluering af progression.

Ved den planlagte rPFS-analyse var der 401 hændelser. 150 (28 %) patienter behandlet med ZYTIGA og 251 (46 %) patienter behandlet med placebo havde radiografisk tegn på progression eller var døde. Der blev observeret en signifikant forskel i rPFS mellem de 2 behandlingsgrupper (se tabel 4 og figur 3).

Tabel 4: Studie 302: Radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi

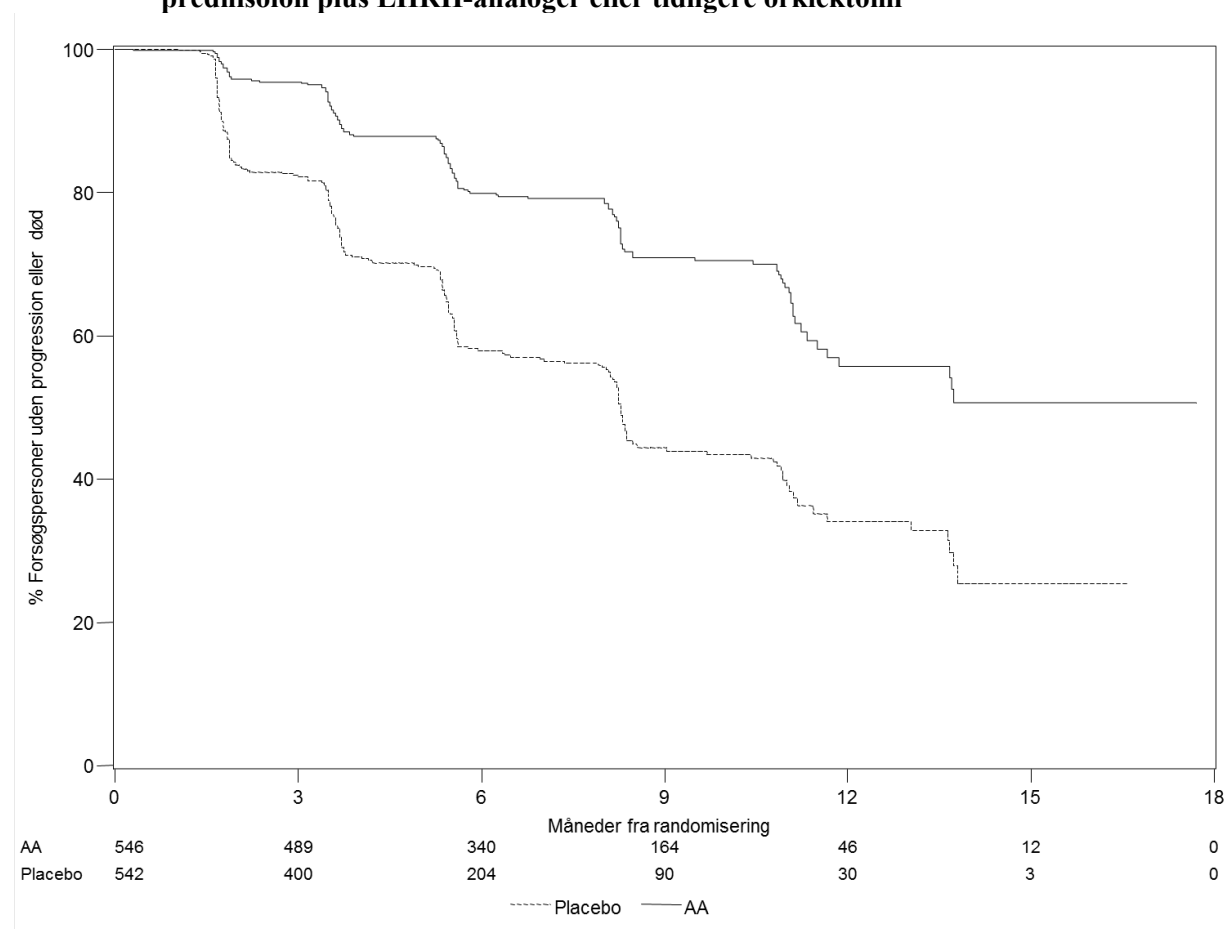
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS)		
Progression eller død	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i måneder (95 % KI)	Ikke nået (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-værdi*	$< 0,0001$	
<i>Hazard ratio</i> ** (95 % KI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= ikke estimeret

* p-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

** *Hazard ratio* < 1 indikere en fordel for ZYTIGA

Figur 3: Kaplan Meier kurver af radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter, der er behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi



AA=ZYTIGA

Data fra forsøgspersoner blev dog fortsat indsamlet til og med datoen for den anden interimanalyse af samlet overlevelse (OS). Investigators radiografiske evaluering af rPFS udført som en opfølgende sensibilitetsanalyse ses i tabel 5 og figur 4.

607 forsøgspersoner havde radiografisk progression eller døde: 271 (50 %) i abirateronacetatgruppen og 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat reducerede risikoen for radiografisk progression eller død med 47 % sammenlignet med placebo (HR=0,530; 95 % KI: [0,451; 0,623]; $p < 0,0001$). Median-rPFS var 16,5 måneder i abirateronacetat-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

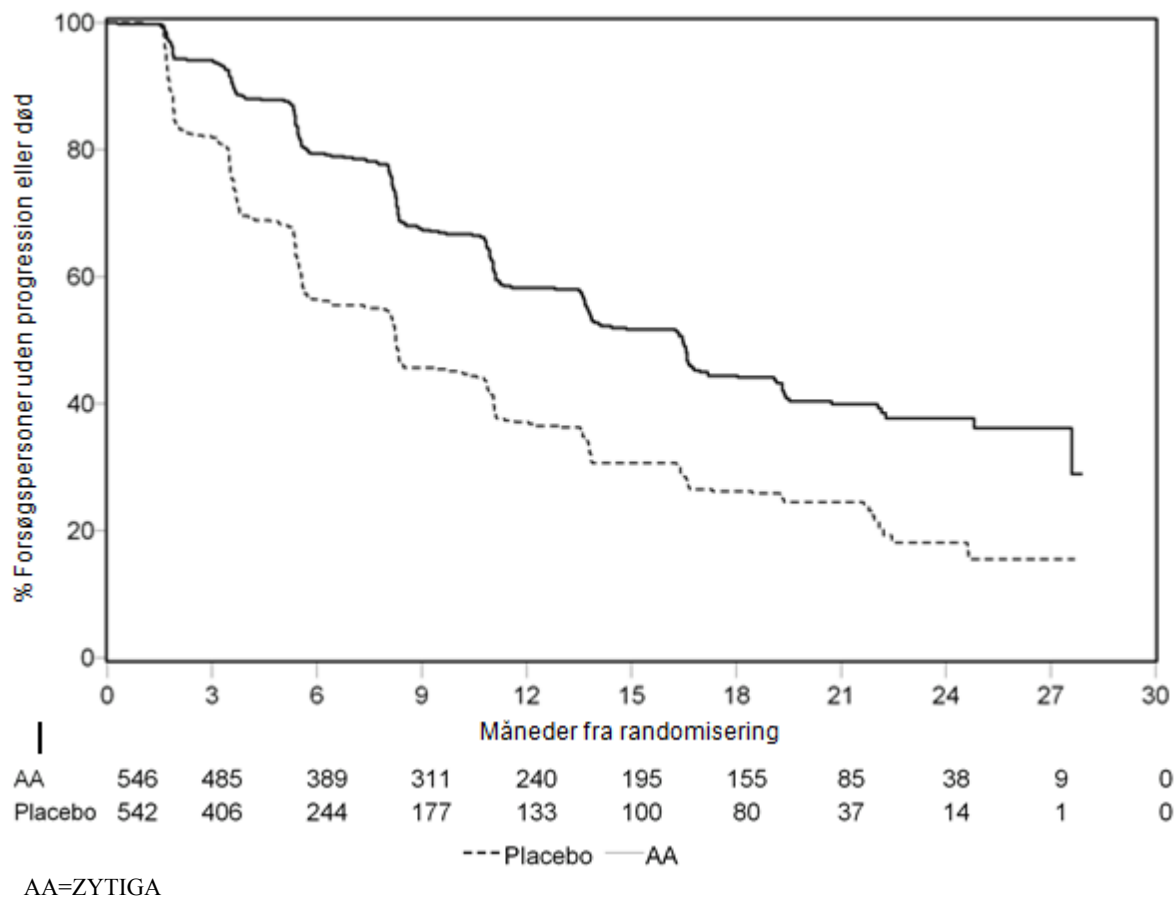
Tabel 5: Studie 302: Radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi (ved den anden interimanalyse af OS-investigators vurdering)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS)		
Progression eller død	271 (50 %)	336 (62 %)
Median-rPFS i måneder (95 % KI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-værdi*	$< 0,0001$	
Hazard ratio** (95 % KI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

** Hazard ratio < 1 indikere en fordel for ZYTIGA

Figur 4: Kaplan Meier-kurver af radiografiske progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi (ved den anden interimanalyse af OS-investigators vurdering)



Der blev udført en planlagt interimanalyse af OS, efter at der var observeret 333 dødsfald. Studiet var ublindt baseret på størrelsesordenen af observeret klinisk nytte, og patienterne i placebogruppen blev tilbudt behandling med ZYTIGA. Samlet overlevelse var længere med ZYTIGA end med placebo med en 25 % reduktion af dødsrisiko (HR = 0,752; 95 % KI: [0,606; 0,934]; p=0,0097), men data for OS var ikke modne, og interimresultaterne opfyldte ikke den på forhånd specificerede stopgrænse for statistisk signifikans (se tabel 6). Overlevelse blev fortsat fulgt efter denne interimanalyse.

Den planlagte endelige analyse af OS blev gennemført, efter at der var observeret 741 dødsfald (median opfølgningstid var 49 måneder). 65 % (354 af 546) af de patienter, der var blevet behandlet med ZYTIGA, sammenlignet med 71 % (387 af 542) af patienterne i placeboarmen, var døde. Der påvist en statistisk signifikant OS-fordel i den ZYTIGA-behandlede gruppe med en 19,4 % reduktion i risiko for død (HR=0,806; 95 % KI: [0,697; 0,931]; p=0,0033) og en forbedring af median OS på 4,4 måneder (ZYTIGA 34,7 måneder, placebo 30,3 måneder) (se tabel 6 og figur 5). Denne forbedring påvist, selv om 44 % af patienterne i placeboarmen efterfølgende fik ZYTIGA.

Tabel 6: Studie 302: Samlet overlevelse hos patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi.

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Interim overlevelsesanalyse		
Dødsfald (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Median overlevelse (i måneder) (95 % KI)	Ikke nået (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)

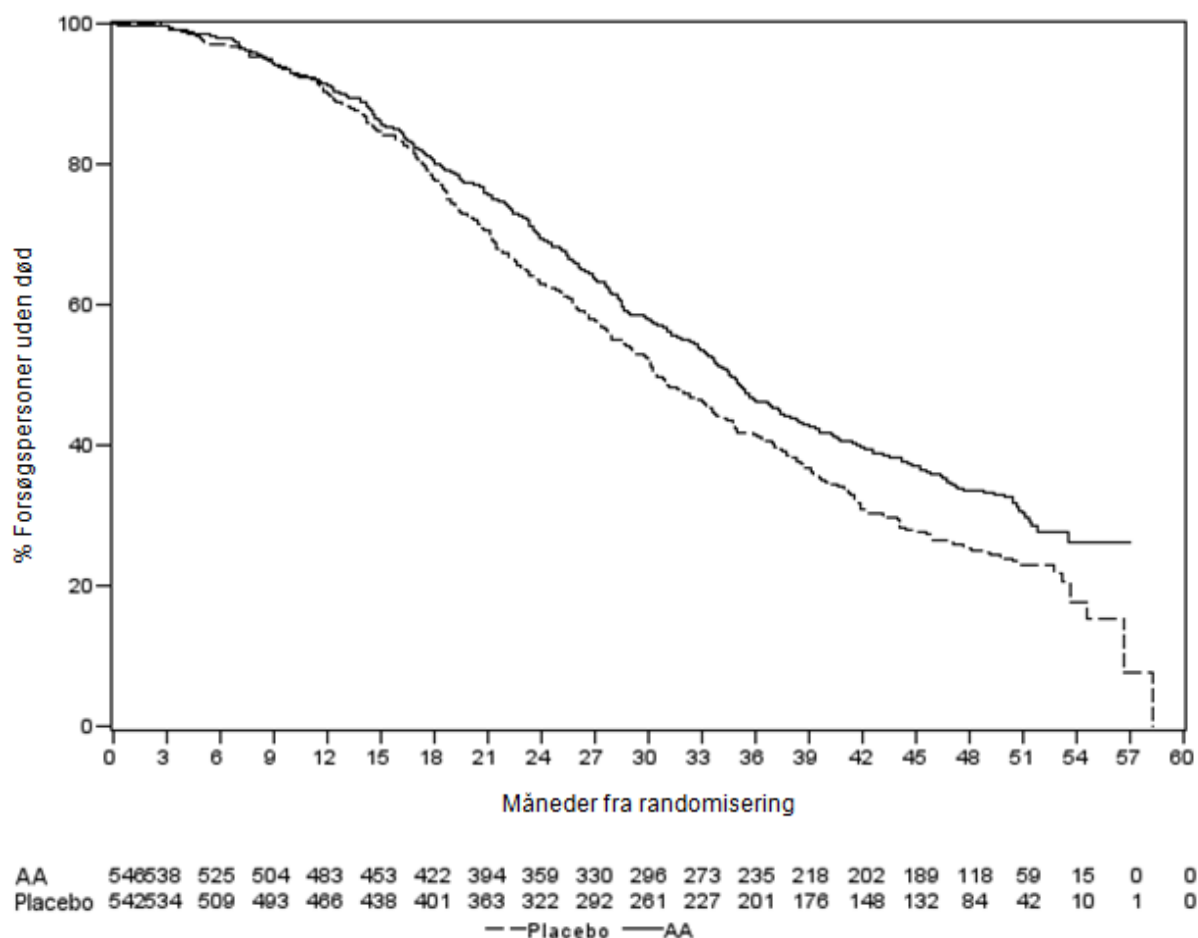
p-værdi*	0,0097	
Hazard ratio** (95 % KI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Endelig overlevelsesanalyse		
Dødsfald (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Median samlet overlevelse (i måneder) (95 % KI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-værdi*	0,0033	
Hazard ratio** (95 % KI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE= Ikke estimeret

* p-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

** Hazard ratio < 1 indikere en fordel for ZYTIGA

Figur 5: Kaplan Meier overlevelseskurver for patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi, endelig analyse



AA=ZYTIGA

Ud over de observerede forbedringer i samlet overlevelse og rPFS blev der demonstreret gavn af ZYTIGA vs. placebo i alle sekundære endepunkter på følgende måde:

Tid til PSA-progression baseret på PCWG-kriterier: Mediantiden til PSA-progression var 11,1 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 5,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR=0,488; 95 % KI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Tiden til PSA-progression var omtrent fordoblet med ZYTIGA-behandling (HR=0,488). Andelen af forsøgspersoner med bekræftet PSA-respons var højere i ZYTIGA-gruppen end i placebo-gruppen (62 % vs. 24 %; $p < 0,0001$). Blandt forsøgspersoner med registrerbar bløddelssygdom blev der set signifikant flere tilfælde af fuldstændigt eller delvist tumorrespons med ZYTIGA-behandling.

Tiden indtil anvendelse af opiat mod cancersmerter: Mediantiden indtil brug af opiat mod prostatacancersmerter på tidspunktet for den endelige analyse var 33,4 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 23,4 måneder for patienter, der fik placebo (HR =0,721; 95 % KI [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tiden indtil påbegyndelse af cytotoxisk kemoterapi: Mediantiden indtil påbegyndelse af cytotoxisk kemoterapi var 25,2 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 16,8 måneder for patienter, der fik placebo (HR=0,580; 95 % KI: [0,487; 0,69], $p < 0,0001$).

Tiden indtil forringelse af ECOG-performancescore med ≥ 1 point: Mediantiden indtil forringelse af ECOG-performancescore med ≥ 1 point var 12,3 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 10,9 måneder for patienter, der fik placebo (HR=0,821); 95 % KI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Følgende studieendepunkter demonstrerede en statistisk signifikant fordel ved ZYTIGA-behandling:

Objektivt respons: Objektivt respons var defineret som den andel af forsøgspersoner med registrerbare sygdomme, der opnåede et fuldstændigt eller delvist respons ifølge RECIST-kriterier (*baseline*-lymfeknudestørrelse skulle være over ≥ 2 cm for at blive anset for en target-læsion). Andelen af forsøgspersoner med registrerbar sygdom ved *baseline*, som havde et objektivt respons, var 36 % i ZYTIGA-gruppen og 16 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Smerter: Behandling med ZYTIGA reducerede risikoen for gennemsnitlig smerteintensitetsprogression med 18 % sammenlignet med placebo ($p=0,0490$). Mediantiden til progression var 26,7 måneder i ZYTIGA-gruppen og 18,4 måneder i placebogruppen.

