

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYTIGA 250 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mg abirateroonatsetaati (*abirateroni acetas*), mis vastab 223 mg abirateroonile.

Taedaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 198,65 mg laktoosmonohüdraati ja 6,8 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valged kuni valkjad ovaalsed tabletid (pikkus 15,9 mm ja laius 9,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk AA250.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZYTIGA on näidustatud koos prednisooni või prednisolooniga:

- esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kes on peale ebaõnnestunud androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või väheste sümptomitega, ning kellel kemoteraapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on dotsetakseelil põhineva kemoteraapia ajal või järgselt progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit võib määrata vastava ettevalmistusega tervishoiutöötaja.

Annustamine

Soovitatav annus on 1000 mg (neli 250 mg tabletti) ühekordse ööpäevase annusena, mida ei tohi võtta koos toiduga (vt allpool lõik „Manustamisviis“). Tablettide võtmine koos toiduga suurendab abiraterooni süsteemset saadavust (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Prednisooni või prednisolooni annustamine

Metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi (*metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) raviks kasutatakse ZYTIGA't koos 5 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (*metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) raviks kasutatakse ZYTIGA't koos 10 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kirurgiliselt kastreerimata patsientidel tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) analoogiga.

Jälgimissoovitused

Seerumi transaminaase tuleb kontrollida enne ravi alustamist ZYTIGA'ga, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Igakuiselt tuleb jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust ja vedelikupeetust. Kuid patsiente, kellel on suurem risk südame paispuudulikkuse tekkeks, tuleb jälgida ravi esimese kolme kuu jooksul iga 2 nädala tagant ja seejärel iga kuu (vt lõik 4.4).

Olemasoleva hüpokaleemiaga patsientidel või neil patsientidel, kellel tekib hüpokaleemia ravi ajal ZYTIGA'ga, tuleb kaaluda patsientide kaaliumisisalduse hoidmist väärtusel $\geq 4,0$ mM.

Patsientidel, kellel tekib ≥ 3 . astme toksilisus, sealhulgas hüpertensioon, hüpokaleemia, tursed ja muu mittemineralokortikoidne toksilisus, tuleb ravi peatada ja alustada sobiva raviga. Ravi ZYTIGA'ga ei tohi uuesti alustada enne, kui toksilisuse sümptomid on vähenenud 1. astmeni või algtasemeni.

Kui ZYTIGA, prednisooni või prednisolooni ööpäevane annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmisel päeval tavapärase ööpäevase annusega.

Hepatotoksilisus

Patsientidel, kellel ravi ajal ilmneb hepatotoksilisus [alaniini aminotransferaasi (ALAT) tõus või aspartaataminotransferaasi (ASAT) tõus rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal, ULN*)], tuleb ravi kohe katkestada (vt lõik 4.4). Pärast maksafunktsiooni testide tulemuste normaliseerumist võib ravi uuesti alustada vähendatud annusega 500 mg (kaks tabletti) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle ravi uuesti alustati, tuleb seerumi transaminaaside aktiivsust määrata vähemalt iga kahe nädala järel esimese kolme kuu jooksul ning seejärel kord kuus. Kui hepatotoksilisus ilmneb vähendatud 500 mg annuse kasutamisel uuesti, tuleb ravi lõpetada.

Kui patsientidel tekib mingil hetkel ravi ajal raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT aktiivsuse tõus rohkem kui 20 korda üle ULN), tuleb ravi ZYTIGA'ga lõpetada ja patsiente ei tohi selle preparaadiga enam ravida.

Maksakahjustus

Kerge olemasoleva maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) ei ole annust vaja kohandada.

On näidatud, et mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' klass B) suurendab pärast abirateroonatsetaadi ühekordse 1000 mg suukaudse annuse manustamist süsteemset saadavust ligikaudu neli korda (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi mitmekordsete annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass B või C). Annust ei ole võimalik hinnanguliselt kohandada. ZYTIGA kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravist saadav kasulikkus selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ZYTIGA't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Puudub ZYTIGA asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

ZYTIGA't manustatakse suu kaudu.

Tabletid peab võtma ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. ZYTIGA't peab võtma vähemalt kaks tundi pärast söömist ja süüa ei tohi vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist. ZYTIGA tabletid peab alla neelama tervelt koos veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Naised, kes on või võivad olla rasedad (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustus [Child-Pugh' klass C (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- ZYTIGA ja prednisooni või prednisolooni ja Ra-223 kombinatsioon on vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mineralokortikoidide liiast tingitud hüpertensioon, hüpokaleemia, vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

ZYTIGA võib põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust (vt lõik 4.8) CYP17 inhibeerimisest tuleneva mineralokortikoidide sisalduse suurenemise tõttu (vt lõik 5.1).

Kortikosteroidi samaaegne manustamine pärsib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) mõju, mille tulemuseks on nende kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme vähenemine. Ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravis, kelle foonhaigusi võivad raskendada vererõhu tõus, hüpokaleemia (st südameglükosiide saavad patsiendid) või vedelikupeetus (st südamepuudulikkusega, raske või ebastabiilse stenokardiaga, äsja müokardiinfarkti või ventrikulaarset arütmiaid põdenud ning raske neerupuudulikkusega patsiendid).

ZYTIGA't tuleb kardiovaskulaarse haiguse anamneesiga patsientidel kasutada ettevaatlikult. ZYTIGA'ga läbi viidud III faasi uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli ravile allumatu hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või New Yorgi südameassotsiatsiooni (NYHA) III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtus < 50%. Uuringutest 3011 ja 302 jäeti välja atriaalse fibrillatsiooni või muud ravi vajava südame arütmia patsiendid. Ravimi ohutus patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusmaht (LVEF) on < 50% või kellel on NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni järgi III või IV astme südamepuudulikkus (uuringus 301) või NYHA II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringutes 3011 ja 302), ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Enne südame paispuudulikkuse suure riskiga (nt südamepuudulikkus anamneesis, ravile allumatu hüpertensioon või südameprobleemid, nagu isheemiline südamehaigus) patsientide ravi tuleb kaaluda võimalust läbi viia südamefunktsiooni hindamine (nt ehokardiogramm). Enne ravi ZYTIGA'ga tuleb korrigeerida südamepuudulikkus ja optimeerida südamefunktsioon. Korrigeerida ja kontrollida tuleb hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. Ravi ajal tuleb ravi esimese kolme kuu jooksul iga kahe nädala tagant ja hiljem kord kuus, jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust, vedelikupeetust (kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed), samuti ka teisi südame paispuudulikkuse nähte ja sümptomeid. Kõrvalekalded tuleb korrigeerida. Patsientidel, kellel ZYTIGA raviga seoses esineb hüpokaleemiat, on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Südamefunktsiooni tuleb kontrollida nagu kliiniliselt vajalik, määrata asjakohane ravi ja kliiniliselt olulise südamefunktsiooni halvenemise korral kaaluda selle ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus ja maksakahjustus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärset tõusu, mis viis ravimi annuse muutmiseni või selle kasutamise lõpetamiseni (vt lõik 4.8). Seerumi transaminaaside aktiivsust tuleb määrata enne ravi alustamist, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Kui kliinilised sümptomid või nähud viitavad hepatotoksilisuse tekkimisele, tuleb kohe määrata seerumi transaminaaside aktiivsus. Kui mingil hetkel tõuseb ALAT või ASAT üle 5-kordse ULN, tuleb ravi kohe katkestada ja maksafunktsiooni hoolikalt jälgida. Ravimi kasutamist võib uuesti alustada ainult pärast patsiendi maksafunktsiooni näitajate normaliseerumist ja vähendatud annusega (vt lõik 4.2).