Tid til forringelse af FACT-P (samlet score): Behandling med ZYTIGA reducerede risikoen for forringelse af FACT-P (samlet score) med 22 % sammenlignet med placebo ($p=0,0028$). Mediantiden til forringelse af FACT-P (samlet score) var 12,7 måneder i ZYTIGA-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

Studie 301 (patienter som tidligere var behandlet med kemoterapi)

Studie 301 omfattede patienter, som tidligere havde fået docetaxel. Det blev ikke krævet, at patienter skulle vise sygdomsprogression på docetaxel, da toksicitet fra denne kemoterapi kan have ført til seponering. Patienter blev fastholdt på studiemedicin, indtil der var PSA-progression (bekræftet 25 % stigning over patientens *baseline*/nadir) sammen med protokoldefineret radiografisk progression og symptomatisk eller klinisk progression. Patienter, der tidligere havde fået ketoconazol for prostatacancer, blev ekskluderet fra dette studie. Det primære effektendepunkt var total overlevelse.

Median alder for de deltagende patienter var 69 år (interval 39-95). Opstillet efter race fordelte patienterne, som fik ZYTIGA, sig med 737 (93,2 %) kaukasiere, 28 (3,5 %) sorte, 11 (1,4 %) asiater og 14 (1,8 %) andre racer. 11 % af de deltagende patienter havde en ECOG-performancescore på 2. 70 % havde radiografisk dokumenteret sygdomsprogression med eller uden PSA-progression. 70 % var tidligere behandlet med cytostatika, 30 % havde fået to sådanne behandlinger. Levermetastaser forekom hos 11 % af de patienter, der fik ZYTIGA.

I en planlagt analyse udført efter observation af 552 dødsfald var 42 % (333 ud af 797) af de patienter, der fik ZYTIGA, sammenlignet med 55 % (219 ud af 398) af de patienter, der fik placebo, afgået ved døden. Der sås en statistisk signifikant forbedring i den mediane samlede overlevelse hos patienter, der blev behandlet med ZYTIGA (se tabel 7).

Tabel 7: Samlet overlevelse hos patienter i behandling med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog- eller tidligere orkiektomi

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Analyse af primær overlevelse		
Død (%)	333 (42 %)	219 (55 %)

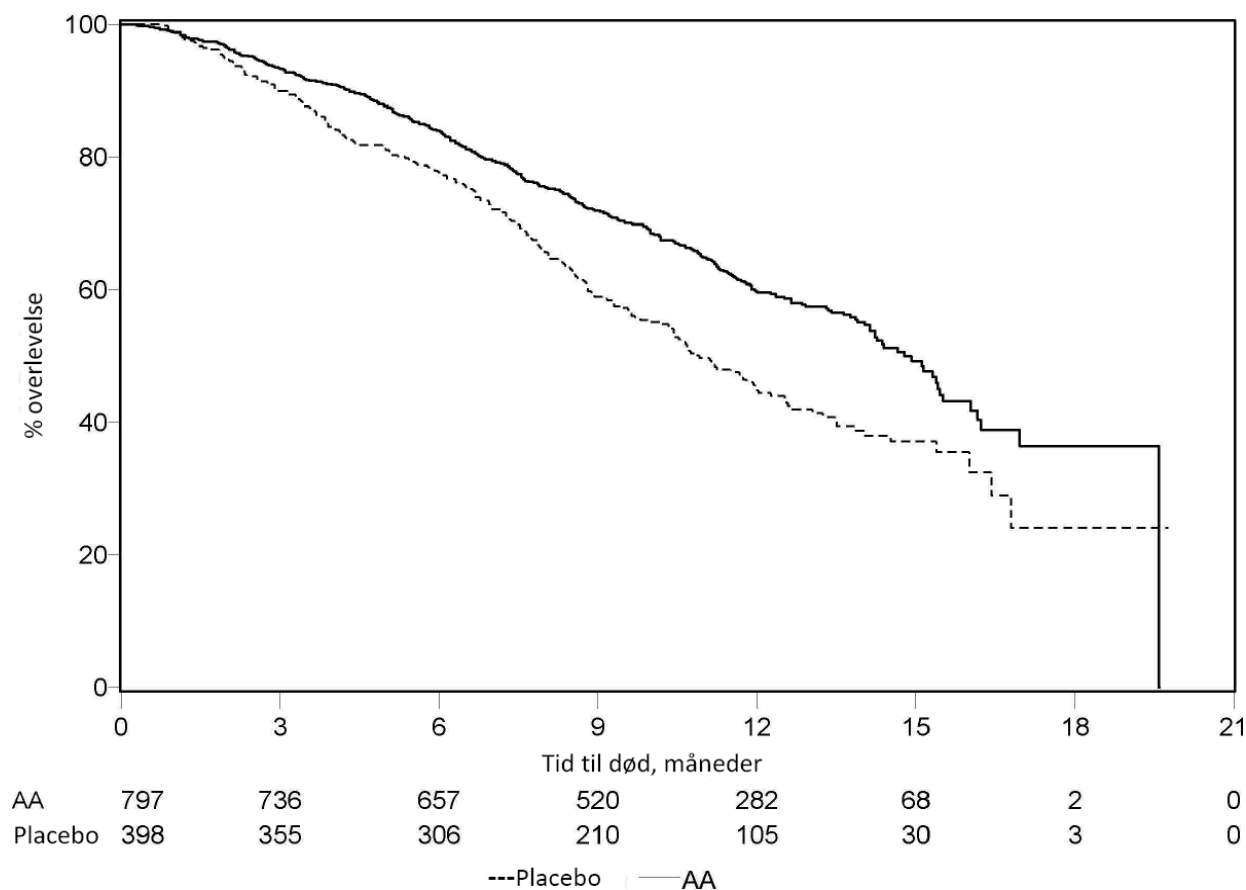
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-værdi ^a	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (95 % KI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Opdateret analyse af overlevelse		
Død (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
<i>Hazard ratio</i> (95 % KI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-værdien er beregnet vha. log-rank-test stratificeret ud fra ECOG-score for funktionsklasse (0-1 vs. 2), smerte-score (ja vs. nej), antal tidligere kemoterapiforløb (1 vs. 2) og type sygdomsprogression (kun PSA vs. radiografi).

^b *Hazard ratio* er beregnet ud fra en stratificeret *proportional hazards model*. En *hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for ZYTIGA

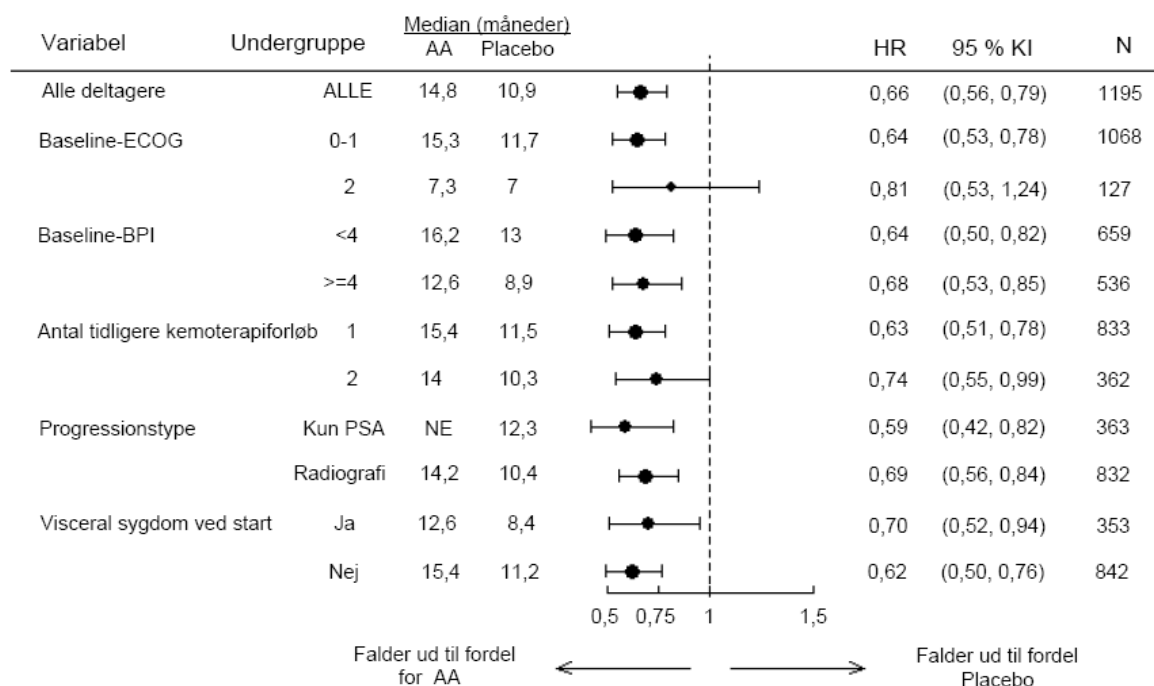
Ved samtlige tidspunkter i evalueringen efter de første få måneders behandling var en højere andel af de patienter, der fik ZYTIGA, fortsat i live sammenlignet med andelen af patienter, der fik placebo (se figur 6).

Figur 6: Kaplan Meier-overlevelseskurver for patienter, der fik enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi



Analyser af overlevelse i subgrupperne viste, at overlevelse konsekvent faldt ud til fordel for behandling med ZYTIGA (se figur 7).

Figur 7: Samlet overlevelse fordelt på subgrupper: hazard ratio og 95 % konfidensinterval



AA=ZYTIGA. BPI=Brief Pain Inventory. KI=konfidensinterval. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group-funktionsscore. HR=hazard ratio; NE=ikke evaluerbar.

Ud over den observerede forbedring i samlet overlevelse faldt alle sekundære endepunkter i studiet ud til fordel for ZYTIGA og var statistisk signifikante efter justering for multiple testing på følgende måde:

Patienter, der fik ZYTIGA, opnåede en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som reduktion fra *baseline* ≥ 50 %), sammenlignet med patienter, der fik placebo, 38 % vs. 10 %, $p < 0,0001$.

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

Median radiografisk progressionsfri overlevelse var 5,6 måneder for patienter, der blev behandlet med ZYTIGA, og 3,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR=0,673; 95 % KI: [0,585; 0,776]; $p < 0,0001$).

Smertes

Andelen af patienter med smertelindring var statistisk signifikant højere i ZYTIGA-gruppen end i placebo-gruppen (44 % vs. 27 %, $p=0,0002$). En responder i forhold til smertelindring defineredes som en patient, som opnåede mindst 30 % reduktion fra *baseline* i BPI-SF-score for værste smerteintensitet i løbet af de seneste 24 timer uden samtidig øgning i scoren for analgetikaforbrug observeret ved to konsekutive evalueringer med fire ugers mellemrum. Kun patienter med smertescore ved *baseline* ≥ 4 og mindst én smertescore efter *baseline* blev analyseret (N=512) for smertelindring.

En lavere andel af patienter behandlet med ZYTIGA fik smerteprogression sammenlignet med patienter, der fik placebo, efter henholdsvis 6 (22 % vs. 28 %), 12 (30 % vs. 38 %) og 18 måneder (35 % vs. 46 %). Smerteprogression defineredes som en stigning fra *baseline* på ≥ 30 % i BPI-SF-score for værste smerteintensitet i løbet af de forudgående 24 timer, uden at der blev observeret et fald i brug af analgetika ved to konsekutive besøg, eller en stigning på ≥ 30 % i brug af analgetika observeret ved to konsekutive besøg. Tiden til smerteprogression ved den 25. percentil var 7,4 måneder i ZYTIGA-gruppen *versus* 4,7 måneder i placebo-gruppen.

Knoglerelaterede hændelser

En mindre andel af patienter i ZYTIGA-gruppen havde knoglerelaterede hændelser sammenlignet med placebo-gruppen efter 6 måneder (18 % vs. 28 %), 12 måneder (30 % vs. 40 %), og 18 måneder (35 % vs. 40 %). Tiden til første knoglerelaterede hændelse ved 25. percentilen i ZYTIGA-gruppen var dobbelt så lang som i kontrolgruppen efter 9,9 måneder *versus* 4,9 måneder. En knoglerelateret hændelse defineredes som en patologisk fraktur, krompression af rygsøjlen, palliativ strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ZYTIGA i alle undergrupper af den pædiatriske population med avanceret prostatacancer. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter administration af abirateronacetat blev farmakokinetikken af abirateron og abirateronacetat undersøgt hos raske forsøgspersoner, patienter med metastaserende avanceret prostatacancer og forsøgspersoner uden cancer med nedsat lever- eller nyrefunktion. Abirateronacetat konverteres hurtigt *in vivo* til abirateron, der hæmmer biosyntesen af androgener (se pkt. 5.1).

Absorption

Efter oral administration af abirateronacetat i fastende tilstand er tiden til maksimal plasmakoncentration ca. 2 timer.

Administration af abirateronacetat i forbindelse med et måltid sammenlignet med administration i fastende tilstand resulterede i en stigning på op til en faktor 10 [AUC] og op til en faktor 17 [C_{max}] i gennemsnitlig systemisk eksponering for abirateron, afhængigt af måltidets fedtindhold. I betragtning af den normale variation i måltiders indhold og sammensætning kan indtagelse af ZYTIGA i forbindelse med et måltid potentielt resultere i stærkt variabel eksponering. ZYTIGA må derfor ikke indtages i forbindelse med et måltid, men indtages mindst to timer efter fødeindtagelse, og føde må ikke indtages i mindst én time efter indtagelse af ZYTIGA. Tabletterne skal synkes hele med vand (se pkt. 4.2).

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af ^{14}C -mærket abirateron i humant plasma er 99,8 %. Fordelingsvolumen er ca. 5.630 l, hvilket tyder på, at abirateron fordeles i udstrakt grad til de perifere væv.

Biotransformation

Efter oral administration af ^{14}C -mærket abirateronacetat som kapsler hydrolyseres abirateronacetat til abirateron, som dernæst gennemgår metabolisme inklusiv omdannelse til sulfat, hydroxylering og oxidation primært i leveren. Abiraterons metabolitter tegner sig for hovedparten af radioaktiviteten i blodet (ca. 92 %). Ud af 15 påviselige metabolitter tegner 2 hovedmetabolitter, abirateronsulfat og N-oxid-abirateronsulfat, sig hver for ca. 43 % af den totale radioaktivitet.

Elimination

Abiraterons gennemsnitlige halveringstid er ca. 15 timer baseret på data fra raske forsøgspersoner. Efter oral administration af 1.000 mg ^{14}C -mærket abirateronacetat blev ca. 88 % af den radioaktive dosis genfundet i fæces og ca. 5 % i urinen. Uomdannet abirateronacetat og abirateron udgør de største forekomster i fæces (henholdsvis ca. 55 % og 22 % af den indgivne dosis).

Nedsat leverfunktion

Abirateronacetats farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspersoner med eksisterende let eller moderat nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse A og B) og hos raske kontrolpersoner. Systemisk eksponering for abirateron efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg øgedes med ca. 11 % og 260 % hos forsøgspersoner med eksisterende henholdsvis let og moderat nedsat leverfunktion. Abiraterons gennemsnitlige halveringstid forlænges til ca. 18 timer hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion og til ca. 19 timer hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion.

I et andet forsøg blev abiraterons farmakokinetik undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (n=8) (Child-Pugh-klasse C) og hos 8 raske kontrolforsøgspersoner med normal leverfunktion. AUC for abirateron øgedes med ca. 600 %, og fraktionen af frit lægemiddel øgedes med 80 % hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Hos patienter med let nedsat leverfunktion er dosisjustering ikke nødvendig. Anvendelse af abirateronacetat hos patienter med moderat nedsat leverfunktion bør vurderes nøje, og fordelingen skal klart overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.4). Abirateronacetat bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Hos patienter, som får hepatotoksicitet under behandlingen, kan der opstå behov for at indstille behandlingen og justere dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Abirateronacetats farmakokinetik hos patienter med nyresygdom i terminalstadiet, som var i stabil hæmodialysebehandling, blev sammenlignet med matchende kontrolpersoner med normal nyrefunktion. Systemisk eksponering for abirateron øgedes ikke efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg hos forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet, som var i dialyse. Administration til patienter med nedsat nyrefunktion inklusiv alvorligt nedsat nyrefunktion kræver ikke dosisreduktion (se pkt. 4.2). Der savnes dog klinisk erfaring hos patienter med prostatacancer og svært nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos disse patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle toksicitetsstudier hos dyr var koncentrationen af cirkulerende testosteron signifikant reduceret. Som et resultat heraf blev der observeret reduktion af organvægt og morfologiske og/eller histopatologiske forandringer i forplantningsorganerne samt binyrer, hypofyse og brystkirtler. Alle forandringer viste fuldstændig eller delvis reversibilitet. Forandringerne i forplantningsorganer og androgen-følsomme organer er overensstemmende med abiraterons farmakologiske virkninger. Alle behandlingsrelaterede hormonelle forandringer var reverseret eller i færd med at forsvinde efter en 4-ugers periode uden behandling.

I fertilitetsstudier med både han- og hunrotter reducerede abirateronacetat fertiliteten. Effekten var fuldstændig reversibel 4 til 16 uger efter seponering af abirateronacetat.

I et studie af udviklingstoksicitet hos rotter påvirkede abirateronacetat drægtigheden, herunder fostervægt og overlevelse. Der blev observeret virkninger på de ydre genitalier, selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse studier af fertilitet og udviklingstoksicitet hos rotter blev alle virkninger relateret til abiraterons farmakologiske virkning.

Bortset fra forandringerne i kønsorganer, der opstod i alle toksikologistudier hos dyr, viser de prækliniske data ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og carcinogent potentiale. Abirateronacetat var ikke karcinogent i et 6-måneders studie i transgene (Tg.rasH2) mus. I et 24-måneders karcinogenicitetsstudie hos rotter øgede abirateronacetat incidensen af interstitialcelletumorer i testiklerne. Dette fund anses for at være relateret til abiraterons farmakologiske virkning og specifikt for rotter. Abirateronacetat var ikke karcinogent hos hunrotter.

Det aktive stof, abirateron, udgør en miljörisiko for vandmiljøet, især for fisk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Povidon (K29/K32)
Kolloid, vandfri silica
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Runde, hvide beholdere af HDPE med børnesikret polypropylenlukke. Beholderen indeholder 120 tabletter. Hver pakning indeholder 1 beholder.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

På grund af produktets virkningsmekanisme kan dette lægemiddel være skadeligt for fostrets udvikling. Gravide kvinder eller kvinder, som kan være gravide, bør ikke håndtere det uden at anvende sikkerhedsudstyr, f.eks. handsker.

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 5.3).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/714/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05. september 2011

Dato for seneste fornyelse: 26. maj 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 500 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg abirateronacetat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 253,2 mg lactose og 13,5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Lilla, ovale, filmovertrukne tabletter (20 mm lange x 10 mm brede) præget "AA" på den ene side og "500" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ZYTIGA er indiceret til brug sammen med prednison eller prednisolon til:

- Behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) med høj risiko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT) (se pkt. 5.1).
- behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos voksne mænd, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter mislykket androgen deprivationsbehandling, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret (se pkt. 5.1).
- behandling af (mCRPC) hos voksne mænd med progression af sygdommen under eller efter kemoterapi baseret på docetaxel.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel skal ordineres af en passende kvalificeret læge.

Dosering

Den anbefalede dosis ZYTIGA er 1.000 mg (to tabletter a 500 mg) dagligt som en enkelt dosis, der ikke må indtages sammen med føde (se "Administration" nedenfor). Ved samtidig fødeindtagelse øges den systemiske eksponering for abirateron (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosis af prednison eller prednisolon

Til mHSPC bruges ZYTIGA sammen med 5 mg prednison eller prednisolon dagligt.

Til mCRPC bruges ZYTIGA sammen med 10 mg prednison eller prednisolon dagligt.

Medicinsk kastration med luteiniserende hormon-releasing hormon- (LHRH-) analog bør fortsætte under behandling af patienter, der ikke er kastreret kirurgisk.

Anbefalet monitorering

Aminotransferaser bør måles før indledning af behandlingen, hver anden uge i de første tre måneders behandling og hver måned derefter. Blodtryk, serumkalium og væskeretention bør kontrolleres hver

måned. Patienter med en væsentlig risiko for at få kongestiv hjerteinsufficiens bør dog kontrolleres hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og derefter hver måned (se pkt. 4.4).

Hos patienter med præ-eksisterende hypokaliæmi og patienter, der udvikler hypokaliæmi under behandling med ZYTIGA, skal det overvejes at holde patientens kaliumniveau $\geq 4,0$ mM.

Hos patienter, der udvikler grad ≥ 3 toksiciteter, herunder hypertension, hypokaliæmi, ødemer og andre, non-mineralokortikoide toksiciteter, bør behandlingen seponeres og hensigtsmæssig behandling institueres. Behandling med ZYTIGA bør ikke genoptages, før toksicitetssymptomerne er faldet til grad 1 eller *baseline*-niveau.

Hvis en daglig dosis af enten ZYTIGA, prednison eller prednisolon springes over, skal behandlingen fortsætte næste dag med den sædvanlige daglige dosis.

Levertoksicitet

Hos patienter, som får levertoksicitet under behandlingen (alanin-aminotransferase [ALAT] eller aspartat-aminotransferase [ASAT] stiger til > 5 x øvre normalgrænse [ULN]), bør behandlingen omgående indstilles (se pkt. 4.4). Efter at patientens leverfunktionsprøver er faldet til *baselineniveauet*, kan behandlingen genoptages med en reduceret dosis på 500 mg (en tablet) en gang dagligt. Patienter, der starter på behandlingen igen, skal have kontrolleret aminotransferaser mindst hver anden uge i tre måneder og en gang om måneden derefter. Hvis der atter opstår levertoksicitet med den reducerede dosis på 500 mg dagligt, bør behandlingen seponeres.

I tilfælde af svær levertoksicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN) i løbet af behandlingen bør behandlingen seponeres og ikke senere genoptages hos denne patient.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med eksisterende let nedsat leverfunktion, Child-Pugh-klasse A.

Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) har vist sig at øge den systemiske eksponering for abirateron med ca. faktor 4 efter enkelt-doser abirateronacetat på 1.000 mg per os (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af gentagne doser abirateronacetat efter administration hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C). Behovet for dosisjustering kan ikke forudses. Behandling med ZYTIGA bør overvejes nøje hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, og fordelene bør klart overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). ZYTIGA bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der savnes dog klinisk erfaring hos patienter med prostatacancer og svært nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for ZYTIGA i den pædiatriske population.

Administration

ZYTIGA er til oral anvendelse.

Tabletterne bør tages mindst to timer efter et måltid, og føde må ikke indtages i mindst en time efter indtagelse af tabletterne. Tabletterne synkes hele med vand.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kvinder, som er eller kan være gravide (se pkt. 4.6).
- Svært nedsat leverfunktion [Child-Pugh-klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].
- ZYTIGA med prednison eller prednisolon er kontraindiceret i kombination med Ra-223.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypertension, hypokaliæmi, væskeretention og hjertheinsufficiens på grund af for store mængder mineralokortikoider

ZYTIGA kan forårsage hypertension, hypokaliæmi og væskeretention (se pkt. 4.8) som følge af de forhøjede mineralokortikoidniveauer forårsaget af CYP17-hæmning (se pkt. 5.1). Samtidig indgift af et kortikosteroid hæmmer virkningen af det adrenokortikotrope hormon (ACTH), hvilket fører til en reduktion af forekomsten og sværhedsgraden af disse bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, hvis tilgrundliggende medicinske tilstande kan kompromitteres af blodtryksstigning, hypokaliæmi (f.eks. patienter, der får hjerteglykosider) eller væskeretention (f.eks. patienter med hjertheinsufficiens samt hos patienter med svær eller ustabil angina pectoris, nylig hjertheinfarkt eller ventrikulær arythmi eller med svært nedsat nyrefunktion).

ZYTIGA bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese med kardiovaskulær sygdom. Fase 3-studier udført med ZYTIGA udelukkede patienter med ukontrolleret hypertension, klinisk signifikant hjertesygdom udtrykt som myokardieinfarkt, arterielle trombotiske hændelser i de seneste 6 måneder, svær eller ustabil angina pectoris, hjertheinsufficiens af New York Heart Association (NYHA-) klasse III eller IV (studie 301) eller klasse II til IV hjertheinsufficiens (studie 3011 og 302) eller uddrivningsfraktion < 50 %. Patienter med atrieflimren eller anden hjerterythmi, der kræver medicinsk behandling, blev ekskluderet fra studie 3011 og 302. ZYTIGAs sikkerhed hos patienter med venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) < 50 % eller hjertheinsufficiens af NYHA-klasse III eller IV hjertheinsufficiens (i studie 301) eller NYHA-klasse II til IV hjertheinsufficiens (i studie 3011 og 302) er ikke klarlagt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Før behandling af patienter med betydelig risiko for kongestiv hjertheinsufficiens (f.eks. anamnese med hjertheinsufficiens, ukontrolleret hypertension eller hjertetilfælde såsom iskæmisk hjertesygdom) bør det overvejes at evaluere hjertefunktionen (f.eks. med ekkokardiogram). Før behandling med ZYTIGA bør hjertheinsufficiens behandles og hjertefunktionen optimeres. Hypertension, hypokaliæmi og væskeretention bør korrigeres og kontrolleres. Under behandlingen bør blodtryk, serumkalium, væskeretention (vægtstigning, perifere ødemer) og andre symptomer på kongestiv hjertheinsufficiens kontrolleres hver anden uge i tre måneder og derefter månedligt, og uregelmæssigheder skal korrigeres. QT-forlængelse er blevet observeret hos patienter, der udvikler hypokaliæmi i forbindelse med ZYTIGA-behandling. Hjertefunktionen skal vurderes i henhold til det kliniske behov og passende behandling iværksættes. I tilfælde af et klinisk signifikant fald i hjertefunktionen bør det overvejes at seponere ZYTIGA (se pkt. 4.2).

Levertoksicitet og nedsat leverfunktion

I kontrollerede kliniske studier sås markante stigninger i leverenzymen, hvilket førte til seponering af behandlingen eller dosismodifikation (se pkt. 4.8). Aminotransferaser bør måles før indledning af behandling, hver anden uge i de første tre måneder af behandlingen og en gang om måneden derefter. I tilfælde af kliniske symptomer, der indikerer udvikling af hepatotoksicitet, skal der straks udføres kontrol af aminotransferaser. Hvis ALAT eller ASAT på noget tidspunkt stiger til > 5 x ULN, skal behandlingen ZYTIGA straks seponeres, og leverfunktionen skal overvåges nøje. Behandlingen må først genoptages, når leverfunktionsprøverne er vendt tilbage til patientens *baseline*værdier, og kun med et reduceret dosisniveau (se pkt. 4.2).

Hvis patienten på noget tidspunkt under behandlingen udvikler alvorlig hepatotoksicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN), bør behandlingen seponeres og ikke genoptages senere.

Patienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis var ekskluderet fra kliniske studier, og der foreligger således ingen data, der understøtter brug af ZYTIGA hos denne population.

Der foreligger ingen data om klinisk sikkerhed og virkning af gentagne doser abirateronacetat hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B eller C). Behandling med ZYTIGA bør overvejes nøje hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, og fordelene bør klart

overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2). ZYTIGA bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Der har været rapporteret om sjældne tilfælde af akut leversvigt og fulminant hepatitis efter markedsføringen, hvoraf nogle havde dødelig udgang (se pkt. 4.8).

Seponering af kortikosteroider og håndtering af stressende situationer

Forsigtighed tilrådes, og patienterne bør overvåges for adrenokortikal insufficiens, hvis de får stoppet behandling med prednison eller prednisolon. Hvis ZYTIGA fortsættes efter kortikosteroidbehandlingen er stoppet, bør patienterne overvåges for symptomer på en forhøjet mængde mineralokortikoider (se ovenfor).

Hos patienter, der får prednison eller prednisolon, og som er udsat for usædvanligt stress, kan der opstå behov for en øget dosis kortikosteroider før, under og efter den stressende situation.

Knoglemineraltæthed

Der kan forekomme nedsat knoglemineraltæthed hos mænd med metastaserende avanceret prostatacancer. Anvendelse af ZYTIGA i kombination med et glukokortikoid kan muligvis øge denne virkning.

Tidligere anvendelse af ketoconazol

Der kan måske forventes lavere responsrater hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med ketoconazol for prostatacancer.

Hyperglykæmi

Anvendelse af glukokortikoider kan forårsage hyperglykæmi, og blodglucose bør måles hyppigt hos patienter med diabetes.

Anvendelse sammen med kemoterapi

ZYTIGAs sikkerhed og virkning ved anvendelse sammen med cytotoxisk kemoterapi er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Intolerans over for hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption. Lægemidlet indeholder også over 1,18 mmol (eller 27 mg) natrium pr. dosis på 2 tabletter. Patienter på natrium- eller saltfattig diæt skal tage hensyn hertil.

Potentielle risici

Der kan opstå anæmi og seksuel dysfunktion hos mænd med metastaserende prostatacancer - også hos mænd i behandling med ZYTIGA.

Påvirkning af skeletmuskulatur

Der er rapporteret tilfælde af myopati og rbdomyolyse hos patienter i behandling med ZYTIGA. De fleste tilfælde indtraf inden for de første 6 behandlingsmåneder og normaliseredes efter seponering af ZYTIGA. Forsigtighed tilrådes hos patienter i samtidig behandling med lægemidler, der er sat i forbindelse med myopati/rbdomyolyse.

Interaktion med andre lægemidler

Medmindre der ikke findes andre behandlingsmuligheder, bør stærke CYP3A4-induktorer undgås under behandlingen på grund af risiko for nedsat eksponering for abirateron (se pkt. 4.5).

Kombination af abirateron og prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron og prednison/prednisolon i kombination med Ra-223 er kontraindiceret (se pkt. 4.3) på grund af en øget risiko for frakturer og en tendens til øget dødelighed blandt patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk prostatacancer som observeret i kliniske forsøg.

Efterfølgende behandling med Ra-223 må ikke påbegyndes før mindst 5 dage efter den sidste administration af ZYTIGA i kombination med prednison/prednisolon.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Fødevarers virkning på abirateronacetat

Administration sammen med føde medfører en signifikant øget absorption af abirateronacetat. Dette lægemiddels sikkerhed og virkning, når det tages sammen med føde, er endnu ikke klarlagt. Det må derfor ikke indtages samtidig med føde (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaktion med andre lægemidler

Potentialet for, at andre lægemidler påvirker abirateroneksponeringen

I et klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner, der var blevet præmediceret med en potent CYP3A4-induktor rifampicin, givet som 600 mg dagligt i 6 dage, efterfulgt af en enkelt dosis abirateronacetat på 1.000 mg, faldt abiraterons gennemsnitlige plasma-AUC_∞ med 55 %.

Potente CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, perikon [*Hypericum perforatum*]) skal undgås under behandlingen, medmindre der ikke er andre behandlingsmuligheder.

I et separat klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie med raske forsøgspersoner havde samtidig administration af ketoconazol, en potent CYP3A4-hæmmer, ingen klinisk relevant indvirkning på abiraterons farmakokinetik.

Potentialet for, at eksponeringen for andre lægemidler påvirkes

Abirateron hæmmer enzymerne CYP2D6 og CYP2C8, der metaboliserer lægemidler i leveren. I et studie til bestemmelse af virkningerne af abirateronacetat (plus prednison) efter en enkelt dosis af CYP2D6-substratet dextromethorphan steg den systemiske eksponering (AUC) for dextromethorphan ca. med faktor 2,9. AUC₂₄ for dextromethorphan, dextromethorphanes aktive metabolit, steg med ca. 33 %.

Forsigtighed tilrådes ved administration sammen med lægemidler, der aktiveres eller metaboliseres af CYP2D6 – især lægemidler med et snævert terapeutisk indeks. Det bør overvejes at reducere doseringen af lægemidler med snævert terapeutisk indeks, der metaboliseres af CYP2D6. Eksempler på lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6, omfatter metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon og tramadol (de sidste tre lægemidler kræver CYP2D6 ved omdannelse til de aktive analgetiske metabolitter).

I et lægemiddelinteraktionsforsøg med CYP2C8, som blev foretaget med raske forsøgspersoner, blev AUC for pioglitazon øget med 46 %, og AUC'er for M-III og M-IV, pioglitazons aktive metabolitter, blev begge formindsket med 10 %, når pioglitazon blev givet sammen med en enkelt dosis på 1.000 mg abirateronacetat. Skønt disse resultater peger på, at der ikke kan forventes klinisk relevante stigninger i eksponeringen, når ZYTIGA kombineres med lægemidler, som overvejende elimineres af CYP2C8, skal patienterne overvåges for tegn på toksicitet, hvis et CYP2C8-substrat med et smalt terapeutisk indeks anvendes samtidigt med ZYTIGA.

Det blev påvist *in vitro*, at hovedmetabolitterne abirateronsulfat og N-oxidabirateronsulfat hæmmer den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1, og som følge heraf kan øge koncentrationen af lægemidler, som elimineres af OATP1B1. Der foreligger ingen kliniske data, som bekræfter transportørbaseret interaktion.

Anvendelse sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet

Da androgen deprivationsbehandling kan forlænge QT-intervallet, skal der udvises forsigtighed ved administration af ZYTIGA sammen med lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, eller lægemidler, der kan inducere torsades de pointes såsom klasse IA-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsykotika osv.

Anvendelse sammen med spironolacton

Spironolacton binder til androgenreceptoren og kan øge koncentrationen af prostataspecifikt antigen (PSA). Anvendelse sammen med ZYTIGA frarådes (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Der foreligger ingen humane data om anvendelse af ZYTIGA under graviditet, og dette lægemiddel er ikke beregnet til fertile kvinder.

Kontraception hos mænd og kvinder

Det er ukendt, om abirateron eller dets metabolitter forekommer i sæd. Der bør anvendes kondom, hvis patienten dyrker sex med en gravid kvinde. Hvis patienten dyrker sex med en fertil kvinde, bør parret anvende kondom sammen med en anden metode til sikker kontraception. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

ZYTIGA er ikke beregnet til kvinder og er kontraindiceret hos kvinder, som er eller kan være gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

ZYTIGA er ikke beregnet til kvinder.

Fertilitet

Abirateron påvirkede fertiliteten hos han- og hunrotter, men disse virkninger var fuldt reversible (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ZYTIGA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I en analyse af bivirkninger i sammensatte fase 3-studier med ZYTIGA sås følgende bivirkninger hos $\geq 10\%$ af patienterne: perifert ødem, hypokaliæmi, hypertension, urinvejsinfektion, forhøjet alaninaminotransferase og/eller forhøjet aspartataminotransferase.

Andre vigtige bivirkninger omfatter hjertelidelser, levertoksicitet, frakturer og allergisk alveolitis.