Kui patsientidel tekib mingil hetkel ravi ajal raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT tõus üle 20-kordse ULN), tuleb ravi lõpetada ja patsiente ei tohi selle ravimiga enam ravida.

Kliinilistest uuringutest jäeti välja aktiivse või sümptomaatilise viirushepatiidiga patsiendid; seega puuduvad andmed, mis toetaksid ZYTIGA kasutamist sellistel patsientidel.

Puuduvad kliinilised andmed abirateroonatsetaadi mitme annuse manustamise ohutuse ja efektiivsuse kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klassid B või C). ZYTIGA kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravist saadav kasu selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ZYTIGA't kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Turuletulekujärgselt on harva teatatud ägedast maksapuudulikkusest ja fulminantsest hepatiidist, mis mõnel korral on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

Kortikosteroidide kasutamise lõpetamine ja tegelemine stressisituatsioonidega

Kui patsient lõpetab prednisooni või prednisolooni kasutamise, tuleb olla ettevaatlik. Patsienti soovitatakse jälgida neerupeatiliste koore puudulikkuse suhtes. Kui pärast kortikosteroidide kasutamise lõpetamist jätkatakse preparaadi ZYTIGA kasutamist, tuleb patsiente jälgida mineralokortikoidide liiast tingitud sümptomite suhtes (vt teave ülalpool).

Patsientidele, kes kasutavad prednisooni või prednisolooni, kuid puutuvad kokku tavatu stressiga, võivad enne stressisituatsiooni, selle ajal ja pärast seda olla näidustatud suuremad kortikosteroidide annused.

Luutihedus

Metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga meestel võib väheneda luutihedus. ZYTIGA kasutamine koos glükokortikoididega võib seda toimet tugevdada.

Eelnev ketokonasooli kasutamine

Ravivastus võib olla nõrgem patsientidel, kelle eesnäärmevähki on eelnevalt ravitud ketokonasooliga.

Hüperglükeemia

Glükokortikoidide kasutamine võib suurendada hüperglükeemiat, mistõttu suhkurtõvega patsientidel tuleb sageli mõõta veresuhkrut.

Hüpoglükeemia

ZYTIGA pluss prednisooni/prednisolooni manustamisel olemasoleva diabeediga patsientidele, kes said pioglitasoni või repagliniidi on teatatud hüpoglükeemia juhtudest (vt lõik 4.5); seetõttu tuleb diabeediga patsientidel jälgida veresuhkru taset.

Kasutamine koos kemoteeraapiaga

ZYTIGA ohutus ja efektiivsus samaaegsel kasutamisel koos tsütotoksilise kemoteeraapiaga ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Talumatus abiainetes suhtes

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim sisaldab 27,2 mg (1,18 mmol) naatriumi neljast tablettist koosnevas annuses, mis on võrdne 1,36%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Võimalikud riskid

Metastaatilise eesnäärmevähiga meestel (sh ZYTIGA'ga ravi saavatel) võivad tekkida aneemia ja seksuaalfunktsiooni häired.

Toime skeletilihastele

On esinenud juhtumeid, kus ZYTIGA'ga ravimisel on tekkinud müopaatia ja rabdomüolüüs. Enamik nendest juhtudest tekkis esimesel 6 ravikuul ja möödus ravi lõpetamisel ZYTIGA'ga. Patsientide

puhul, kellel samal ajal kasutatakse ravimpreparaate, mis on seotud müopaatia või rabdomüolüüsiga, tuleb olla ettevaatlik.

Koostoimed teiste ravimitega

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist, v.a juhul, kui puudub terapeutiline alternatiiv, sest esineb risk abiraterooni ekspositsiooni vähenemiseks (vt lõik 4.5).

Abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni ning Ra-223 kombinatsioon

Ravi abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni ning Ra-223 kombinatsiooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest põhjustab suurenenud luumurru riski ja kalduvus suuremale suremusele asümptomaatilistel või kergete sümptomitega eesnäärmevähiga patsientidel, nagu on täheldatud kliinilistes uuringutes.

Soovitav on mitte alustada järgnevat ravi Ra-223-ga vähemalt 5 päeva jooksul pärast ZYTIGA ja prednisooni/prednisolooni kombinatsiooni viimast manustamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toidu mõju abirateroonile

Manustamine koos toiduga suurendab märkimisväärselt abiraterooni imendumist. Ravimi tõhusust ja ohutust manustamisel koos toiduga ei ole kindaks tehtud, mistõttu seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed teiste ravimitega

Teiste ravimite võime mõjutada abiraterooni ekspositsiooni

Kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus, milles terved vabatahtlikud said eelravi tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga, mida manustati 600 mg päevas 6 päeva jooksul ja millele järgnes 1000 mg abirateroonatsetaadi üksikannus, täheldati abiraterooni keskmise plasma AUC_∞ 55% vähenemist.

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoin, karbamasepiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal, naistepuna e *Hypericum perforatum*) manustamist, v.a juhul, kui puuduvad teised terapeutilised alternatiivid.

Teises kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli koosmanustamisel kliiniliselt olulist toimet abiraterooni farmakokineetikale.

Võime mõjutada teiste ravimite ekspositsioone

Abirateroon on maksa ravimeid metaboliseerivate ensüümide CYP2D6 ja CYP2C8 inhibiitor.

Uuringus, kus hinnati abirateroonatsetaadi (koos prednisooniga) toimet ensüümi CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani ühekordsele annusele, suurenes dekstrometorfaani süsteemne ekspositsioon (AUC) ligikaudu 2,9 korda. Dekstrorfaani (dekstrometorfaani aktiivse metaboliidi) AUC₂₄ suurenes ligikaudu 33%.

Ettevaatlik tuleb olla manustamisel koos ravimitega, mis aktiveerivad või mida metaboliseeritakse ensüümi CYP2D6 vahendusel, eelkõige siis, kui sellistel ravimitel on kitsas terapeutiline indeks. Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite puhul tuleb kaaluda annuse vähendamist. CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite hulka kuuluvad näiteks metoprolool, propranolool, desipramiin, venlafaksiin, haloperidool, risperidoon, propafenoon, flekainiid, kodeiin, oksükodoon ja tramadool (viimased kolm ravimpreparaati vajavad ensüümi CYP2D6, et moodustada aktiivseid analgeetilise toimega metaboliite).

CYP2C8 ravimitevahelise koostoime uuringus tervetel osalejatel suurenes pioglitasoni AUC 46% ja pioglitasoni aktiivsete metaboliitide M-III ja M-IV AUC vähenes 10%, kui pioglitasoni manustati koos abirateroonatsetaadi 1000 mg üksikannusega. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente jälgida

kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C8 substraadiga seotud mürgistusnähtude suhtes. CYP2C8 kaudu metaboliseeritavate ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks pioglitazon ja repagliniid (vt lõik 4.4).

In vitro on näidatud, et peamised metaboliidid abirateroonsulfaat ja *N*-oksiidabirateroonsulfaat inhibeerivad hepaatilist ülesvõtu transporterit OATP1B1 ja selle tulemusena võib suurene da OATP1B1 abil eritavate ravimpreparaatide kontsentratsioon. Kliinilised andmed transporteril põhineva interaktsiooni kinnitamiseks puuduvad.

Kasutamine koos QT-intervalli pikendavate ravimitega

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb olla ettevaatlik, kui ZYTIGA't manustatakse koos ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli või võivad põhjustada *torsades de pointes*'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, mofifloksatsiin, antipsühhootikumid jne.