ZYTIGA kan medføre hypertension, hypokaliæmi og væskeretention som en farmakodynamisk konsekvens af produktets virkningsmekanisme. I fase 3-studier sås de forventede mineralokortikoide bivirkninger hyppigere hos patienter, der fik abirateronacetat, end hos patienter, der fik placebo: henholdsvis hypokaliæmi 18 % vs. 8 %, hypertension 22 % vs. 16 % og væskeretention (perifert ødem) 23 % vs. 17 %. Hos patienter der fik abirateronacetat, observeredes hypokaliæmi af CTCAE (version 4.0) grad 3 og 4 hos 6 % og 2 % af patienterne, hypertension af CTCAE (version 4.0) grad 3 og 4 hos henholdsvis 8 % og 5 % af patienterne og væskeretention (perifert ødem) grad 3 og 4 observeredes hos henholdsvis 1 % og 1 % af patienterne. Bivirkningerne af mineralokortikoider kunne generelt behandles medicinsk. Samtidig anvendelse af et kortikosteroid reducerer incidensen og sværhedsgraden af disse bivirkninger (se pkt. 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform

I studier med patienter med metastaserende avanceret prostatacancer, som blev behandlet med en LHRH-analog, eller som tidligere havde fået foretaget orkiektomi, blev ZYTIGA administreret i en dosis på 1.000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison eller prednisolon (enten 5 eller 10 mg dagligt afhængigt af indikationen).

Bivirkninger observeret i kliniske studier og efter markedsføring med ZYTIGA er anført nedenfor inddelt efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighed er bivirkningerne opstillet med faldende sværhedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier og efter markedsføring

Systemorganklasse	Bivirkning og hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	meget almindelige: urinvejsinfektion almindelig: sepsis
Det endokrine system	ikke almindelige: binyreinsufficiens
Metabolisme og ernæring	meget almindelige: hypokaliæmi almindelige: hypertriglyceridæmi
Hjerte	almindelige: hjerteinsufficiens*, angina pectoris, atrieflimren, takykardi ikke almindelige: anden arytmie ikke kendt: myokardieinfarkt, QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	meget almindelige: hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	sjælden: allergisk alveolitis ^a
Mave-tarm-kanalen	meget almindelige: diaré almindelige: dyspepsi
Lever og galdeveje	meget almindelige: forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT ^b sjælden: fulminant hepatitis, akut leversvigt
Hud og subkutane væv	almindelige: udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	ikke almindelige: myopati, rabdomyolyse
Nyrer og urinveje	almindelige: hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelige: perifert ødem
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	almindelige: frakturer**

* Hjerteinsufficiens omfatter også kongestiv hjerteinsufficiens, nedsat funktion af venstre ventrikel og nedsat uddrivningsfraktion

** Frakturer omfatter osteoporose og alle former for fraktur med undtagelse af patologiske frakturer

^a Spontane indberetninger efter markedsføring

^b Forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT omfatter forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase og unormal leverfunktion.

Følgende CTCAE (version 4.0) grad 3-bivirkninger opstod hos patienter, der fik abirateronacetat: hypokaliæmi 5 %; urinvejsinfektion 2 %; forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT 4 %; hypertension 6 %, frakturer 2 %, perifert ødem, hjerteinsufficiens og atrieflimren alle 1 %. CTCAE (version 4.0) grad 3-hypertriglyceridæmi og angina pectoris forekom hos < 1 % af patienterne. CTCAE (version 4.0) grad 4 urinvejsinfektion, forhøjet alanin-aminotransferase og/eller forhøjet aspartat-aminotransferase, hypokaliæmi, hjerteinsufficiens, atrieflimren og frakturer forekom hos < 1 % af patienterne.

Der sås en højere forekomst af hypertension og hypokaliæmi hos den hormonfølsomme population (studie 3011). Hypertension blev rapporteret hos 36,7 % af patienterne i den hormonfølsomme population (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 11,8 % og 20,2 % i studierne 301 og 302. Hypokaliæmi sås hos 20,4 % af patienterne i den hormonfølsomme population (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 19,2 % og 14,9 % i studierne 301 og 302).

Forekomsten og sværhedsgraden af bivirkningerne var højere i subgrupperne af patienter med ECOG2 i performancestatusgrad ved *baseline* såvel som hos ældre patienter (≥ 75 år).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære reaktioner

De 3 fase 3-studier ekskluderede patienter med ukontrolleret hypertension, klinisk signifikant hjertesygdom udtrykt som myokardieinfarkt, arterielle trombotiske hændelser i de seneste 6 måneder, svær eller ustabil angina pectoris, NYHA-klasse III eller IV hjerteinsufficiens (studie 301) eller klasse II til IV hjerteinsufficiens (studie 3011 og 302) eller uddrivningsfraktion < 50 %. Alle patienter, der indgik i studiet, uanset om de fik aktiv behandling eller placebo, blev samtidig behandlet med androgen deprivationsbehandling, hovedsageligt i form af LHRH-analog, som har en mulig påvirkning af diabetes, myokardieinfarkt, cerebrovaskulært attack og pludselig hjertedød. Forekomsten af kardiovaskulære bivirkninger i fase 3-studierne med patienter, der fik abirateronacetat, *versus* patienter, der fik placebo, var følgende: atrieflimren 2,6 % vs. 2,0 %, takykardi 1,9 % vs. 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs. 0,8 %, hjerteinsufficiens 0,7 % vs. 0,2 % og arythmi 0,7 % vs. 0,5 %.

Levertoksicitet

Hepatotoksicitet med forhøjet ALAT, ASAT og total bilirubin er forekommet hos patienter i behandling med abirateronacetat. På tværs af de fase 3 kliniske studier blev der rapporteret hepatotoksicitet af grad 3 og 4 (f.eks. stigning i ALAT eller ASAT til > 5 x ULN eller stigning i bilirubin til > 1,5 x ULN) hos ca. 6 % af de patienter, som fik abirateronacetat, typisk i de første 3 måneder efter indledning af behandlingen. I studie 3011 sås hepatotoksicitet af grad 3 eller 4 hos 8,4 % af de patienter, der blev behandlet med ZYTIGA. Hos ti af de patienter, der fik ZYTIGA, blev behandlingen seponeret på grund af hepatotoksicitet, to havde hepatotoksicitet af grad 2, seks havde hepatotoksicitet af grad 3, og to havde hepatotoksicitet af grad 4. Ingen patienter døde af hepatotoksicitet i studie 3011. I de fase 3 kliniske studier var de patienter, som havde forhøjet ALAT eller ASAT ved *baseline*, mere tilbøjelige til at få forhøjede leverfunktionsprøver end dem, som havde normale værdier ved start. Ved observation af enten forhøjet ALAT eller ASAT > 5 x ULN eller forhøjet bilirubin > 3 x ULN blev abirateronacetat-behandlingen midlertidigt eller permanent afbrudt. I to tilfælde sås markante stigninger i leverfunktionsprøver (se pkt. 4.4). De to patienter med normal leverfunktion ved *baseline* fik forhøjet ALAT eller ASAT på 15-40 x ULN og forhøjet bilirubin på 2-6 x ULN. Efter seponering af behandlingen normaliseredes leverfunktionsprøverne hos begge patienter, og den ene patient genoptog behandlingen, uden at forhøjelserne indtraf igen. I studie 302 blev der observeret grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-forhøjelser hos 35 (6,5 %) af de patienter, der blev behandlet med abirateronacetat. Aminotransferaseforhøjelserne forsvandt hos alle undtagen 3 patienter (2 med multiple levermetastaser og 1 med ASAT-forhøjelse cirka 3 uger efter sidste abirateronacetat-dosis). I de fase 3 kliniske studier blev seponering på grund af ALAT- og ASAT-stigning eller unormal leverfunktion rapporteret hos henholdsvis 1,1 % af de patienter, der fik abirateronacetat, og hos 0,6 % af de patienter, der fik placebo. Der blev ikke rapporteret dødsfald forårsaget af levertoksicitet.

I kliniske studier begrænsedes risikoen for hepatotoksicitet ved at udelukke patienter med *baseline* hepatitis eller signifikante unormale leverfunktionstest. Studie 3011 ekskluderede patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT $\geq 2,5$ x ULN, bilirubin $\geq 1,5$ x ULN, eller med aktiv eller symptomatisk viral hepatitis eller kronisk leversygdom, ascites eller blødningssygdom sekundært til hepatisk dysfunktion. 301-studiet ekskluderede patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT $\geq 2,5$ x ULN, hvis der ikke forekom levermetastaser, og > 5 x ULN ved forekomst af levermetastaser. Studie 302 inkluderede ikke patienter med levermetastaser, og patienter med *baseline*-ALAT og -ASAT $\geq 2,5$ x ULN blev ekskluderet. Anormale leverfunktionsprøver, der udvikledes hos patienter, der deltog i kliniske studier, blev håndteret konsekvent, ved at kræve seponering af behandlingen, og udelukkende tillade genoptagelse af behandlingen, hvis leverfunktionsprøverne faldt til patientens *baseline*værdier (se pkt. 4.2). Hos patienter med forhøjet ALAT eller ASAT > 20 x ULN blev behandlingen ikke genoptaget. Sikkerheden ved at genoptage behandlingen hos disse patienter er ikke klarlagt. Mekanismen bag hepatotoksicitet er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering med ZYTIGA hos mennesker.

Der findes intet specifikt antidot. I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes, og generel understøttende behandling institueres med overvågning af patienten for arytmi, hypokaliæmi samt symptomer på væskeretention. Leverfunktionen bør også kontrolleres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin terapi, andre hormonantagonister og lignende stoffer, ATC-kode: L02BX03

Virkningsmekanisme

Abirateronacetat (ZYTIGA) konverteres *in vivo* til abirateron – en androgen biosyntese-hæmmer. Helt specifikt er abirateron en selektiv hæmmer af enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dette enzym eksprimeres under og er nødvendigt for androgen biosyntese i tumurvæv i testikler, binyrer og prostata. CYP17 katalyserer konverteringen af henholdsvis pregnenolon og progesteron til testosteron-forstadierne DHEA og androstenedion ved hjælp af 17 α -hydroxylering og spaltning af C17,20-bindingen. CYP17-hæmning medfører også øget produktion af mineralokortikoid i binyrerne (se pkt. 4.4).

Androgen-følsomme prostatakarcinomer responderer på behandling, der nedsætter androgenniveauet. Androgen deprivationsbehandling såsom behandling med LHRH-analog eller orkiektomi, nedsætter produktion af androgen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktion i binyrerne eller i tumoren. Behandling med ZYTIGA nedsætter serum-testosteron til et ikke-påviseligt niveau (målt med kommercielle kvantitative bestemmelser), når det gives sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamisk virkning

ZYTIGA nedsætter serum-testosteron og andre androgener til lavere koncentrationer, end der opnås ved hjælp af LHRH-analoger alene eller med orkiektomi. Det skyldes den selektive hæmning af CYP17-enzymet, som er nødvendig for androgen-biosyntesen. PSA fungerer som biomarkør hos patienter med prostatacancer. I et klinisk fase 3-studie med patienter, som oplevede behandlingssvigt af tidligere kemoterapi med taxaner, blev der set et fald på mindst 50 % fra PSA-værdier ved *baseline* hos 38 % af de patienter, der fik abirateronacetat, *versus* 10 % af de patienter der fik placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

ZYTIGAs virkning blev klarlagt i tre randomiserede, placebokontrollerede, kliniske fase 3-multicenterstudier (studie 3011, 302 og 301) med patienter med mHSPC og mCRPC. Studie 3011 omfattede patienter, der var nydiagnosticerede (inden for 3 måneder før randomiseringen) med mHSPC, hvor højrisikofaktorer indgik i patienternes prognose. En højrisikoprognose var defineret som en prognose med mindst 2 af følgende 3 risikofaktorer: (1) Gleason-score på ≥ 8 ; (2) tilstedeværelse af 3 eller flere læsioner på knoglescanning; (3) tilstedeværelse af målbar visceral (lymfeknudesygdom var ekskluderet) metastase. I den aktive arm blev ZYTIGA administreret i en dosis på 1000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison 5 mg en gang dagligt udover ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), som var standardbehandlingen. Patienter i kontrolarmen fik ADT og placebo for både ZYTIGA og prednison.

Studie 302 omfattede docetaxel-naive patienter, mens studie 301 omfattede patienter, der tidligere havde fået docetaxel. Patienterne var i behandling med en LHRH-analog eller var tidligere orkiektomerede. I den aktive behandlingsarm blev ZYTIGA administreret i en dosis på 1000 mg dagligt i kombination med lavdosis prednison eller prednisolon 5 mg to gange dagligt. Kontrolpatienterne fik placebo og lavdosis prednison eller prednisolon 5 mg to gange dagligt.

Ændringer i PSA-serumkoncentration i sig selv medfører ikke altid kliniske fordele. Derfor anbefales det i alle studier, at patienterne fortsatte med deres studiebehandling, indtil ophørskriteriet var opfyldt som angivet herunder for hvert studie.

I ingen af de tre studier var anvendelse af spironolacton tilladt, eftersom spironolacton binder til androgenreceptoren og kan øge PSA-koncentrationen.

Studie 3011 (patienter med nydiagnosticeret mHSPC med høj risiko)

I studie 3011 (n=1199) var medianalderen for de deltagende patienter 67 år. Efter race var antallet af patienter, der blev behandlet med ZYTIGA, 832 (69,4 %) kaukasiere, 246 (20,5 %) asiater, 25 (2,1 %) sorte eller afrikanske amerikanere, 80 (6,7 %) andre, 13 (1,1 %) ukendt/ikke oplyst og 3 (0,3 %) amerikanske indianere eller indfødte fra Alaska. ECOG-performancestatus var 0 eller 1 for 97 % af patienterne. Patienter med kendt hjernemetastase, ukontrolleret hypertension, signifikant hjertesygdom eller NYHA-klasse II-IV hjerteinsufficiens blev ekskluderet. Patienter, der var blevet behandlet med tidligere farmakoterapi, stråleterapi eller operation af metastaserende prostatacancer blev ekskluderet med undtagelse af ADT i op til 3 måneder eller 1 forløb med palliativ stråling eller kirurgisk behandling af symptomer som følge af metastaserende sygdom. Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse (OS) og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Medianen for smertescor ved *baseline* i Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) var 2,0 i både behandlings- og placebogruppen. Ud over de co-primære endepunkter blev behandlingens fordele også evalueret vha. tid indtil knoglerelateret hændelse (SRE), tid indtil efterfølgende behandling af prostatacancer, tid indtil påbegyndelse af kemoterapi, tid indtil smerte progression og tid indtil PSA-progression. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, tilbagetrækning af samtykke, forekomst af uacceptabel toksicitet eller dødsfald.

Radiografisk progressionsfri overlevelse blev defineret som tiden fra randomisering til forekomst af radiografisk progression eller død uanset årsag. Radiografisk progression omfattede progression ved knoglescanning (i henhold til modificeret PCWG2) eller progression af bløddelslæsioner ved CT- eller MRI-scanning (i henhold til RECIST 1.1).

Der blev observeret en signifikant forskel i rPFS mellem de 2 behandlingsgrupper (se tabel 2 og figur 1).

Tabel 2: Radiografisk progressionsfri overlevelse - stratificeret analyse; *intent-to-treat*-population (studie PCR3011)

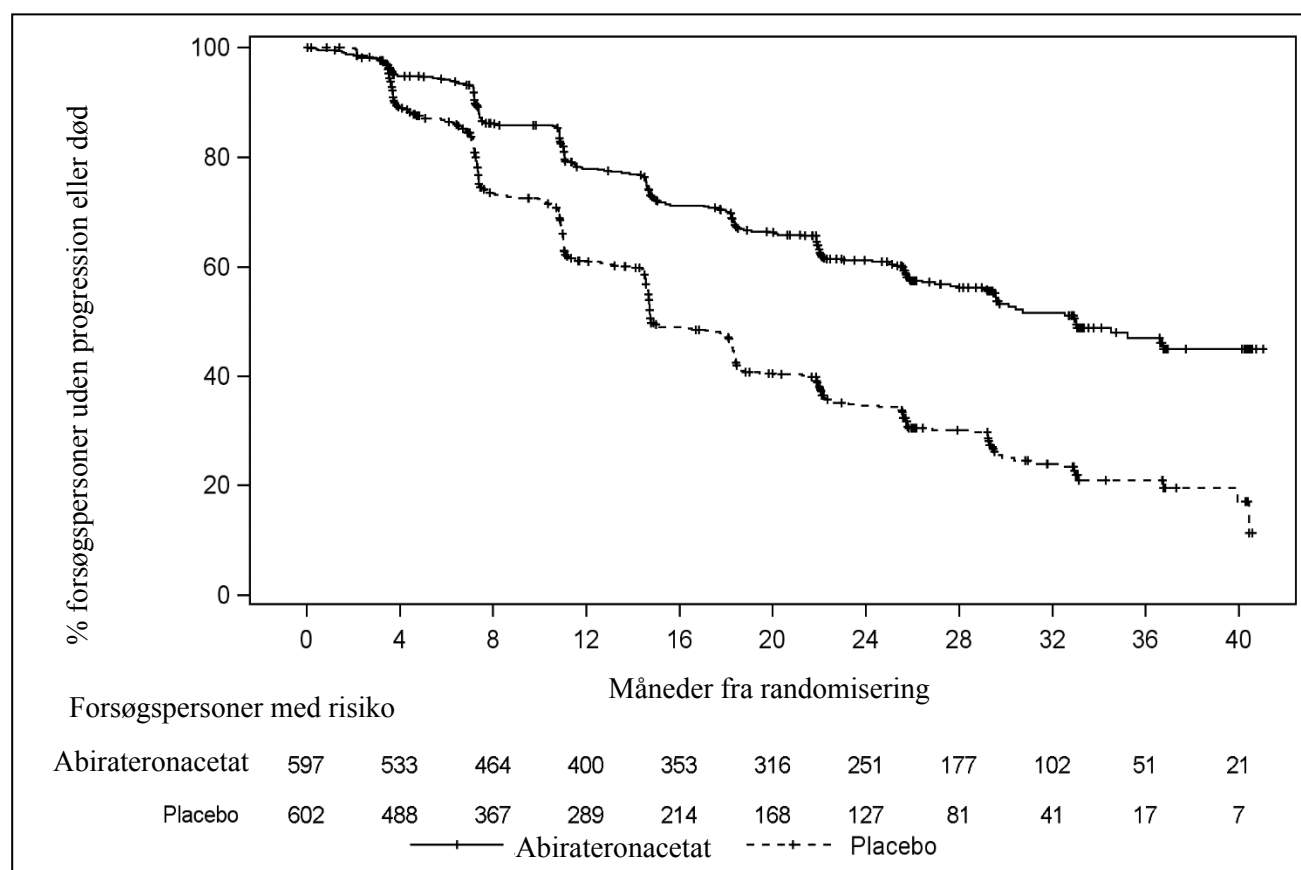
	AA-P	Placebo
Randomiserede forsøgspersoner	597	602
Hændelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censureret	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid til hændelse (måneder)		
Median (95 % KI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Interval	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-værdi ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Note: += Censureret observation, NE= ikke evaluerbar Der er taget højde for den radiografiske progression og dødsfald i definitionen af rPFS-hændelsen. AA-P=forsøgspersoner, der fik abirateronacetat og prednison.

^a p-værdien er fra en log-rank-test stratificeret ud fra ECOG PS-score (0/1 eller 2) og visceral læsion (ja eller nej).

^b Hazard ratio er fra en stratificeret *proportional hazards*-model. Hazard ratio < 1 indikerer en fordel for AA-P

Figur 1: Kaplan-Meier-afbildning af radiografisk progressionsfri overlevelse; *intent-to-treat*-population (studie PCR3011)



Der observeredes en statistisk signifikant forbedring i OS til fordel for AA-P plus ADT med en 38 % reduktion i risiko for død sammenlignet med placebo plus ADT (HR=0,621; 95 % KI: 0,509; 0,756; $p < 0,0001$), hvilket er på den anden side af den på forhånd specificerede stopgrænse for OS på 0,010 ved interimanalyse 1 (se tabel 3 og figur 2).

Tabel 3: Samlet overlevelse, stratificeret analyse; *intent-to-treat*-population (studie PCR3011)

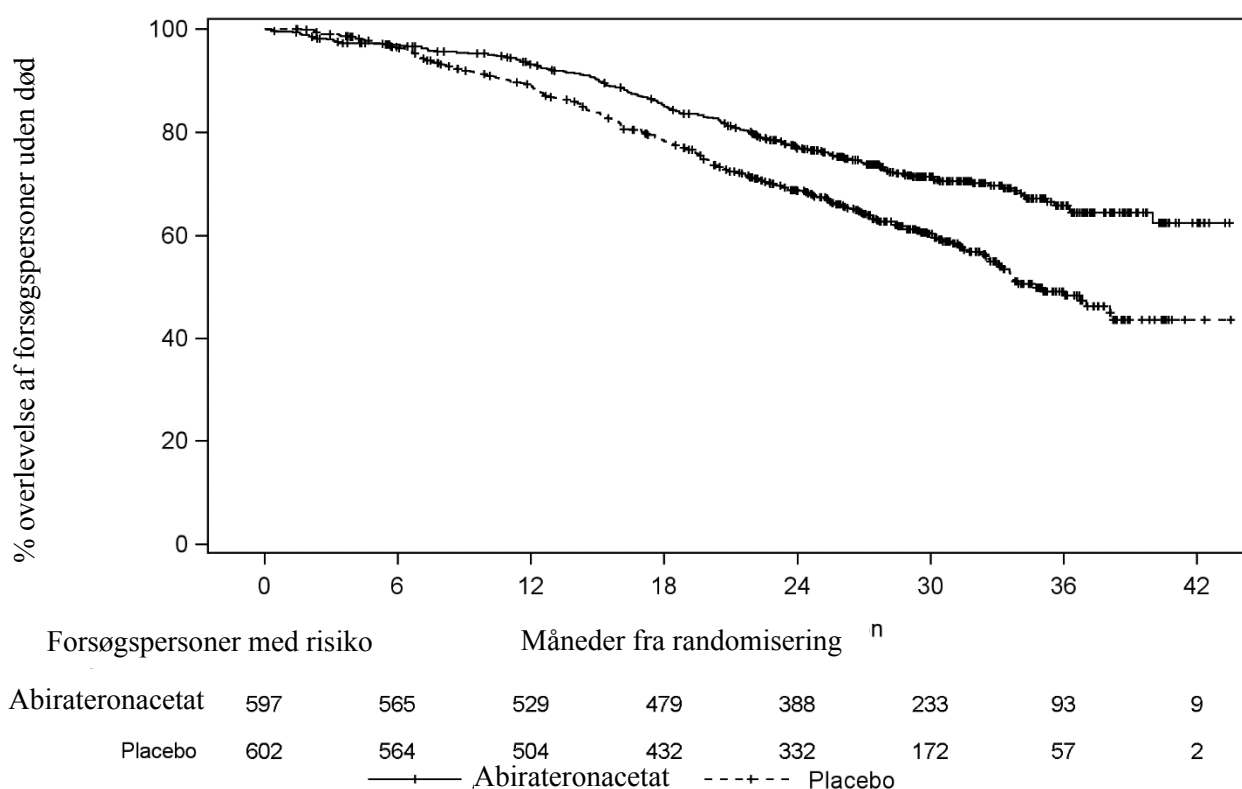
	AA-P	Placebo
Randomiserede forsøgspersoner	597	602
Hændelse	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Censureret	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Samlet overlevelse (måneder)		
Median (95 % KI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Interval	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p-værdi ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % KI) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Note: +=Censureret observation, NE= ikke evaluerbar AA-P=forsøgspersoner, der fik abirateronacetat og prednison.

^a p-værdien er fra en log-rank-test stratificeret ud fra ECOG PS-score (0/1 eller 2) og visceral læsion (ja eller nej).

^b Hazard ratio er fra en stratificeret *proportional hazards*-model. Hazard ratio < 1 indikerer en fordel for AA-P

Figur 2: Kaplan-Meier-afbildning af samlet overlevelse; intent-to-treat-population (studie PCR3011)



Analysen af subgrupperne gav en konsistent indikation af en fordel ved behandling med ZYTIGA. Behandlingseffekten af AA-P på rPFS og OS i alle på forhånd specificerede subgrupper var gunstig og svarede til den samlede studiepopulation, bortset fra subgruppen med en ECOG-score på 2, hvor der ikke sås en tendens til en fordel; men det lille antal patienter (n=40) begrænser muligheden for en relevant konklusion.

Ud over de observerede forbedringer i samlet overlevelse og rPFS blev der påvist en fordel for ZYTIGA vs. placebo i alle prospektivt definerede sekundære endepunkter på følgende måde:

Tid til knoglerelateret hændelse (SRE): Risikoen for knoglerelaterede hændelser blev reduceret med 30 % (HR = 0,703; 95 % KI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Mediantiden til SRE er ikke opnået i ZYTIGA- eller placeboarmen i studiet.

Tid til PSA-progression baseret på PCWG2-kriterier: Mediantiden til PSA-progression var 33,2 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 7,4 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,299; 95 % KI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

Tid til efterfølgende behandling: På tidspunktet for interimanalysen var mediantiden til efterfølgende behandling ikke nået hos patienter, der fik ZYTIGA, og den var 21,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,415; 95 % KI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

Tid til påbegyndelse af kemoterapi: Mediantiden til påbegyndelse af kemoterapi blev ikke nået for patienter, der fik ZYTIGA, og var 38,9 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,443; 95 % KI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Tid til smerteprogression: Mediantiden til smerteprogression blev ikke nået for patienter, der fik ZYTIGA, og var 16,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR = 0,695; 95 % KI: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Størstedelen af de eksplorative endepunkter indikerede en fordel ved behandling med abirateronacetat og prednison (AA-P) i forhold til placebo.

Studie 302 (kemoterapinaive patienter)

Dette studie omfattede patienter, som ikke tidligere havde fået kemoterapi, og som var asymptomatiske eller havde lettere symptomer, og som endnu ikke havde et klinisk behov for kemoterapi. En score på 0-1 på *Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)* for værste smerte i løbet af de seneste 24 timer ansås som asymptomatisk, mens en score på 2-3 ansås som lettere symptomatisk.

I studie 302 (n=1088) var medianalderen 71 år for patienter, der blev behandlet med ZYTIGA plus prednison eller prednisolon, og 70 år for patienter, der blev behandlet med placebo plus prednison eller prednisolon. Efter race var antallet af patienter, der blev behandlet med ZYTIGA, 520 (95,4 %) kaukasiere, 15 (2,8 %) sorte, 4 (0,7 %) asiater og andre 6 (1,1 %). *Eastern Cooperative Oncology Group-* (ECOG-) performance status var 0 for 76 % patienter og 1 for 24 % patienter i begge arme. 50 % af patienterne havde kun knoglemetastaser, yderligere 31 % patienter havde knogle- og bløddels- eller lymfekirtelmetastaser, og 19 % af patienterne havde kun bløddels- eller lymfekirtelmetastaser. Patienter med viscerale metastaser blev ekskluderet. Co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse og radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS). Ud over de co-primære endepunkter blev behandlingens fordele også evalueret vha. tiden indtil brug af opiat mod cancersmerter, tiden indtil påbegyndelse af cytotoxisk kemoterapi, tiden indtil forværring af ECOG-performancescore med ≥ 1 point og tiden indtil PSA-progression baseret på *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2-) kriterier. Studiebehandlingen blev seponeret på det tidspunkt, hvor der var utvetydig klinisk progression. Efter investigators valg kunne behandlingen også seponeres på tidspunktet for bekræftet radiografisk progression.

Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS) blev evalueret vha. brug af sekventielle billedstudier som defineret af PCWG2-kriterier (for knoglelæsioner) og modificerede *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIS-) kriterier (for bløddelslæsioner). Analyser af rPFS benyttede centralt opgjort radiografisk evaluering af progression.

Ved den planlagte rPFS-analyse var der 401 hændelser. 150 (28 %) patienter behandlet med ZYTIGA og 251 (46 %) patienter behandlet med placebo havde radiografisk tegn på progression eller var døde. Der blev observeret en signifikant forskel i rPFS mellem de 2 behandlingsgrupper (se tabel 4 og figur 3).

Tabel 4: Studie 302: Radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi

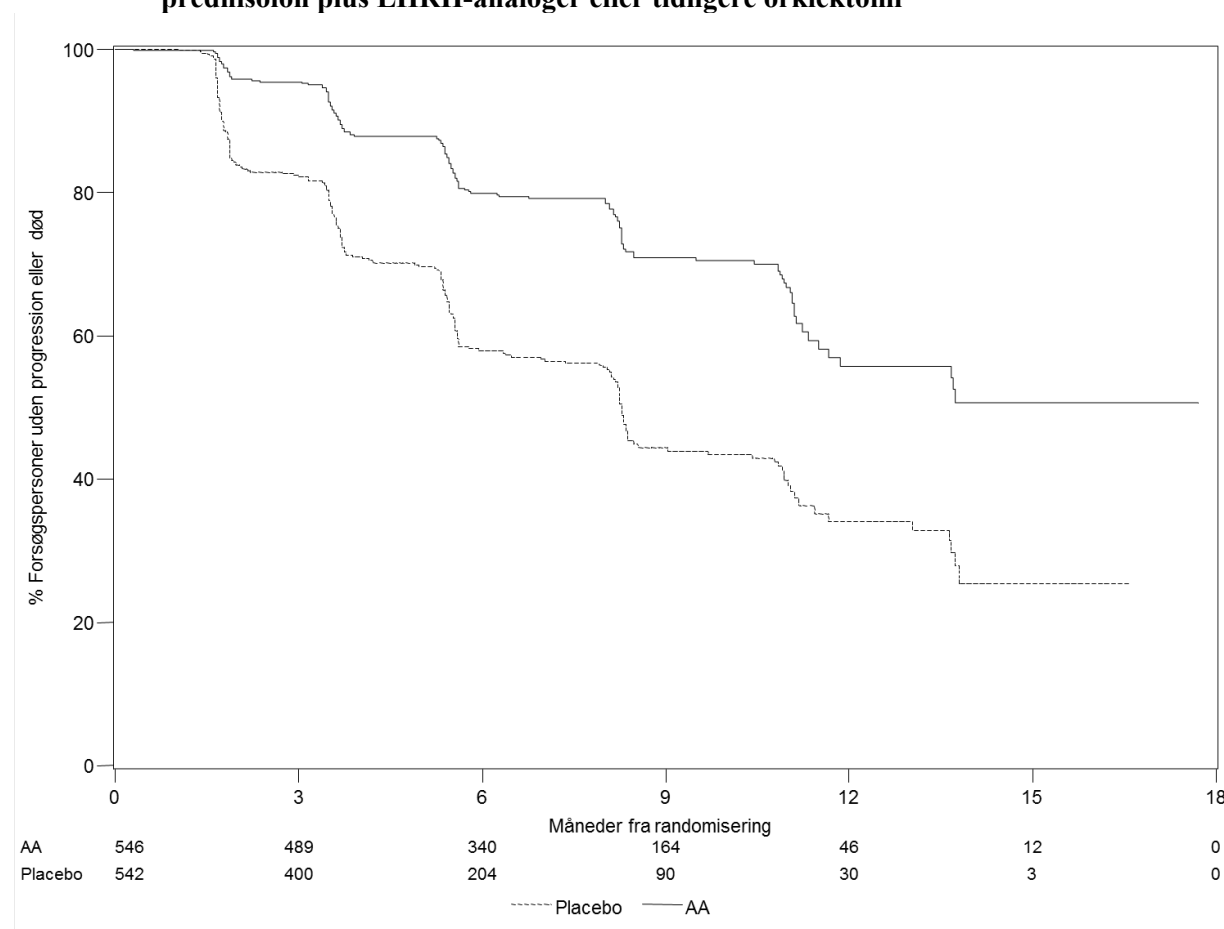
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS)		
Progression eller død	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i måneder (95 % KI)	Ikke nået (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-værdi*	$< 0,0001$	
<i>Hazard ratio</i> ** (95 % KI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= ikke estimeret

* p-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

** *Hazard ratio* < 1 indikere en fordel for ZYTIGA

Figur 3: Kaplan Meier kurver af radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter, der er behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi



AA=ZYTIGA

Data fra forsøgspersoner blev dog fortsat indsamlet til og med datoen for den anden interimanalyse af samlet overlevelse (OS). Investigators radiografiske evaluering af rPFS udført som en opfølgende sensibilitetsanalyse ses i tabel 5 og figur 4.