Kasutamine koos spironolaktooniga

Spironolaktoon seondub androgeeni retseptoriga ja võib suurendada prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust. Kasutamine koos ZYTIGA'ga ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised

Puuduvad andmed ZYTIGA kasutamise kohta raseduse ajal. Viljakas eas naised ei tohi seda ravimit kasutada.

Meeste ja naiste kontratseptsioon

Ei ole teada, kas abirateroon või selle metaboliidid erituvad spermaga. Kui patsient on seksuaalvahekorras raseda naisega, peab ta kasutama kondoomi. Kui patsient on seksuaalvahekorras fertiilses eas naisega, tuleb koos teise tõhusa rasestumisvastase meetodiga kasutada ka kondoomi. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

ZYTIGA ei ole mõeldud kasutamiseks naistel ja on vastunäidustatud naistele, kes on või võivad olla rasedad (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

ZYTIGA ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

Fertiilsus

Abirateroonatsetaat mõjutas isas- ja emasrottide viljakust, kuid need toimed olid täielikult pöörduvad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZYTIGA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ZYTIGA kombineeritud III faasi uuringutes esinenud kõrvaltoimete analüüsist selgus, et kõrvaltoimed, mida täheldati $\geq 10\%$ patsientidest, olid perifeerne turse, hüpokaleemia, hüpertensioon, kuseteede infektsioon ningalaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus. Muude oluliste kõrvaltoimete hulka kuuluvad südame häired, hepatotoksilisus, luumurrud ja allergiline alveoliit.

ZYTIGA võib oma toimemehhanismi farmakodünaamika tõttu põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. III faasi uuringutes täheldati oodatavaid mineralokortikoidseid kõrvaltoimeid sagedamini patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes patsientidega,

kes said platseebot: vastavalt hüpokaleemia 18% vs. 8%, hüpertensioon 22% vs. 16% ja vedelikupeetus (perifeerne turse) 23% vs. 17%. Patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, ja patsientidel, kes said raviks platseebot, täheldati kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpokaleemiat vastavalt 6%-l versus 1%-l, CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpertensiooni täheldati vastavalt 7%-l versus 5%-l ning 3. ja 4. astme vedelikupeetust (perifeerseid turseid) täheldati vastavalt 1%-l versus 1%-l. Mineralokortikoidseid toimeid sai üldiselt edukalt ravida. Kortikosteroidide samaaegne kasutamine vähendab nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Uuringutes patsientidel, kellel oli metastaatiline kaugelearenenud eesnäärmevähk ja kes kasutasid LHRH analoogi või keda oli ravitud orhidektoomiaga, manustati ZYTIGA't annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikeses annuses prednisooni või prednisolooniga (sõltuvalt näidustusest kas 5 või 10 mg ööpäevas).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduse alusel. Esinemissageduse kategooria on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage: kuseteede infektsioon sage: sepsis
Immuunsüsteemi häired	teadmata: anafülaktilised reaktsioonid
Endokriinsüsteemi häired	aeg-ajalt: neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage: hüpokaleemia sage: hüpertriglütserideemia
Südame häired	sage: südamepuudulikkus*, stenokardia, kodade fibrillatsioon, tahhükardia aeg-ajalt: muud arütmiaid teadmata: müokardiinfarkt, QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	väga sage: hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	harv: allergiline alveoliit ^a
Seedetrakti häired	väga sage: kõhulahtisus sage: düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	väga sage:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus ^b harv: fulminantne hepatiit, äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe häired	sage: lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	aeg-ajalt: müopaatia, rhabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	sage: hematuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage: perifeerne turse
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	sage: luumurrud**

* Südamepuudulikkus sisaldab ka südame paispuudulikkust, vasaku vatsakese funktsioonihäiret ja väljutusmahu langust

** Luumurdude hulka kuuluvad osteoporoos ja kõik luumurrud, välja arvatud patoloogilised murrud

^a Spontaansed teated turuletulekujärgsest kogemusest

^b Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus hõlmab ALAT tõusu, ASAT tõusu ja maksafunktsiooni kõrvalekaldeid.

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati järgnevaid CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. astme kõrvaltoimeid: hüpokaleemia 5%; kuseteede infektsioon 2%;alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus 4%; hüpertensioon 6%; luumurrud 2%; perifeerne turse, südamepuudulikkus ja kodade fibrillatsioon – kõiki 1%. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. astme hüpertriglütserideemia ja stenokardia tekkis < 1%-l patsientidest. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 4. astme kuseteede infektsioone,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõusu ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõusu, hüpokaleemiat, südamepuudulikkust, kodade fibrillatsiooni ja luumurde esines < 1%-l patsientidest.

Hüpertensiooni ja hüpokaleemiat täheldati suurema esinemissagedusega hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011). Hüpertensioonist teatati 36,7%-l patsientidest hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011) võrreldes 11,8% ja 20,2%-ga vastavalt uuringutes 301 ja 302. Hüpokaleemiat täheldati 20,4% patsientidest hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011) võrreldes 19,2% ja 14,9%-ga vastavalt uuringutes 301 ja 302.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus oli kõrgem nendes patsientide alarühmades, kus ravieelne sooritusvõime staatus oli ECOG2 aste, samuti eakatel patsientidel (≥ 75 -aastastel).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Kolmest III faasi uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kontrollimata hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või NYHA III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtsus < 50%. Kõik patsiendid, kes uuringusse võeti (nii toimeainet kui ka platseebot saanud patsiendid), said samal ajal antiandrogeenset ravi, valdavalt koos LHRH analoogidega, mida on seostatud suhkurtõve, müokardiinfarkti, ajuinsuldi ja südame äkksurmaga. Kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete sagedus III faasi uuringutes oli abirateroonatsetaati võtvatel patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega järgmine: atriaalne fibrillatsioon 2,6% vs. 2,0%, tahhükardia 1,9% vs. 1,0%, stenokardia 1,7% vs. 0,8%, südamepuudulikkus 0,7% vs. 0,2% ja arütmia 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoksilisus

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel on täheldatud hepatotoksilisust koos ALAT, ASAT tõusu ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisega. III faasi kliiniliste uuringute lõikes täheldati 3. ja 4. astme hepatotoksilisust (nt ALAT või ASAT tõus > 5-kordse normi ülemise piiri või bilirubiini tõus > 1,5-kordse normi ülemise piiri) ligikaudu 6%-l patsientidest, kes said abirateroonatsetaati ja tavaliselt esines see esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Uuringus 3011 täheldati 3. või 4. astme hepatotoksilisust 8,4%-l ZYTIGA'ga ravitud patsientidest. Kümme ZYTIGA'ga ravitud patsienti katkestasid ravi hepatotoksilisuse tõttu: neist kahel oli 2. astme hepatotoksilisus, kuuel 3. astme hepatotoksilisus ja kahel 4. astme hepatotoksilisus. Uuringus 3011 ei surnud hepatotoksilisuse tagajärjel ükski patsient. III faasi kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle ALAT või ASAT olid juba algselt kõrged, suurem tõenäosus maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemiseks. Kui täheldati ALAT või ASAT tõusu > 5-kordse normi ülemise piiri või bilirubiini tõusu > 3-kordse normi ülemise piiri, katkestati või lõpetati abirateroonatsetaadi kasutamine. Märkimisväärset maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemist esines kahel korral (vt lõik 4.4). Neil kahel patsiendil, kelle maksafunktsiooni testide tulemused olid algtasemel normaalsed, esines ALAT või ASAT aktiivsuse tõusu üle 15- kuni 40-kordse normi ülemise piiri ja bilirubiini tõusu üle 2- kuni 6-kordse normi ülemise piiri. Ravi lõpetamisel normaliseerusid mõlema patsiendi maksafunktsiooni testide tulemused. Ühel patsiendil alustati ravimi kasutamist uuesti maksafunktsiooni näitajate edaspidise suurenemiseta. Uuringus 302 täheldati 3. või 4. astme ALAT või ASAT tõusu 35-l (6,5%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsiendil. Aminotransferaaside tõus lahenes kõigil patsientidel peale 3 (2 uute maksa hulgemetastaasidega ja 1 ASAT tõusuga umbes 3 nädalat pärast viimast abirateroonatsetaadi annust). III faasi kliinilistes uuringutes teatati ravi katkestamisest ALAT ja ASAT tõusu või maksafunktsiooni kõrvalekallete tõttu 1,1%-l abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest

ning 0,6%-l platseboga ravitud patsientidest. Surmajuhtudest hepatotoksiliste sündmuste tõttu ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes vähendati hepatotoksilisuse riski, jättes välja patsiendid, kellel oli uuringu alguses hepatiit või olulised kõrvalekalded maksatalitluse testides. Uuringust 3011 jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT ja ASAT olid > 2,5 korda üle normi ülemise piiri, bilirubiin > 1,5 korda üle normi ülemise piiri ja patsiendid, kellel oli aktiivne või väljendunud sümptomitega viirushepatiit või krooniline maksahaigus, astsiit või mõni maksafunktsiooni häirest tingitud sekundaarne veritsushäire. Uuringust 301 jäeti välja patsiendid, kellel maksa metastaaside puudumisel oli algtasemel ALAT ja ASAT $\geq 2,5$ korda üle normi ülemise piiri ning maksa metastaaside olemasolul > 5 korda üle normi ülemise piiri. Uuringusse 302 ei sobinud maksa metastaasidega patsiendid ning sellest jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT ja ASAT olid $\geq 2,5$ korda üle normi ülemise piiri. Kliinilistes uuringutes osalevate patsientide maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemisega tegeldi aktiivselt: ravi katkestati ja lubati alustada alles pärast seda, kui patsiendi maksafunktsiooni testide tulemused olid jõudnud uuesti ravieelsele tasemele (vt lõik 4.2). Patsientidele, kelle ALAT või ASAT tõusis > 20 korda üle normi ülemise piiri, ei antud enam uuesti uuringuravimit. Ravi uuesti alustamise ohutus sellistel patsientidel ei ole teada. Hepatotoksilisuse mehhanism ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

ZYTIGA üleannustamise kogemused inimesel on piiratud.

Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb ravimi manustamine katkestada ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid, sh jälgimist arütmiate, hüpokaleemia ning vedelikupeetuse nähtude ja sümptomite suhtes. Lisaks tuleb hinnata maksafunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, teised hormoonide antagonistid ja sarnased ained, ATC-kood: L02BX03

Toimemehhanism

Abirateroonatsetaat (ZYTIGA) muudetakse *in vivo* abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor. Täpsemalt inhibeerib abirateroon selektiivselt ensüümi 17 α -hüdroksülaas/C17,20-lüaas (CYP17). See ensüüm on ekspresseerunud ja seda vajatakse androgeenide biosünteesiks munandite, neerupealise ja eesnäärme kasvajakudedes. CYP17 katalüüsib pregnenolooni ja progesterooni konverteerimist testosterooni prekursoriteks – vastavalt dehidroepiandrosterooniks (DHEA) ja androstenediooniks 17 α -hüdroksülatsiooni ja C17,20 sideme lõhustamise teel. CYP17 inhibeerimine põhjustab ka mineralokortikoidide suurenenud tootmist neerupealises (vt lõik 4.4).

Androgeenide suhtes tundlik eesnäärme kartsinoom reageerib ravile, mis vähendab androgeenide sisaldust. Androgeen-deprivatsioonravid, nagu ravi LHRH analoogidega või orhidektoomia, vähendavad androgeenide tootmist munandites, kuid ei mõjuta androgeenide tootmist neerupealises või kasvajas. Kasutatuna koos LHRH analoogidega (või orhidektoomiaga) vähendab ravi ZYTIGA'ga testosteroonisaldust vereseerumis sellisel määral, et seda ei saa enam tavapäraste üldkasutatavate analüüsivahenditega määrata.

Farmakodünaamilised toimed

ZYTIGA vähendab testosterooni ja teiste androgeenide sisaldust vereseerumis rohkem kui saavutatakse ainult LHRH analoogide kasutamisel või orhidektoomia rakendamisel. See on tingitud androgeenide biosünteesiks vajaliku ensüümi CYP17 selektiivsest inhibeerimisest. Eesnäärmevähiga patsientidel on biomarkeriks PSA. III faasi kliinilises uuringus patsientidel, kellel eelnev taksaanidega tehtud kemoterapia ebaõnnestus, langes PSA tase vähemalt 50% võrra 38%-l patsientidest, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes 10%-ga platseebot saanud patsientide hulgast.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tõhusust hinnati kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus (uuringud 3011, 302 ja 301) mHSPC ja mCRPC patsientidel. Uuringusse 3011 kaasati patsiendid, kellel oli esmakordselt diagnoositud (viimase 3 kuu jooksul enne randomiseerimist) mHSPC ning kellel olid prognostilised kõrge riski tegurid. Kõrge riski prognoos defineeriti kui vähemalt 2 riskiteguri esinemine järgmisest 3-st: (1) Gleason'i skoor ≥ 8 ; (2) 3 või rohkem kollet luuskaneeringul; (3) mõõdetava vistseraalse metastaasi esinemine (välja arvatud lümfisõlmede haigus). Toimeaine harus manustati ZYTIGA annus 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikese annuse prednisooniga (5 mg üks kord ööpäevas) lisaks ADT-le (LHRH agonist või orhidektoomia), mis oli standardravi. Kontrollrühma patsiendid said ADT ja platseebot nii ZYTIGA kui ka prednisooni asemel. Uuringusse 302 kaasati dotsetakseelravi mittesaanud patsiendid samas kui uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid varem saanud dotsetakseeli. Patsiendid kasutasid LHRH analooge või nad olid läbinud orhidektoomia. Aktiivse ravi rühmas manustati ZYTIGA't annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas. Kontrollrühma patsiendid said platseebot koos väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas.

Muutused PSA vereseerumi kontsentratsioonides ei ennusta alati kliiniliselt kasulikku toimet. Seetõttu soovitati kõigis uuringutes patsientidele uuringuravimit manustada kuni ravi katkestamise kriteeriumide täitmiseni, mis on kõigi uuringute jaoks toodud allpool.

Üheski uuringus ei olnud spironolaktooni kasutamine lubatud, sest spironolaktoon seondub androgeenireseptoriga ja võib suurendada PSA sisaldust.

Uuring 3011 (esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga mHSPC patsiendid)

Uuringus 3011 (n = 1199) oli kaasatud patsientide vanuse mediaan 67 aastat. ZYTIGA'ga ravitud patsientide rassiline kuuluvus oli järgmine: kaukaasia 832 (69,4%), aasia 246 (20,5%), mustanahalised või afroameeriklased 25 (2,1%), muud 80 (6,7%), teadmata/ei ole teatatud 13 (1,1%) ning ameerika indiaanlased või alaska päritolu 3 (0,3%). 97%-l patsientidest oli ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1. Uuringust jäeti välja teadaolevate aju metastaasidega, ravimata hüpertensiooniga, olulise südamehaigusega või NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsiendid. Patsiendid, kes olid eelnevalt saanud medikamentooset, kiiritusravi või läbinud kirurgilise operatsiooni metastaatilise eesnäärmevähi tõttu, välistati uuringust; erandiks olid patsiendid kuni 3 kuud pärast ADT või 1 palliatiivse kiiritusravi seansi või kirurgilist operatsiooni metastaatilise haiguse sümptomite ravimiseks. Põhilised efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Ravielse valuskoori mediaan, mõõdetuna valu lühiküsimustiku abil (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*), oli nii ravirühmas kui ka platseeborühmas 2,0. Lisaks peamistele kaastulemusnäitajatele hinnati ravist saadavat kasu ka ajana, mis kulus skeletisüsteemiga seotud sündmuseeni (*skeletal-related event*, SRE), eesnäärmevähi järgmise ravini, keemiaravi alustamiseni, valu progressioonini ning PSA progressioonini. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, nõusoleku tagasivõtmiseni, mittevastuvõetava toksilisuse ilmnemiseni või surmani.

Radiograafiline progressioonivaba elulemus defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni radiograafilise progressioonini või surmani mis tahes põhjusel. Radiograafiliseks progressiooniks loeti progressioon luuskaneeringul (modifitseeritud PCWG2 järgi) või pehmete kudede kahjustuste progressioon KT või MRT uuringul (RECIST 1.1 alusel (RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 2 ja joonis 1).

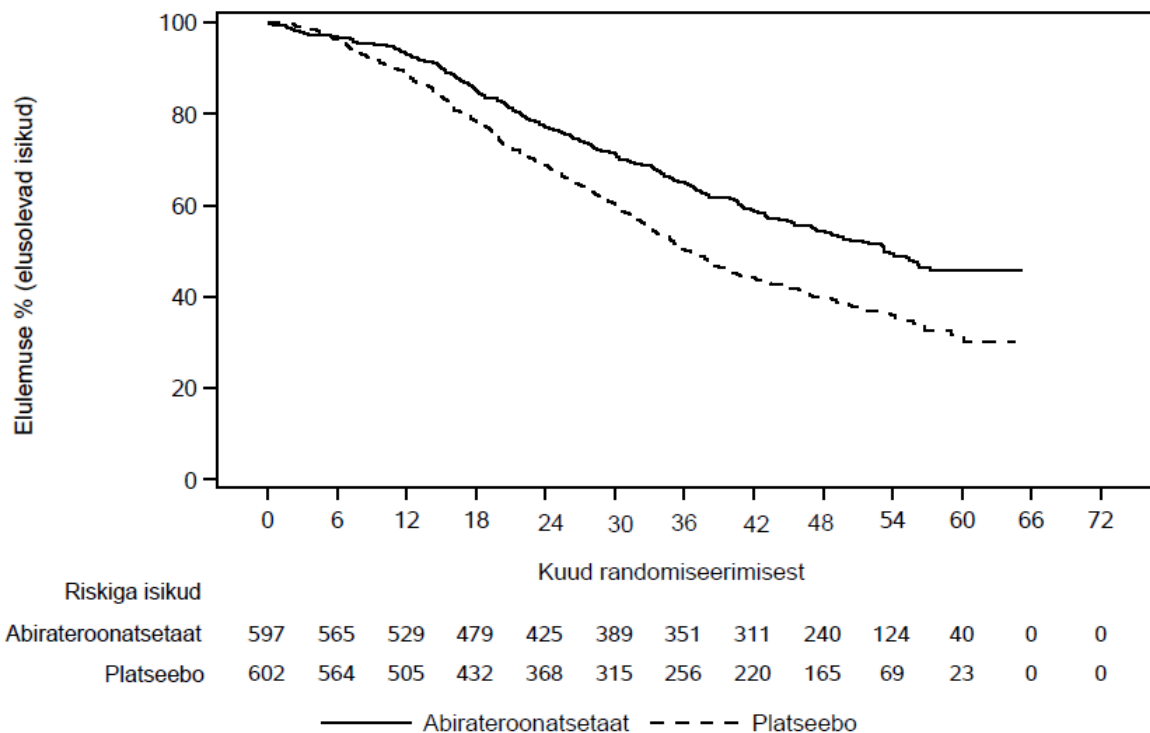
Tabel 3: ZYTIGA või platseeboga ravitud patsientide üldine elulemus uuringus PCR3011 (ravikavatsusliku rühma analüüs)

Üldine elulemus	ZYTIGA koos prednisooniga (N=597)	Platseebo (N=602)
Surmad (%)	275 (46%)	343 (57%)
Elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE=ei ole hinnatav

¹ Riskitiheduste suhe saadakse stratifitseeritud proportsionaalsest riskimudelitest. Riskitiheduste suhe <1 on ZYTIGA koos prednisooniga kasuks.

Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri diagramm; ravikavatsuslik populatsioon uuringu PCR3011 analüüsis



Alarühma analüüsides leiti püsivalt paremus ZYTIGA kasuks. AA-P ravitoime rPFS ja OS suhtes kõigis eelnevalt määratletud alarühmades oli läbivalt soodne ja ühtlane kogu uuringupopulatsioonis, välja arvatud ECOG skooriga 2 alarühmas, kus suundumust kasulikule toimele ei täheldatud, kuid valimi väike suurus (n=40) ei võimalda teha mingeid olulisi järeldusi.

Lisaks täheldatud üldise elulemuse ja rPFS paranemisele tõendati ZYTIGA kasulikkus võrreldes platseeboraviga kõigi prospektiivselt määratletud teiseste tulemusnäitajate puhul.

Uuring 302 (kemoterapiat varem mittesaanud patsiendid)

Uuringusse kaasati kemoterapiat varem mittesaanud patsiendid, kes olid asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ja kellele kemoterapia ei olnud veel kliiniliselt näidustatud.

Kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory-Short Form*) järgi viimase 24 tunni jooksul mõõdetud tugevaima valu skoor 0...1 loeti asümptomaatiliseks ja skoor 2...3 loeti kergelt sümptomaatiliseks.

Uuringus 302 (n = 1088) oli ZYTIGA ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide keskmine vanus 71 aastat ning platseebo ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide keskmine vanus oli 70 aastat. ZYTIGA'ga ravitud patsientidest kuulus valgesse rassi 520 (95,4%), musta rassi 15 (2,8%), Aasia rassi 4 (0,7%) ja muusse rassi 6 (1,1%) patsienti. Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) järgi oli sooritusstaatus 76%-l patsientidest 0 ja 24%-l

patsientidest 1 mõlemas ravirühmas. Viiekümnel protsendil patsientidest esinesid ainult luumetastaasid, lisaks esinesid 31%-l patsientidest luude ja pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid ja 19%-l patsientidest esinesid ainult pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid. Vistseraalsete metastaasidega patsiente uuringusse ei kaasatud. Efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Kaastulemusnäitajate kõrval kasutati ravi kasulikkuse hindamiseks ka aega kuni opiaatide kasutamiseni vähi põhjustatud valu tõttu, aega kuni tsütotoksilise kemoterapia alustamiseni, aega kuni ECOG staatuse halvenemiseni 1 punkti võrra ja aega kuni PSA progresseerumiseni eesnäärmevähi 2. tööühma (*Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2*) kriteeriumide alusel. Uuringuravi katkestati selge kliinilise progresseerumise korral. Samuti võidi ravi katkestada kinnitatud radioloogilise progresseerumise korral uurija äranägemisel.

Progressioonivaba elulemuse radiograafiliseks hindamiseks (*radiographic progression free survival, rPFS*) kasutati järjestikust kuvamist PCWG2 kriteeriumide (luukahjustuste jaoks) ja modifitseeritud vastuse hindamise kriteeriumide järgi soliidtuumorite korral (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*) (pehmete kudede kahjustuste jaoks). rPFSi analüüs kasutas tsentraalselt ülevaadatud progressiooni radiograafilist hindamist.