607 forsøgspersoner havde radiografisk progression eller døde: 271 (50 %) i abirateronacetatgruppen og 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat reducerede risikoen for radiografisk progression eller død med 47 % sammenlignet med placebo (HR=0,530; 95 % KI: [0,451; 0,623]; $p < 0,0001$). Median-rPFS var 16,5 måneder i abirateronacetat-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

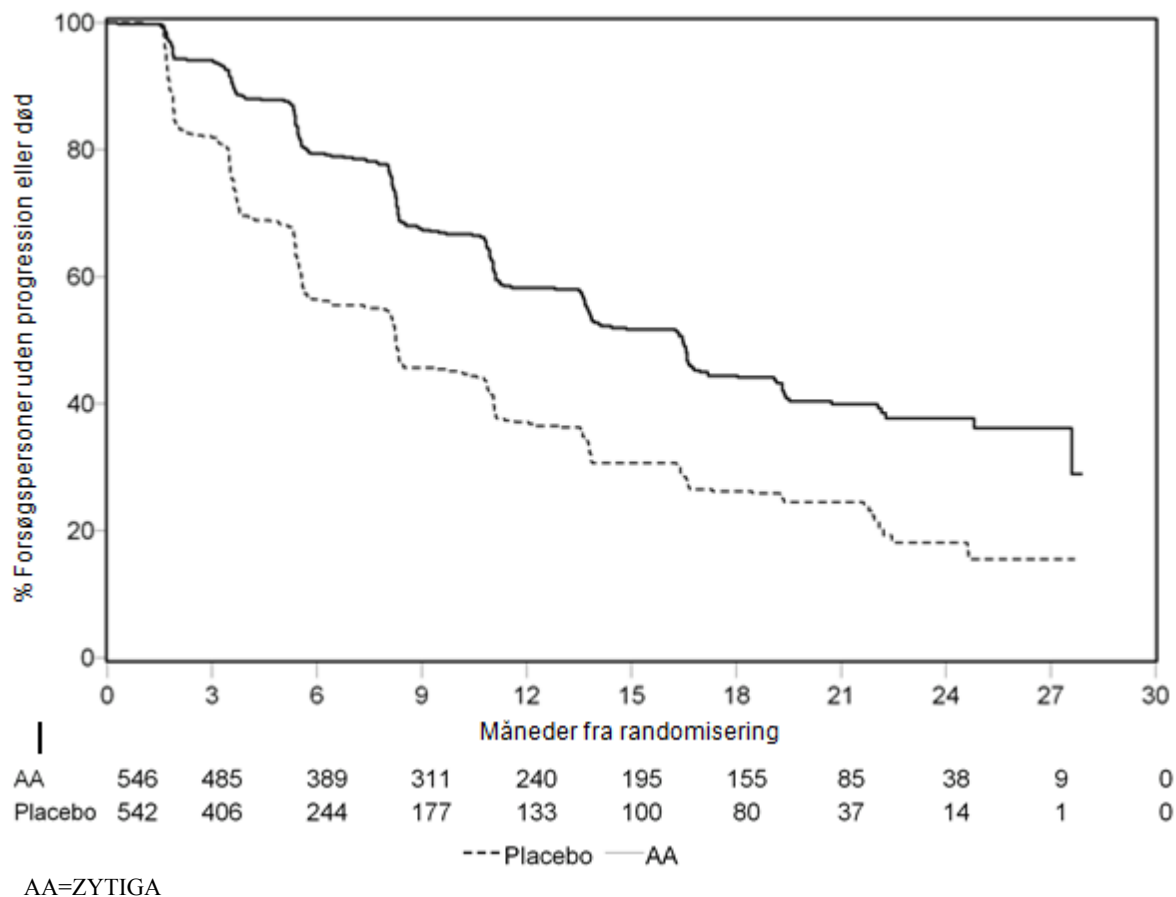
Tabel 5: Studie 302: Radiografisk progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi (ved den anden interimanalyse af OS-investigators vurdering)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS)		
Progression eller død	271 (50 %)	336 (62 %)
Median-rPFS i måneder (95 % KI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-værdi*	$< 0,0001$	
Hazard ratio** (95 % KI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

** Hazard ratio < 1 indikere en fordel for ZYTIGA

Figur 4: Kaplan Meier-kurver af radiografiske progressionsfri overlevelse hos patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi (ved den anden interimanalyse af OS-investigators vurdering)



Der blev udført en planlagt interimanalyse af OS, efter at der var observeret 333 dødsfald. Studiet var ublindat baseret på størrelsesordenen af observeret klinisk nytte, og patienterne i placebogruppen blev tilbudt behandling med ZYTIGA. Samlet overlevelse var længere med ZYTIGA end med placebo med en 25 % reduktion af dødsrisiko (HR = 0,752; 95 % KI: [0,606; 0,934]; p=0,0097), men data for OS var ikke modne, og interimresultaterne opfyldte ikke den på forhånd specificerede stopgrænse for statistisk signifikans (se tabel 6). Overlevelse blev fortsat fulgt efter denne interimanalyse.

Den planlagte endelige analyse af OS blev gennemført, efter at der var observeret 741 dødsfald (median opfølgningstid var 49 måneder). 65 % (354 af 546) af de patienter, der var blevet behandlet med ZYTIGA, sammenlignet med 71 % (387 af 542) af patienterne i placeboarmen, var døde. Der påvistes en statistisk signifikant OS-fordel i den ZYTIGA-behandlede gruppe med en 19,4 % reduktion i risiko for død (HR=0,806; 95 % KI: [0,697; 0,931]; p=0,0033) og en forbedring af median OS på 4,4 måneder (ZYTIGA 34,7 måneder, placebo 30,3 måneder) (se tabel 6 og figur 5). Denne forbedring påvistes, selv om 44 % af patienterne i placeboarmen efterfølgende fik ZYTIGA.

Tabel 6: Studie 302: Samlet overlevelse hos patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi.

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Interim overlevelsesanalyse		
Dødsfald (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Median overlevelse (i måneder) (95 % KI)	Ikke nået (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)

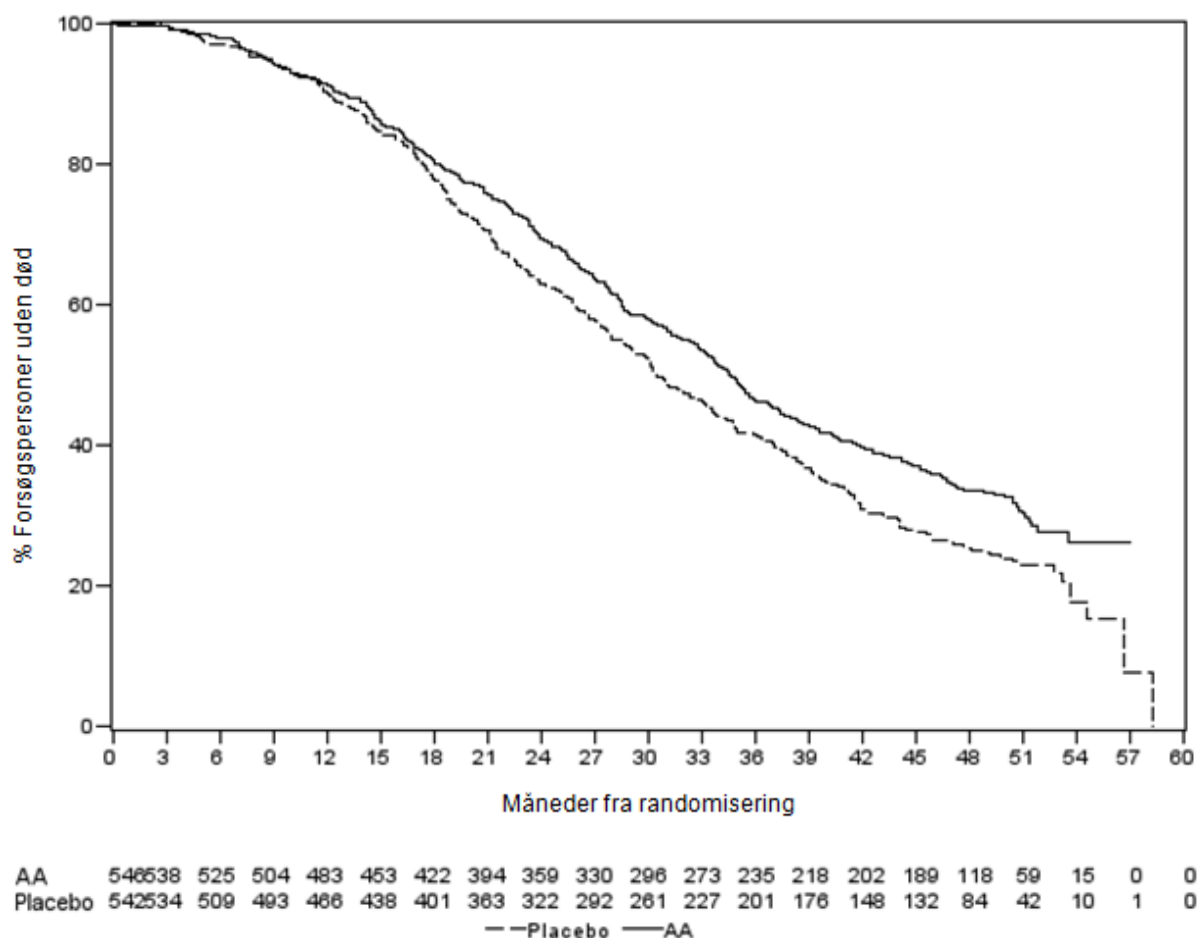
p-værdi*	0,0097	
Hazard ratio** (95 % KI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Endelig overlevelsesanalyse		
Dødsfald (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Median samlet overlevelse (i måneder) (95 % KI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-værdi*	0,0033	
Hazard ratio** (95 % KI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE= Ikke estimeret

* p-værdi er beregnet fra en log-rank test stratificeret ved *baseline*-ECOG-score (0 eller 1)

** Hazard ratio < 1 indikere en fordel for ZYTIGA

Figur 5: Kaplan Meier overlevelseskurver for patienter behandlet med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi, endelig analyse



Ud over de observerede forbedringer i samlet overlevelse og rPFS blev der demonstreret gavn af ZYTIGA vs. placebo i alle sekundære endepunkter på følgende måde:

Tid til PSA-progression baseret på PCWG-kriterier: Mediantiden til PSA-progression var 11,1 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 5,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR=0,488; 95 % KI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Tiden til PSA-progression var omtrent fordoblet med ZYTIGA-behandling (HR=0,488). Andelen af forsøgspersoner med bekræftet PSA-respons var højere i ZYTIGA-gruppen end i placebo-gruppen (62 % vs. 24 %; $p < 0,0001$). Blandt forsøgspersoner med registrerbar bløddelssygdom blev der set signifikant flere tilfælde af fuldstændigt eller delvist tumorrespons med ZYTIGA-behandling.

Tiden indtil anvendelse af opiat mod cancersmerter: Mediantiden indtil brug af opiat mod prostatacancersmerter på tidspunktet for den endelige analyse var 33,4 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 23,4 måneder for patienter, der fik placebo (HR =0,721; 95 % KI [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tiden indtil påbegyndelse af cytotoxisk kemoterapi: Mediantiden indtil påbegyndelse af cytotoxisk kemoterapi var 25,2 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 16,8 måneder for patienter, der fik placebo (HR=0,580; 95 % KI: [0,487; 0,69], $p < 0,0001$).

Tiden indtil forringelse af ECOG-performancescore med ≥ 1 point: Mediantiden indtil forringelse af ECOG-performancescore med ≥ 1 point var 12,3 måneder for patienter, der fik ZYTIGA, og 10,9 måneder for patienter, der fik placebo (HR=0,821); 95 % KI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Følgende studieendepunkter demonstrerede en statistisk signifikant fordel ved ZYTIGA-behandling:

Objektivt respons: Objektivt respons var defineret som den andel af forsøgspersoner med registrerbare sygdomme, der opnåede et fuldstændigt eller delvist respons ifølge RECIST-kriterier (*baseline*-lymfeknudestørrelse skulle være over ≥ 2 cm for at blive anset for en target-læsion). Andelen af forsøgspersoner med registrerbar sygdom ved *baseline*, som havde et objektivt respons, var 36 % i ZYTIGA-gruppen og 16 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Smerter: Behandling med ZYTIGA reducerede risikoen for gennemsnitlig smerteintensitetsprogression med 18 % sammenlignet med placebo ($p=0,0490$). Mediantiden til progression var 26,7 måneder i ZYTIGA-gruppen og 18,4 måneder i placebogruppen.

Tid til forringelse af FACT-P (samlet score): Behandling med ZYTIGA reducerede risikoen for forringelse af FACT-P (samlet score) med 22 % sammenlignet med placebo ($p=0,0028$). Mediantiden til forringelse af FACT-P (samlet score) var 12,7 måneder i ZYTIGA-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

Studie 301 (patienter som tidligere var behandlet med kemoterapi)

Studie 301 omfattede patienter, som tidligere havde fået docetaxel. Det blev ikke krævet, at patienter skulle vise sygdomsprogression på docetaxel, da toksicitet fra denne kemoterapi kan have ført til seponering. Patienter blev fastholdt på studiemedicin, indtil der var PSA-progression (bekræftet 25 % stigning over patientens *baseline*/nadir) sammen med protokoldefineret radiografisk progression og symptomatisk eller klinisk progression. Patienter, der tidligere havde fået ketoconazol for prostatacancer, blev ekskluderet fra dette studie. Det primære effektendepunkt var total overlevelse.

Median alder for de deltagende patienter var 69 år (interval 39-95). Opstillet efter race fordelte patienterne, som fik ZYTIGA, sig med 737 (93,2 %) kaukasiere, 28 (3,5 %) sorte, 11 (1,4 %) asiater og 14 (1,8 %) andre racer. 11 % af de deltagende patienter havde en ECOG-performancescore på 2. 70 % havde radiografisk dokumenteret sygdomsprogression med eller uden PSA-progression. 70 % var tidligere behandlet med cytostatika, 30 % havde fået to sådanne behandlinger. Levermetastaser forekom hos 11 % af de patienter, der fik ZYTIGA.

I en planlagt analyse udført efter observation af 552 dødsfald var 42 % (333 ud af 797) af de patienter, der fik ZYTIGA, sammenlignet med 55 % (219 ud af 398) af de patienter, der fik placebo, afgået ved døden. Der sås en statistisk signifikant forbedring i den mediane samlede overlevelse hos patienter, der blev behandlet med ZYTIGA (se tabel 7).

Tabel 7: Samlet overlevelse hos patienter i behandling med enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog- eller tidligere orkiektomi

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Analyse af primær overlevelse		
Død (%)	333 (42 %)	219 (55 %)

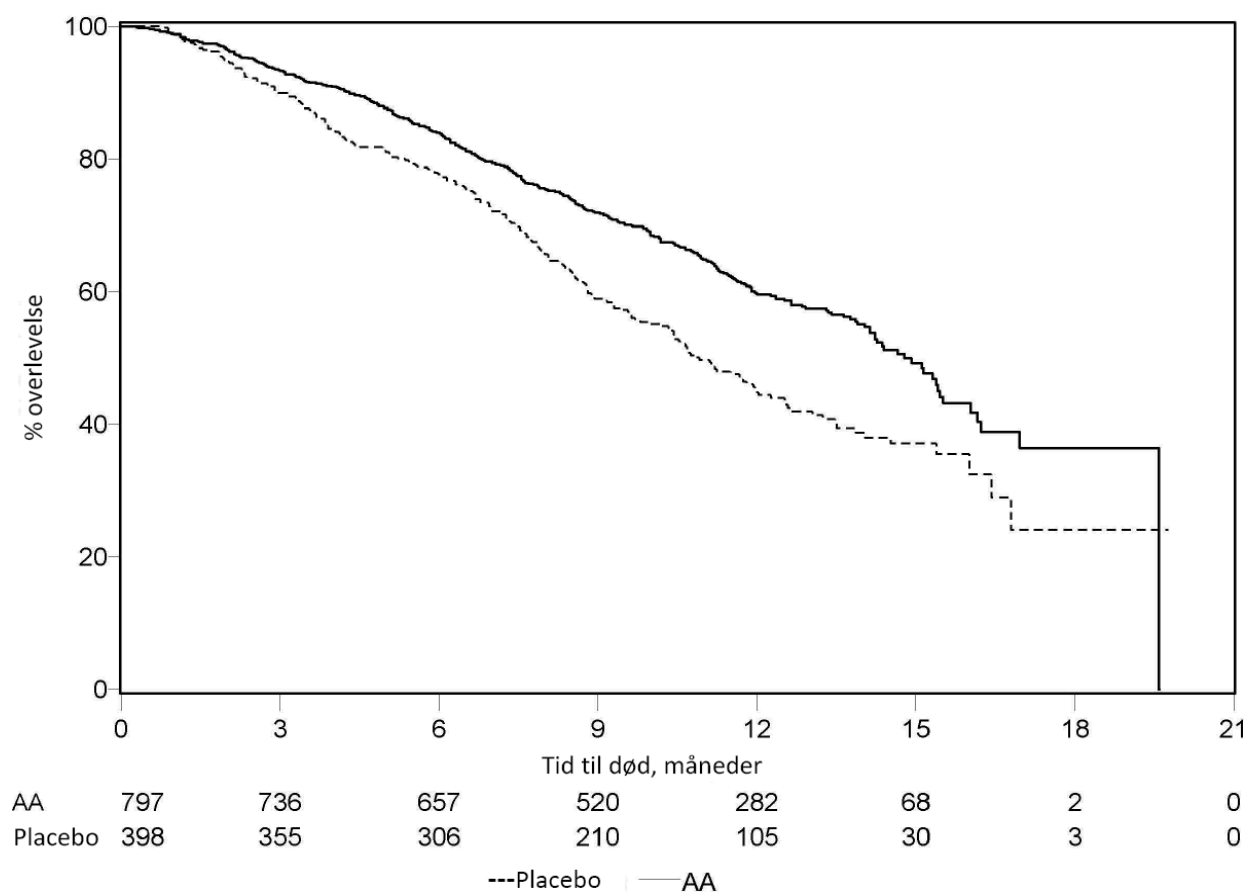
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-værdi ^a	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (95 % KI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Opdateret analyse af overlevelse		
Død (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
<i>Hazard ratio</i> (95 % KI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-værdien er beregnet vha. log-rank-test stratificeret ud fra ECOG-score for funktionsklasse (0-1 vs. 2), smerte-score (ja vs. nej), antal tidligere kemoterapiforløb (1 vs. 2) og type sygdomsprogression (kun PSA vs. radiografi).

^b *Hazard ratio* er beregnet ud fra en stratificeret *proportional hazards model*. En *hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for ZYTIGA

Ved samtlige tidspunkter i evalueringen efter de første få måneders behandling var en højere andel af de patienter, der fik ZYTIGA, fortsat i live sammenlignet med andelen af patienter, der fik placebo (se figur 6).