Plaanitud rPFSi analüüsis oli 401 sündmust, 150-l (28%) ZYTIGA'ga ravitud patsientidest ja 251-l (46%) platseeboga ravitud patsientidest olid radiograafilised tõendid progresseerumise kohta või nad surid. Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 4 ja joonis 3).

Tabel 4. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

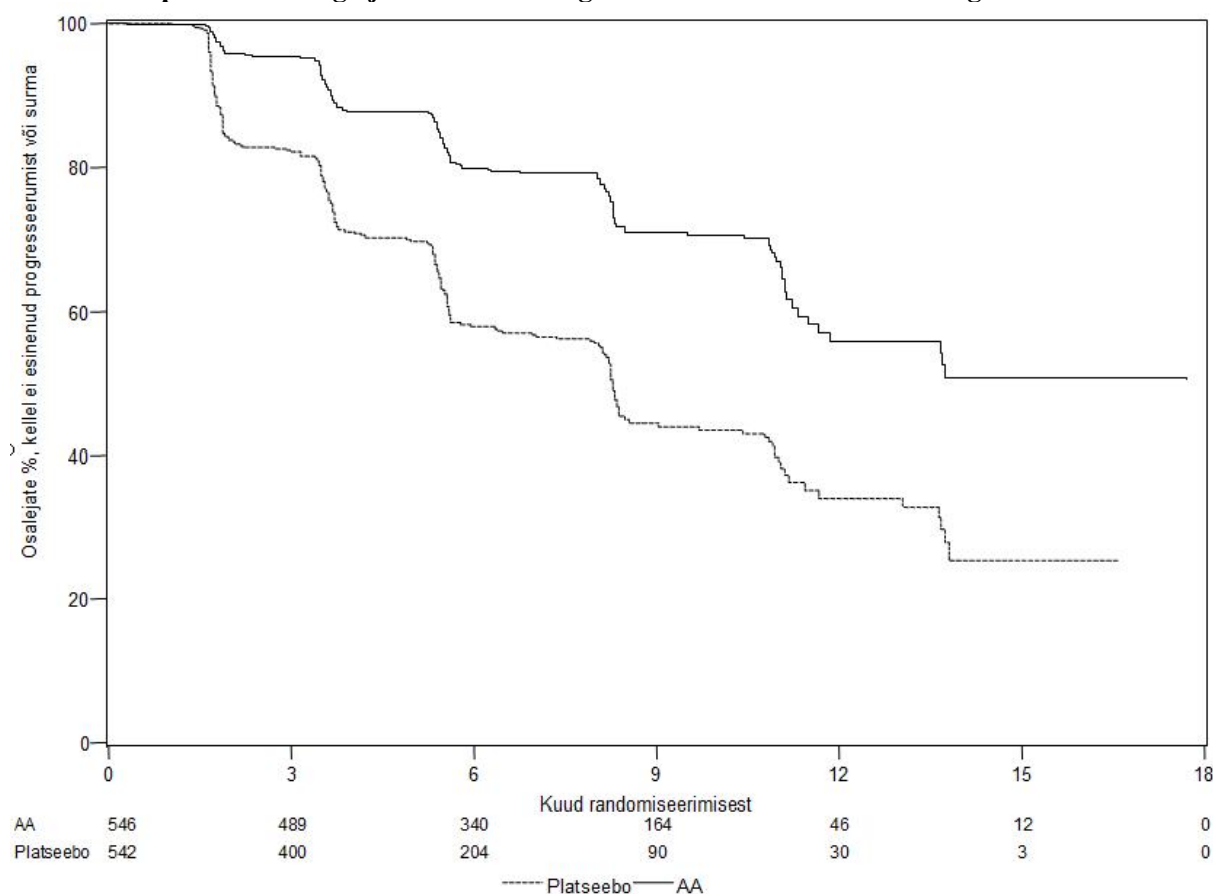
	ZYTIGA (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS)		
Progresseerumine või surm	150 (28%)	251 (46%)
rPFS-i mediaan kuudes (95% UI)	Ei saavutatud (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p väärtus*	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ei ole hinnatud

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab ZYTIGA't.

Joonis 3. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA = ZYTIGA

Üldise elulemuse (OS) teise vahepealse analüüsi ajal jätkati osalejate andmete kogumist. rPFS'i uurijapoolne radiograafiline ülevaatamine, mis sooritati tundlikkuse järelanalüüsina, on esitatud tabelis 5 ja joonisel 4.

Kuuesaja seitsmel (607) osalejal esines radiograafiline progresseerumine või nad surid: 271 (50%) abirateroonatsetaadirühmas ja 336 (62%) platseeborühmas. Ravi abirateroonatsetaadiga vähendas radiograafilise progresseerumise või surma riski 47% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,530; 95% UI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). rPFS-i mediaan oli 16,5 kuud abirateroonatsetaadirühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

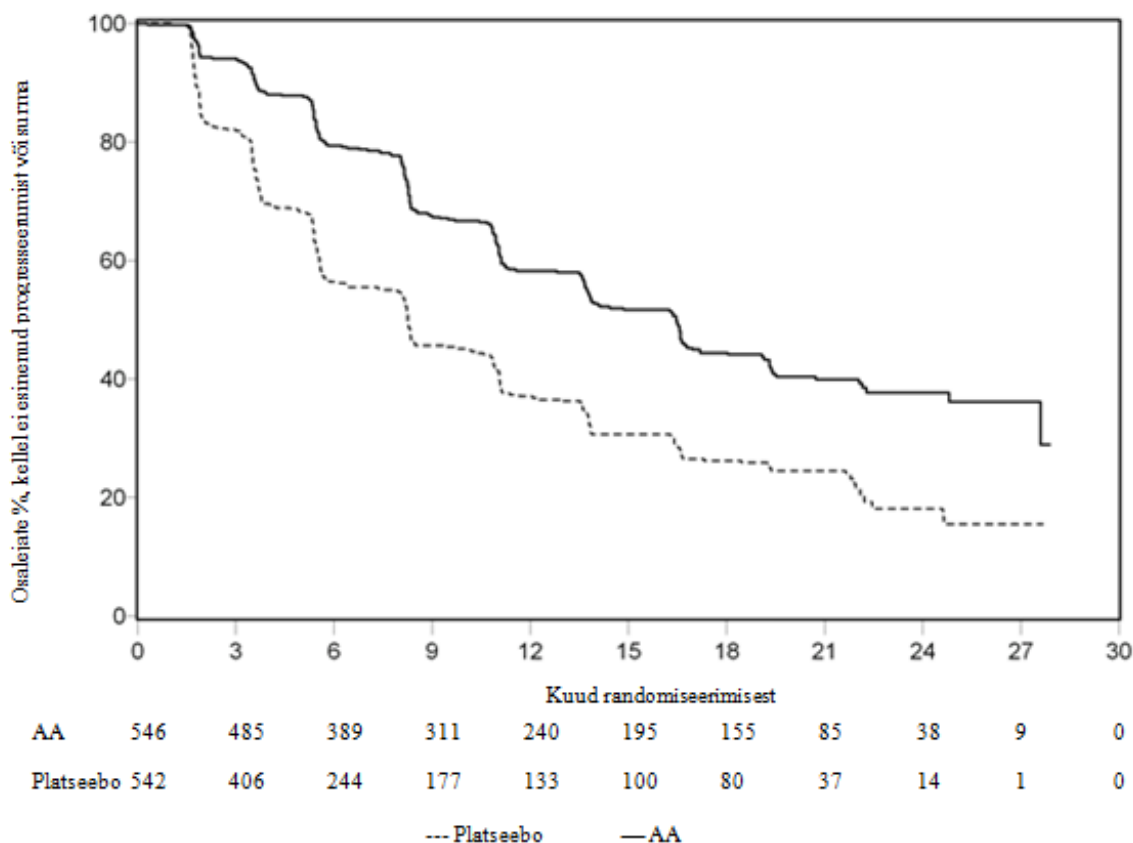
Tabel 5. Uuring 302: radiograafilise progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)

	ZYTIGA (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS)		
Progresseerumine või surm	271 (50%)	336 (62%)
rPFS-i mediaan kuudes (95% UI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p väärtus*	$< 0,0001$	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab ZYTIGA't.

Joonis 4. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)



AA = ZYTIGA

Üldise elulemuse plaanitud vaheanalüüs viidi läbi pärast 333 surmajuhu esinemist. Uuring viidi läbi mitte-pimemetoodil, võttes aluseks täheldatud kliinilise kasulikkuse ulatuse. Platseeborühma patsientidele pakuti võimalust saada ravi ZYTIGA'ga. Üldine elulemus oli pikem ZYTIGA't saanud patsientidel kui platseeborühma patsientidel koos 25%-lise surma riski vähenemisega (riskitiheduste suhe = 0,752; 95% UI: [0,606...0,934], p = 0,0097), kuid üldine elulemus ei ole lõplik ja vahetulemused ei vastanud statistilise olulisuse eeldefineeritud piiridele (vt tabel 4). Elulemust jälgiti pärast seda vaheanalüüsi.

Üldise elulemuse kavandatud lõppanalüüs viidi läbi pärast 741 surmajuhu esinemist (järeljälgimise mediaan oli 49 kuud). ZYTIGA'ga ravitud patsientidest oli selleks hetkeks surnud 65% (354 546-st) ja platseeboga ravitud patsientidest 71% (387 542-st). ZYTIGA rühmas näidati statistiliselt olulist paremust üldise elulemuse osas 19,4%-lise vähenemisega surmajuhtude riskis (riskitiheduste suhe = 0,806, 95% UI: [0,697...0,931], p = 0,0033) ja 4,4-kuulist üldise elulemuse mediaani paranemist (ZYTIGA 34,7 kuud, platseebo 30,3 kuud) (vt tabel 6 ja joonis 5). Sellist paranemist näidati hoolimata sellest, et 44% patsientidest platseeborühmas said järgnevat ravi ZYTIGA'ga.

Tabel 6. Uuring 302: üldine elulemus patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

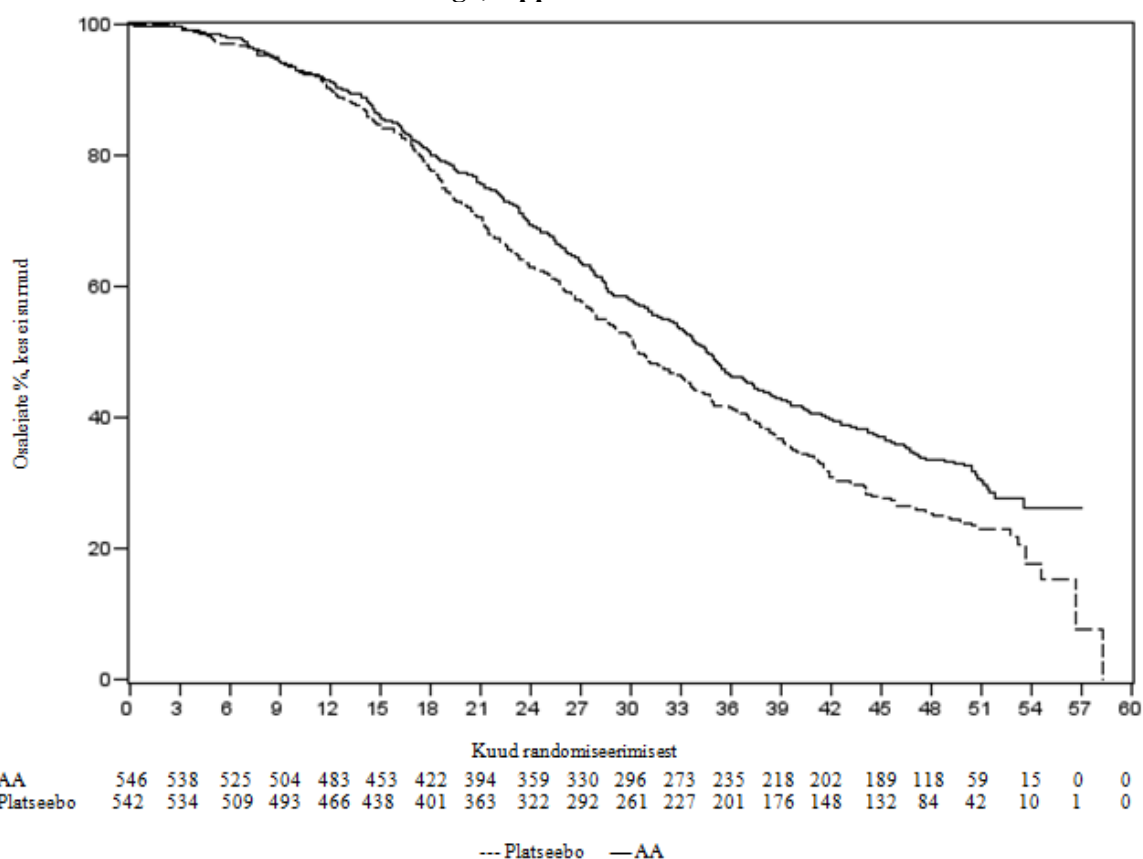
	ZYTIGA (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Elulemuse vaheanalüüs		
Surmajuhud (%)	147 (27%)	186 (34%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% UI)	Ei saavutatud (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p väärtus*	0,0097	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Elulemuse lõppanalüüs		
Surmajuhud	354 (65%)	387 (71%)
Üldelulemuse mediaan (kuudes) (95% UI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p väärtus*	0,0033	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ei ole hinnatud

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab ZYTIGA't.

Joonis 5. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga, lõppanalüüs



AA = ZYTIGA

Lisaks täheldatud üldelulemuse ja rPFSi paranemisele näidati ravi kasulikkust ZYTIGA ja platseebo võrdluses kõigi teiseste tulemusnäitajate osas:

Aeg PSA progresseerumiseni PCWG2 kriteeriumide alusel: aja mediaan PSA progresseerumiseni oli 11,1 kuud ZYTIGA't saanud patsientidel ja 5,6 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste

suhe = 0,488; 95% UI: (0,420; 0,568), $p < 0,0001$]. Aeg PSA progresseerumiseni oli umbes kaks korda pikem ZYTIGA'ga ravimisel (riskitiheduste suhe = 0,488). Kinnitatud PSA vastusega osalejate osakaal oli suurem ZYTIGA rühmas kui platseeborühmas (62% vs. 24%, $p < 0,0001$). Pehme kudede mõõdetava haigusega osalejatel esines ZYTIGA'ga ravimise puhul oluliselt suurem osalise ja täieliku kasvaja ravivastuse arv.

Aeg opiaadi kasutamiseni vähist tingitud valu tõttu: aja mediaan opiaadi kasutamiseni eesnäärmevähist tingitud valu tõttu lõppanalüüsi ajal oli ZYTIGA't saanud patsientidel 33,4 kuud ja platseebot saanud patsientidel 23,4 kuud [riskitiheduste suhe = 0,721; 95% UI: (0,614; 0,846), $p < 0,0001$].