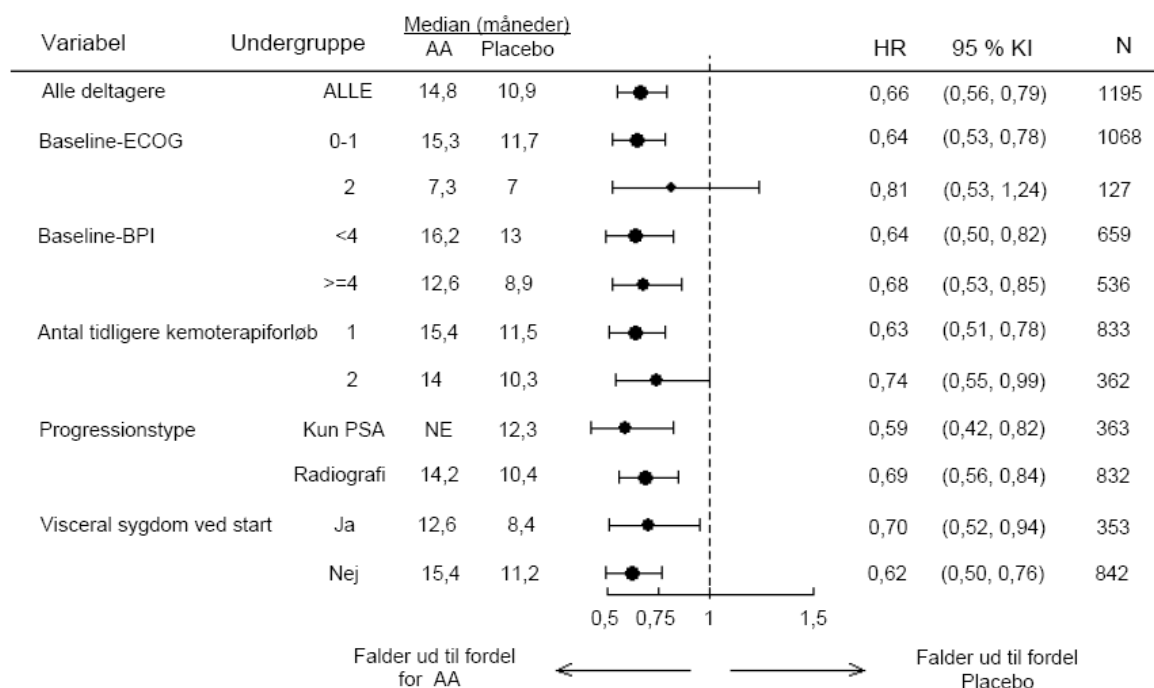
Figur 6: Kaplan Meier-overlevelseskurver for patienter, der fik enten ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analog eller tidligere orkiektomi



AA=ZYTIGA

Analyser af overlevelse i subgrupperne viste, at overlevelse konsekvent faldt ud til fordel for behandling med ZYTIGA (se figur 7).

Figur 7: Samlet overlevelse fordelt på subgrupper: hazard ratio og 95 % konfidensinterval



AA=ZYTIGA. BPI=Brief Pain Inventory. KI=konfidensinterval. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group-funktionsscore. HR=hazard ratio; NE=ikke evaluerbar.

Ud over den observerede forbedring i samlet overlevelse faldt alle sekundære endepunkter i studiet ud til fordel for ZYTIGA og var statistisk signifikante efter justering for multiple testing på følgende måde:

Patienter, der fik ZYTIGA, opnåede en signifikant højere total PSA-responsrate (defineret som reduktion fra *baseline* $\geq 50\%$), sammenlignet med patienter, der fik placebo, 38 % vs. 10 %, $p < 0,0001$.

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

Median radiografisk progressionsfri overlevelse var 5,6 måneder for patienter, der blev behandlet med ZYTIGA, og 3,6 måneder for patienter, der fik placebo (HR=0,673; 95 % KI: [0,585; 0,776]; $p < 0,0001$).

Smertes

Andelen af patienter med smertelindring var statistisk signifikant højere i ZYTIGA-gruppen end i placebo-gruppen (44 % vs. 27 %, $p=0,0002$). En responder i forhold til smertelindring defineredes som en patient, som opnåede mindst 30 % reduktion fra *baseline* i BPI-SF-score for værste smerteintensitet i løbet af de seneste 24 timer uden samtidig øgning i scoren for analgetikaforbrug observeret ved to konsekutive evalueringer med fire ugers mellemrum. Kun patienter med smertescore ved *baseline* ≥ 4 og mindst én smertescore efter *baseline* blev analyseret (N=512) for smertelindring.

En lavere andel af patienter behandlet med ZYTIGA fik smerteprogression sammenlignet med patienter, der fik placebo, efter henholdsvis 6 (22 % vs. 28 %), 12 (30 % vs. 38 %) og 18 måneder (35 % vs. 46 %). Smerteprogression defineredes som en stigning fra *baseline* på $\geq 30\%$ i BPI-SF-score for værste smerteintensitet i løbet af de forudgående 24 timer, uden at der blev observeret et fald i brug af analgetika ved to konsekutive besøg, eller en stigning på $\geq 30\%$ i brug af analgetika observeret ved to konsekutive besøg. Tiden til smerteprogression ved den 25. percentil var 7,4 måneder i ZYTIGA-gruppen versus 4,7 måneder i placebo-gruppen.

Knoglerelaterede hændelser

En mindre andel af patienter i ZYTIGA-gruppen havde knoglerelaterede hændelser sammenlignet med placebo-gruppen efter 6 måneder (18 % vs. 28 %), 12 måneder (30 % vs. 40 %), og 18 måneder (35 % vs. 40 %). Tiden til første knoglerelaterede hændelse ved 25. percentilen i ZYTIGA-gruppen var dobbelt så lang som i kontrolgruppen efter 9,9 måneder *versus* 4,9 måneder. En knoglerelateret hændelse defineredes som en patologisk fraktur, krompression af rygsøjlen, palliativ strålebehandling af knogler eller knoglekirurgi.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ZYTIGA i alle undergrupper af den pædiatriske population med avanceret prostatacancer. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter administration af abirateronacetat blev farmakokinetikken af abirateron og abirateronacetat undersøgt hos raske forsøgspersoner, patienter med metastaserende avanceret prostatacancer og forsøgspersoner uden cancer med nedsat lever- eller nyrefunktion. Abirateronacetat konverteres hurtigt *in vivo* til abirateron, der hæmmer biosyntesen af androgener (se pkt. 5.1).

Absorption

Efter oral administration af abirateronacetat i fastende tilstand er tiden til maksimal plasmakoncentration ca. 2 timer.

Administration af abirateronacetat i forbindelse med et måltid sammenlignet med administration i fastende tilstand resulterede i en stigning på op til en faktor 10 [AUC] og op til en faktor 17 [C_{max}] i gennemsnitlig systemisk eksponering for abirateron, afhængigt af måltidets fedtindhold. I betragtning af den normale variation i måltiders indhold og sammensætning kan indtagelse af ZYTIGA i forbindelse med et måltid potentielt resultere i stærkt variabel eksponering. ZYTIGA må derfor ikke indtages i forbindelse med et måltid, men indtages mindst to timer efter fødeindtagelse, og føde må ikke indtages i mindst én time efter indtagelse af ZYTIGA. Tabletterne skal synkes hele med vand (se pkt. 4.2).

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af ^{14}C -mærket abirateron i humant plasma er 99,8 %. Fordelingsvolumen er ca. 5.630 l, hvilket tyder på, at abirateron fordeles i udstrakt grad til de perifere væv.

Biotransformation

Efter oral administration af ^{14}C -mærket abirateronacetat som kapsler hydrolyseres abirateronacetat til abirateron, som dernæst gennemgår metabolisme inklusiv omdannelse til sulfat, hydroxylering og oxidation primært i leveren. Abiraterons metabolitter tegner sig for hovedparten af radioaktiviteten i blodet (ca. 92 %). Ud af 15 påviselige metabolitter tegner 2 hovedmetabolitter, abirateronsulfat og N-oxid-abirateronsulfat, sig hver for ca. 43 % af den totale radioaktivitet.

Elimination

Abiraterons gennemsnitlige halveringstid er ca. 15 timer baseret på data fra raske forsøgspersoner. Efter oral administration af 1.000 mg ^{14}C -mærket abirateronacetat blev ca. 88 % af den radioaktive dosis genfundet i fæces og ca. 5 % i urinen. Uomdannet abirateronacetat og abirateron udgør de største forekomster i fæces (henholdsvis ca. 55 % og 22 % af den indgivne dosis).

Nedsat leverfunktion

Abirateronacetats farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspersoner med eksisterende let eller moderat nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse A og B) og hos raske kontrolpersoner. Systemisk eksponering for abirateron efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg øgedes med ca. 11 % og 260 % hos forsøgspersoner med eksisterende henholdsvis let og moderat nedsat leverfunktion. Abiraterons gennemsnitlige halveringstid forlænges til ca. 18 timer hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion og til ca. 19 timer hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion.

I et andet forsøg blev abiraterons farmakokinetik undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (n=8) (Child-Pugh-klasse C) og hos 8 raske kontrolforsøgspersoner med normal leverfunktion. AUC for abirateron øgedes med ca. 600 %, og fraktionen af frit lægemiddel øgedes med 80 % hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Hos patienter med let nedsat leverfunktion er dosisjustering ikke nødvendig. Anvendelse af abirateronacetat hos patienter med moderat nedsat leverfunktion bør vurderes nøje, og fordelene skal klart overstige risikoen hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.4). Abirateronacetat bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Hos patienter, som får hepatotoksicitet under behandlingen, kan der opstå behov for at indstille behandlingen og justere dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Abirateronacetats farmakokinetik hos patienter med nyresygdom i terminalstadiet, som var i stabil hæmodialysebehandling, blev sammenlignet med matchende kontrolpersoner med normal nyrefunktion. Systemisk eksponering for abirateron øgedes ikke efter en enkelt oral dosis på 1.000 mg hos forsøgspersoner med nyresygdom i terminalstadiet, som var i dialyse. Administration til patienter med nedsat nyrefunktion inklusiv alvorligt nedsat nyrefunktion kræver ikke dosisreduktion (se pkt. 4.2). Der savnes dog klinisk erfaring hos patienter med prostatacancer og svært nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos disse patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I alle toksicitetsstudier hos dyr var koncentrationen af cirkulerende testosteron signifikant reduceret. Som et resultat heraf blev der observeret reduktion af organvægt og morfologiske og/eller histopatologiske forandringer i forplantningsorganerne samt binyrer, hypofyse og brystkirtler. Alle forandringer viste fuldstændig eller delvis reversibilitet. Forandringerne i forplantningsorganer og androgen-følsomme organer er overensstemmende med abiraterons farmakologiske virkninger. Alle behandlingsrelaterede hormonelle forandringer var reverseret eller i færd med at forsvinde efter en 4-ugers periode uden behandling.

I fertilitetsstudier med både han- og hunrotter reducerede abirateronacetat fertiliteten. Effekten var fuldstændig reversibel 4 til 16 uger efter seponering af abirateronacetat.

I et studie af udviklingstoksicitet hos rotter påvirkede abirateronacetat drægtigheden, herunder fostervægt og overlevelse. Der blev observeret virkninger på de ydre genitalier, selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse studier af fertilitet og udviklingstoksicitet hos rotter blev alle virkninger relateret til abiraterons farmakologiske virkning.

Bortset fra forandringerne i kønsorganer, der opstod i alle toksikologistudier hos dyr, viser de prækliniske data ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og carcinogent potentiale. Abirateronacetat var ikke karcinogent i et 6-måneders studie i transgene (Tg.rasH2) mus. I et 24-måneders karcinogenicitetsstudie hos rotter øgede abirateronacetat incidensen af interstitialcelletumorer i testiklerne. Dette fund anses for at være relateret til abiraterons farmakologiske virkning og specifikt for rotter. Abirateronacetat var ikke karcinogent hos hunrotter.

Det aktive stof, abirateron, udgør en miljörisiko for vandmiljøet, især for fisk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (silicificeret)
Croscarmellosenatrium
Hypromellose 2910 (15 mPa.S)
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloid, vandfri silica
Natriumlaurilsulfat

Filmovertræk

Sort jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Macrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVdC/PE/PVC/aluminium-blister med 14 tabletter i papetui. Hver æske indeholder (56 filmovertrukne tabletter) 4 etuier.

PVdC/PE/PVC/aluminium-blister med 12 tabletter i papetui. Hver æske indeholder (60 filmovertrukne tabletter) 5 etuier.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for vandmiljøet (se pkt. 5.3).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/714/002 - 56 filmovertrukne tabletter (4 etuier à 14)

EU/1/11/714/003 - 60 filmovertrukne tabletter (5 etuier à 12)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05. september 2011

Dato for seneste fornyelse: 26. maj 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON 250 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 250 mg tabletter
abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 250 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og natrium.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag først ZYTIGA, når der er gået mindst 2 timer efter et måltid, og lad være med at spise i mindst 1 time efter, at du har taget ZYTIGA.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kvinder, som er eller kan være gravide, bør ikke håndtere ZYTIGA uden handsker.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/714/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYTIGA 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERENS ETIKET 250 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 250 mg tabletter
abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En tablet indeholder 250 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og natrium.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag først ZYTIGA, når der er gået mindst 2 timer efter et måltid, og lad være med at spise i mindst 1 time efter, at du har taget ZYTIGA.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kvinder, som er eller kan være gravide, bør ikke håndtere ZYTIGA uden handsker.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/714/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 500 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYTIGA 500 mg filmovertrukne tabletter
abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og natrium.
Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tag først ZYTIGA, når der er gået mindst 2 timer efter et måltid, og lad være med at spise i mindst 1 time efter, at du har taget ZYTIGA.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/714/002 (56 filmovertrukne tabletter)
EU/1/11/714/003 (60 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYTIGA 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETUI 500 mg (30 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 500 mg filmovertrukne tabletter
abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udfyld ugedagene

Startdato:

Dag

Læs indlægssedlen inden brug.

Tag først ZYTIGA, når der er gået mindst 2 timer efter et måltid, og lad være med at spise i mindst 1 time efter, at du har taget ZYTIGA.

Tabletterne skal synkes hele med vand.

Tabletterne må ikke knuses.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/714/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ZYTIGA 500 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETUI 500 mg (28 dage)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 500 mg filmovertrukne tabletter
abirateronacetat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Tag først ZYTIGA, når der er gået mindst 2 timer efter et måltid, og lad være med at spise i mindst 1 time efter, at du har taget ZYTIGA.

Tabletterne skal sluges hele med vand.

Tabletterne må ikke knuses.

Mandag

Tirsdag

Onsdag

Torsdag

Fredag

Lørdag

Søndag

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt indhold skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/714/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ZYTIGA 500 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 500 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 500 mg filmovertrukne tabletter
abirateronacetat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ZYTIGA 250 mg tabletter abirateronacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage ZYTIGA
3. Sådan skal du tage ZYTIGA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

ZYTIGA indeholder lægemidlet abirateronacetat. Det anvendes til at behandle voksne mænd med prostatacancer, som har spredt sig til andre dele af kroppen. ZYTIGA hindrer kroppen i at fremstille testosteron og kan derved nedsætte væksten af prostatacancer.

Når ZYTIGA anvendes i sygdommens tidlige fase, hvor den stadig reagerer på hormonbehandling, anvendes det sammen med en behandling, der nedsætter dannelsen af testosteron (androgen deprivationsbehandling).

Mens du er i behandling med dette lægemiddel, vil din læge også ordinere enten prednison eller prednisolon til dig. Derved nedsættes risikoen for, at du får højt blodtryk, for meget væske i kroppen (væskeretention) eller nedsat indhold af mineralet kalium i blodet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage ZYTIGA

Tag ikke ZYTIGA:

- hvis du er allergisk over for abirateronacetat eller et af de øvrige indholdsstoffer i ZYTIGA (angivet i punkt 6).
- hvis du er en kvinde, og især hvis du er gravid. ZYTIGA er udelukkende beregnet til brug hos mandlige patienter.
- hvis du har svære leverskader.
- i kombination med Ra-223 (som anvendes til behandling af prostatacancer).

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af dette gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager ZYTIGA:

- hvis du har leverproblemer

- hvis du har fået at vide, at du har højt blodtryk eller hjertesvigt eller lavt indhold af kalium i blodet (lavt indhold af kalium i blodet kan øge risikoen for problemer med hjerterytmen)
- hvis du har haft andre problemer med hjerte eller blodkar
- hvis du har en uregelmæssig eller hurtig puls
- hvis du er kortåndet
- hvis du har taget hurtigt på i vægt
- hvis du har hævede fødder, ankler eller ben
- hvis du tidligere har taget ketoconazol mod prostatacancer
- om nødvendigheden af at tage dette lægemiddel sammen med prednison eller prednisolon
- om hvordan lægemidlet kan påvirke knoglerne
- hvis du har højt blodsukker.

Fortæl det til lægen, hvis du har fået at vide, at du har sygdomme, der vedrører hjertet eller blodkarrene, herunder problemer med hjerterytmen (arytmi), eller hvis du får lægemidler for sådanne sygdomme.

Fortæl det til lægen, hvis du får gulfarvning af huden eller øjnene, mørk urin eller svær kvalme eller opkastning, eftersom dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer. I sjældne tilfælde kan leveren holde op med at fungere (dette kaldes akut leversvigt), hvilket kan være dødeligt.

Nedsat antal røde blodlegemer, nedsat sexlyst (libido) samt muskelsvaghed og/eller muskelsmerter kan forekomme.

ZYTIGA må ikke gives i kombination med Ra-223 på grund af en mulig forøgelse af risikoen for knoglebrud eller dødsfald.

Hvis du planlægger at tage Ra-223 efter behandling med ZYTIGA og prednison/prednisolon, skal du vente 5 dage, før du starter behandling med Ra-223.

Spørg lægen eller på apoteket, før du tager dette lægemiddel, hvis du er usikker på, om noget af dette gælder for dig.

Blodprøvekontrol

ZYTIGA kan påvirke leveren, uden at du får symptomer. Når du tager dette lægemiddel, skal du have taget jævnlige blodprøver hos lægen for at få kontrolleret, om medicinen påvirker din lever.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til børn og unge. Hvis et barn eller en ung person ved et uheld kommer til at tage ZYTIGA, skal I straks tage på hospitalet og medbringe indlægssedlen, så I kan vise den til lægen på skadestuen.

Brug af anden medicin sammen med ZYTIGA

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er vigtigt, fordi ZYTIGA kan forstærke virkningen af en række lægemidler, herunder blandt andet hjertemedicin, beroligende midler, naturlægemidler (f.eks. perikon) og anden medicin. Din læge vil måske ændre dosis af disse lægemidler. Desuden kan nogle lægemidler forstærke eller nedsætte virkningen af ZYTIGA. Det kan medføre bivirkninger eller resultere i, at ZYTIGA ikke virker så godt, som det skal.

Androgen deprivationsbehandling kan øge risikoen for problemer med hjerterytmen. Fortæl det til lægen, hvis du får medicin, som

- bruges til at behandle problemer med hjerterytmen (f.eks. kinidin, procainamid, amiodaron og sotalol).

- vides at øge risikoen for problemer med hjerterytmen [f.eks. methadon (som anvendes til smertelindring samt i forbindelse med afvænnning ved stofmisbrug), moxifloxacin (et antibiotikum), antipsykotika (som anvendes til alvorlige psykiske lidelser)].

Fortæl det til din læge, hvis du tager nogen af de ovenstående lægemidler.

Brug af ZYTIGA sammen med mad

- Dette lægemiddel må ikke tages sammen med mad (se "Sådan skal du tage medicinen" under punkt 3).
- Indtagelse af ZYTIGA sammen med mad kan give bivirkninger.

Graviditet og amning

ZYTIGA er ikke beregnet til kvinder.

- **Dette lægemiddel kan skade fostret, hvis det tages af kvinder, som er gravide.**
- **Kvinder, som er gravide, eller kvinder, som måske kan være gravide, skal anvende handsker, hvis det er nødvendigt, at de rører ved eller håndterer ZYTIGA.**
- **Brug kondom og en anden sikker præventionsmetode hvis du dyrker sex med en kvinde, som kan blive gravid.**
- **Brug kondom for at beskytte fostret, hvis du har sex med en gravid kvinde.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes i trafikken.

ZYTIGA indeholder lactose og natrium

- ZYTIGA indeholder lactose (sukkerart). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
- Dette lægemiddel indeholder også ca. 27 mg natrium i den daglige dosis på fire tabletter. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan skal du tage ZYTIGA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget

Den anbefalede dosis er 1.000 mg (fire tabletter) en gang dagligt.

Sådan skal du tage medicinen

- Dette lægemiddel skal indtages gennem munden.
- **ZYTIGA må ikke tages sammen med mad.**
- **Tag først ZYTIGA, når der er gået mindst 2 timer efter et måltid, og lad være med at spise i mindst 1 time efter, at du har taget ZYTIGA (se "Brug af ZYTIGA sammen med mad" under punkt 2).**
- Synk tabletterne hele med vand.
- Tabletterne må ikke deles.
- ZYTIGA skal tages sammen med lægemidlet prednison eller prednisolon. Tag prednison eller prednisolon nøjagtigt efter lægens anvisning.
- Du skal tage prednison eller prednisolon dagligt, mens du tager ZYTIGA.
- Den mængde prednison eller prednisolon, som du får, skal måske ændres hvis der opstår en akut medicinsk tilstand. Din læge vil give dig besked, hvis du skal ændre din dosis af prednison eller prednisolon. Du må ikke holde op med at tage prednison eller prednisolon, med mindre lægen anbefaler det.

Lægen kan også foreskrive anden medicin under din behandling med ZYTIGA og prednison eller prednisolon.

Hvis du har taget for mange ZYTIGA

Kontakt straks lægen eller skadestuen, hvis du har taget for mange tabletter.

Hvis du har glemt at tage ZYTIGA

- Hvis du glemmer at tage ZYTIGA, prednison eller prednisolon, skal du tage den sædvanlige dosis næste dag.
- Kontakt straks lægen, hvis du har glemt at tage ZYTIGA, prednison eller prednisolon i mere end en dag.

Hvis du holder op med at tage ZYTIGA

Hold ikke op med at tage ZYTIGA, prednison eller prednisolon, medmindre lægen anbefaler det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at tage ZYTIGA, og kontakt straks en læge, hvis du bemærker følgende:

- Muskelsvaghed, muskeltrækninger eller hjertebanken (palpitationer). Dette kan være tegn på, at blodets indhold af kalium er lavt.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10 behandlede):

Væske i ben eller fødder, lavt indhold af kalium i blodet, forhøjede leverfunktionsprøver, højt blodtryk, urinvejsinfektion, diaré.

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 behandlede):

Højt indhold af fedt i blodet, smerter i brystet, uregelmæssig puls (atrieflimren), hjertesvigt, hurtig puls, alvorlige infektioner, som kaldes blodforgiftning (sepsis), knoglebrud, mavebesvær, blod i urinen, udslæt.

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 patienter):

Binyrebarksvigt (relateret til problemer med væske- og saltbalancen), unormal hjerterytme (arytmi), muskelsvaghed og/eller muskelsmerter.

Sjældne (kan berøre op til 1 ud af 1.000 patienter):

Lungeirritation (også kaldet allergisk alveolitis).

Ophør af leverens funktion (også kaldet akut leversvigt).

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

Hjerteanfald, ændringer i elektrokardiogram (QT-forlængelse i EKG).

Knogletab kan forekomme hos mænd, der behandles for prostatacancer. ZYTIGA i kombination med prednison eller prednisolon kan øge knogletabet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på etiketten på beholderen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ZYTIGA indeholder:

- Aktivt stof: abirateronacetat. En tablett indeholder 250 mg abirateronacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, povidon (K29/K32), kolloid vandfri silica, natriumlaurilsulfat; (se ”ZYTIGA indeholder lactose og natrium” under punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

- ZYTIGA tabletter er hvide til offwhite, ovale tabletter (15,9 mm lange x 9,5 mm brede) med “AA250” skrevet på den ene side.
- Tabletterne udleveres i en plastbeholder med børnesikret lukke. Hver beholder indeholder 120 tabletter. Hver æske indeholder 1 beholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel. +420 227 012 227

Magyarország

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

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
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 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.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park - Edifício 9
2740-262 Porto Salvo
Portugal
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București. ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 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

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

Latvija

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

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
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ZYTIGA 500 mg filmovertrukne tabletter abirateronacetat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage ZYTIGA
3. Sådan skal du tage ZYTIGA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

ZYTIGA indeholder lægemidlet abirateronacetat. Det anvendes til at behandle voksne mænd med prostatacancer, som har spredt sig til andre dele af kroppen. ZYTIGA hindrer kroppen i at fremstille testosteron og kan derved nedsætte væksten af prostatacancer.

Når ZYTIGA anvendes i sygdommens tidlige fase, hvor den stadig reagerer på hormonbehandling, anvendes det sammen med en behandling, der nedsætter dannelsen af testosteron (androgen deprivationsbehandling).

Mens du er i behandling med dette lægemiddel, vil din læge også ordinere enten prednison eller prednisolon til dig. Derved nedsættes risikoen for, at du får højt blodtryk, for meget væske i kroppen (væskeretention) eller nedsat indhold af mineralet kalium i blodet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage ZYTIGA

Tag ikke ZYTIGA:

- hvis du er allergisk over for abirateronacetat eller et af de øvrige indholdsstoffer i ZYTIGA (angivet i punkt 6).
- hvis du er en kvinde, og især hvis du er gravid. ZYTIGA er udelukkende beregnet til brug hos mandlige patienter.
- hvis du har svære leverskader.
- i kombination med Ra-223 (som anvendes til behandling af prostatacancer).

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af dette gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så spørg din læge eller apotekspersonalet, inden du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager ZYTIGA:

- hvis du har leverproblemer

- hvis du har fået at vide, at du har højt blodtryk eller hjertesvigt eller lavt indhold af kalium i blodet (lavt indhold af kalium i blodet kan øge risikoen for problemer med hjerterytmen)
- hvis du har haft andre problemer med hjerte eller blodkar
- hvis du har en uregelmæssig eller hurtig puls
- hvis du er kortåndet
- hvis du har taget hurtigt på i vægt
- hvis du har hævede fødder, ankler eller ben
- hvis du tidligere har taget ketoconazol mod prostatacancer
- om nødvendigheden af at tage dette lægemiddel sammen med prednison eller prednisolon
- om hvordan lægemidlet kan påvirke knoglerne
- hvis du har højt blodsukker.

Fortæl det til lægen, hvis du har fået at vide, at du har sygdomme, der vedrører hjertet eller blodkarrene, herunder problemer med hjerterytmen (arytmi), eller hvis du får lægemidler for sådanne sygdomme.

Fortæl det til lægen, hvis du får gulfarvning af huden eller øjnene, mørk urin eller svær kvalme eller opkastning, eftersom dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer. I sjældne tilfælde kan leveren holde op med at fungere (dette kaldes akut leversvigt), hvilket kan være dødeligt.

Nedsat antal røde blodlegemer, nedsat sexlyst (libido) samt muskelsvaghed og/eller muskelsmerter kan forekomme.

ZYTIGA må ikke gives i kombination med Ra-223 på grund af en mulig forøgelse af risikoen for knoglebrud eller dødsfald.

Hvis du planlægger at tage Ra-223 efter behandling med ZYTIGA og prednison/prednisolon, skal du vente 5 dage, før du starter behandling med Ra-223.

Spørg lægen eller på apoteket, før du tager dette lægemiddel, hvis du er usikker på, om noget af dette gælder for dig.

Blodprøvekontrol

ZYTIGA kan påvirke leveren, uden at du får symptomer. Når du tager dette lægemiddel, skal du have taget jævnlige blodprøver hos lægen for at få kontrolleret, om medicinen påvirker din lever.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til børn og unge. Hvis et barn eller en ung person ved et uheld kommer til at tage ZYTIGA, skal I straks tage på hospitalet og medbringe indlægssedlen, så I kan vise den til lægen på skadestuen.

Brug af anden medicin sammen med ZYTIGA

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er vigtigt, fordi ZYTIGA kan forstærke virkningen af en række lægemidler, herunder blandt andet hjertemedicin, beroligende midler, naturlægemidler (f.eks. perikon) og anden medicin. Din læge vil måske ændre dosis af disse lægemidler. Desuden kan nogle lægemidler forstærke eller nedsætte virkningen af ZYTIGA. Det kan medføre bivirkninger eller resultere i, at ZYTIGA ikke virker så godt, som det skal.

Androgen deprivationsbehandling kan øge risikoen for problemer med hjerterytmen. Fortæl det til lægen, hvis du får medicin, som

- bruges til at behandle problemer med hjerterytmen (f.eks. kinidin, procainamid, amiodaron og sotalol).

- vides at øge risikoen for problemer med hjerterytmen [f.eks. methadon (som anvendes til smertelindring samt i forbindelse med afvænnning ved stofmisbrug), moxifloxacin (et antibiotikum), antipsykotika (som anvendes til alvorlige psykiske lidelser)].

Fortæl det til din læge, hvis du tager nogen af de ovenstående lægemidler.

Brug af ZYTIGA sammen med mad

- Dette lægemiddel må ikke tages sammen med mad (se "Sådan skal du tage medicinen" under punkt 3).
- Indtagelse af ZYTIGA sammen med mad kan give bivirkninger.

Graviditet og amning

ZYTIGA er ikke beregnet til kvinder.

- **Dette lægemiddel kan skade fostret, hvis det tages af kvinder, som er gravide.**
- **Brug kondom og en anden sikker præventionsmetode hvis du dyrker sex med en kvinde, som kan blive gravid.**
- **Brug kondom for at beskytte fostret, hvis du har sex med en gravid kvinde.**

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes i trafikken.

ZYTIGA indeholder lactose og natrium

- ZYTIGA indeholder lactose (sukkerart). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
- Dette lægemiddel indeholder også ca. 27 mg natrium i den daglige dosis på to tabletter. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan skal du tage ZYTIGA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget

Den anbefalede dosis er 1.000 mg (to tabletter) en gang dagligt.

Sådan skal du tage medicinen

- Dette lægemiddel skal indtages gennem munden.
- **ZYTIGA må ikke tages sammen med mad.**
- **Tag først ZYTIGA, når der er gået mindst 2 timer efter et måltid, og lad være med at spise i mindst 1 time efter, at du har taget ZYTIGA (se "Brug af ZYTIGA sammen med mad" under punkt 2).**
- Synk tabletterne hele med vand.
- Tabletterne må ikke deles.
- ZYTIGA skal tages sammen med lægemidlet prednison eller prednisolon. Tag prednison eller prednisolon nøjagtigt efter lægens anvisning.
- Du skal tage prednison eller prednisolon dagligt, mens du tager ZYTIGA.
- Den mængde prednison eller prednisolon, som du får, skal måske ændres hvis der opstår en akut medicinsk tilstand. Din læge vil give dig besked, hvis du skal ændre din dosis af prednison eller prednisolon. Du må ikke holde op med at tage prednison eller prednisolon, med mindre lægen anbefaler det.

Lægen kan også foreskrive anden medicin under din behandling med ZYTIGA og prednison eller prednisolon.

Hvis du har taget for mange ZYTIGA

Kontakt straks lægen eller skadestuen, hvis du har taget for mange tabletter.

Hvis du har glemt at tage ZYTIGA

- Hvis du glemmer at tage ZYTIGA, prednison eller prednisolon, skal du tage den sædvanlige dosis næste dag.
- Kontakt straks lægen, hvis du har glemt at tage ZYTIGA, prednison eller prednisolon i mere end en dag.

Hvis du holder op med at tage ZYTIGA

Hold ikke op med at tage ZYTIGA, prednison eller prednisolon, medmindre lægen anbefaler det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at tage ZYTIGA, og kontakt straks en læge, hvis du bemærker følgende:

- Muskelsvaghed, muskeltrækninger eller hjertebanken (palpitationer). Dette kan være tegn på, at blodets indhold af kalium er lavt.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10 behandlede):

Væske i ben eller fødder, lavt indhold af kalium i blodet, forhøjede leverfunktionsprøver, højt blodtryk, urinvejsinfektion, diaré.

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 behandlede):

Højt indhold af fedt i blodet, smerter i brystet, uregelmæssig puls (atrieflimren), hjertesvigt, hurtig puls, alvorlige infektioner, som kaldes blodforgiftning (sepsis), knoglebrud, mavebesvær, blod i urinen, udslæt.

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 patienter):

Binyrebarksvigt (relateret til problemer med væske- og saltbalancen), unormal hjerterytme (arytmi), muskelsvaghed og/eller muskelsmerter.

Sjældne (kan berøre op til 1 ud af 1.000 patienter):

Lungeirritation (også kaldet allergisk alveolitis).

Ophør af leverens funktion (også kaldet akut leversvigt).

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

Hjerteanfald, ændringer i elektrokardiogram (QT-forlængelse i EKG).

Knogletab kan forekomme hos mænd, der behandles for prostatacancer. ZYTIGA i kombination med prednison eller prednisolon kan øge knogletabet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, papetuiet og blisterpakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ZYTIGA indeholder:

- Aktivt stof: abirateronacetat. En filmovertrukken tablet indeholder 500 mg abirateronacetat.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose (silicificeret), croscarmellose natrium, hypromellose 2910 (15 mPa.S), lactosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, natriumlaurilsulfat; (se ”ZYTIGA indeholder lactose og natrium” under punkt 2).
Filmovertrækket indeholder sort jeroxid (E172), rød jernoxid (E172), macrogol 3350, polyvinylalkohol, talcum og titandioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

- ZYTIGA tabletter er lilla, ovale, filmovertrukne tabletter (20 mm lange og 10 mm brede) med “AA” skrevet på den ene side og “500” skrevet på den anden side.
Hver æske til 28 dage indeholder 56 filmovertrukne tabletter i 4 papetuier med 14 filmovertrukne tabletter i hver.
Hver æske til 30 dage indeholder 60 filmovertrukne tabletter i 5 papetuier med 12 filmovertrukne tabletter i hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Konstitucijos pr. 21C
LT-08130 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice
Tel. +420 227 012 227

Magyarország

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

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
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 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.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
IRL – Co. Cork P43 FA46
Tel: +353 1 800 709 122

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS BREDA
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park - Edifício 9
2740-262 Porto Salvo
Portugal
Tel: +351 214 368 600

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 00

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 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

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

Latvija

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

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
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for abirateron er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på en kumulativ gennemgang af data i forbindelse med latenstiden for tilfældene af rhabdomyolyse/myopati forekom næsten halvdelen af disse tilfælde mellem 1 og 6 måneder efter indledning af behandling med abirateronacetat (AA). Baseret på denne observerede tendens bør produktinformationen (pkt. 4.4 i produktresuméet) opdateres for at afspejle, at rhabdomyolyse/myopati kan forekomme mellem 1 og 6 måneder efter indledning af behandling med AA.

Desuden bør pkt. 4.3 og 4.4 i produktresuméet ændres for at afspejle kontraindikationen for brug af Xofigo (Radium-223) i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon og den øgede risiko for frakturer og dødelighed hos patienter behandlet med Radium-223 i kombination med abirateron.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for abirateron er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder abirateron, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.