Aeg tsütotoksilise kemoterapia alguseni: aja mediaan tsütotoksilise kemoterapia alguseni oli 25,2 kuud ZYTIGA't saanud patsientidel ja 16,8 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,580; 95% UI: (0,487; 0,691), $p < 0,0001$].

Aeg ECOG skoori halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra: aja mediaan ECOG skoori halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra oli 12,3 kuud ZYTIGA't saanud patsientidel ja 10,9 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,821; 95% UI: (0,714; 0,943), $p = 0,0053$].

Järgnevad uuringu tulemusnäitajad näitasid ZYTIGA'ga ravimise statistiliselt olulisi eeliseid.

Objektiivne vastus: objektiivne vastus määratleti kui nende mõõdetava haigusega osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku või osalise vastuse RECIST'i kriteeriumide järgi (algne lümfisõlme suurus pidi olema ≥ 2 cm, et pidada seda sihtkahjustuseks). Uuringu alguses mõõdetava haigusega osalejate, kellel esines objektiivne vastus, osakaal oli 36% ZYTIGA rühmas ja 16% platseeborühmas ($p < 0,0001$).

Valu: ravi ZYTIGA'ga vähendas oluliselt keskmise valu intensiivsuse progresseerumise riski 18% võrra võrreldes platseeboga ($p = 0,0490$). Aja mediaan progresseerumiseni oli 26,7 kuud ZYTIGA rühmas ja 18,4 kuud platseeborühmas.

Aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni: ravi ZYTIGA'ga vähendas FACT-P (üldskoori) halvenemise riski 22% võrra võrreldes platseeboga ($p = 0,0028$). Keskmise aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni oli 12,7 kuud ZYTIGA rühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

Uuring 301 (patsiendid, kes olid saanud varem kemoterapiat)

Uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid saanud varem dotsetakseeli. Patsientide haigus ei pidanud olema progresseerunud dotsetakseel-raviga, sest sellest kemoterapiast põhjustatud toksilisus võis viia ravi katkestamiseni. Patsiendid said uuringuravi, kuni ilmnes PSA taseme progresseerumine (kinnitatuna 25% tõusuna patsientide algtasemest/madalaimast tasemest) koos protokollis määratletud radiograafilise progressiooni ja sümptomaatilise või kliinilise progresseerumisega. Sellest uuringust jäeti välja eesnäärmevähi raviks varem ketokonasooli saanud patsiendid. Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemikus 39...95). ZYTIGA't saanud patsientide arv oli rassilise jaotuvuse alusel 737 (93,2%) valgenahalist, 28 (3,6%) mustanahalist, 11 (1,7%) Aasia päritolu patsienti ja 14 (1,6%) ülejäänut. Üheteistkümmel protsendil uuringuga liitunud patsientidest oli ECOG sooritusvõime skoor 2; 70%-l esinesid radiograafilised tõendid haiguse progresseerumise kohta koos PSA taseme progresseerumisega või ilma; 70% oli juba saanud tsütotoksilist kemoterapiat ühel korral ja 30% kahel korral. Maksametastaase esines 11%-l ZYTIGA't saanud patsientidest.

Plaanitud analüüsis, mis viidi läbi pärast 552 surmajuhtumi esinemist, oli surnud 42% (333 patsienti 797-st) ZYTIGA'ga ravitud patsientidest võrreldes 55%-ga (219 patsienti 398-st) platseebot saanud patsientidest. ZYTIGA'ga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist keskmise üldise elulemuse paranemist (vt tabel 7).

Tabel 7. Üldine elulemus patsientide hulgas, kes said kas ZYTIGA't või platseebot kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

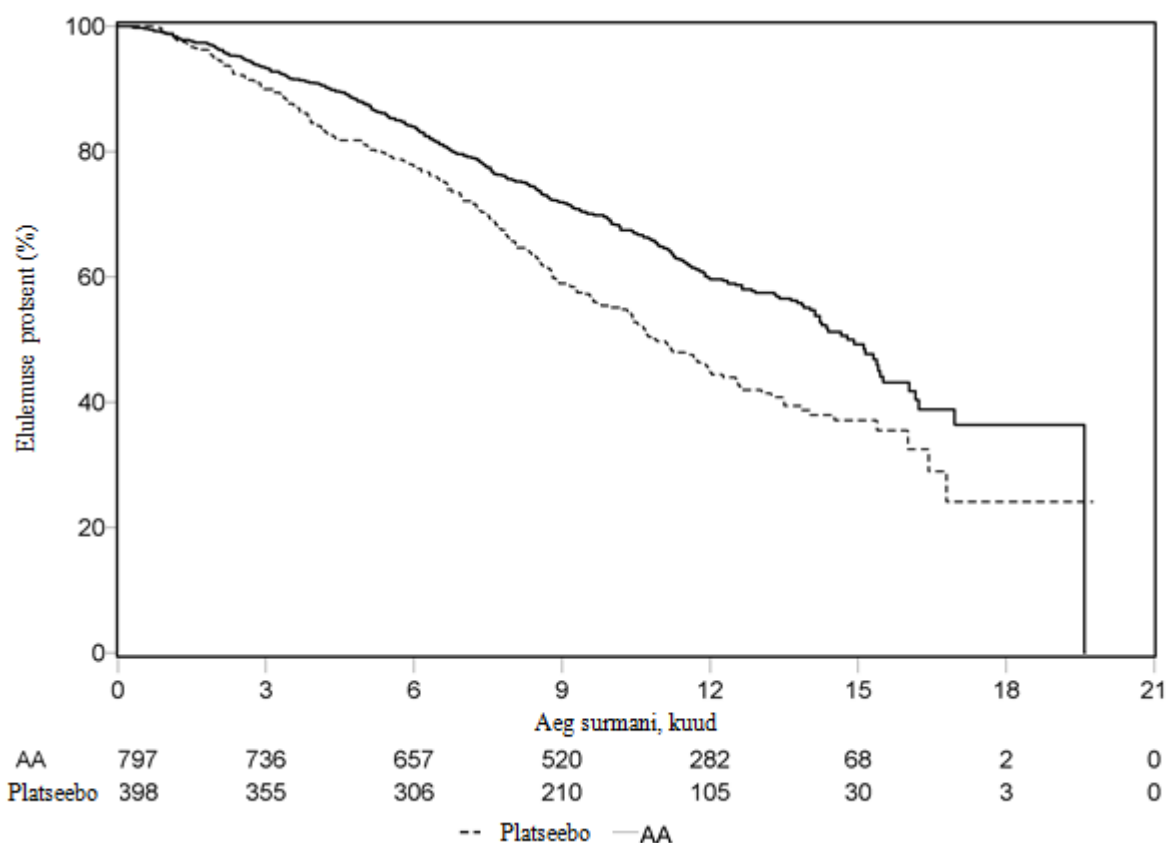
	ZYTIGA (N = 797)	Platseebo (N = 398)
Esmane elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	333 (42%)	219 (55%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-väärtus ^a	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uuendatud elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	501 (63%)	274 (69%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-väärtus on tuletatud ECOG sooritusvõime skoori (0–1 vs. 2), valu skoori (puudub vs. olemas), eelnevalt saadud kemoteraapia ravikuuride arvu (1 vs. 2) ja haiguse progresseerumise (ainult PSA vs. radiograafiline progresseerumine) alusel stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

^b Riskitiheduste suhe on tuletatud stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 ZYTIGA kasuks.

Kõigil hinnatavatel ajahetkedel pärast esimest paari ravikuud oli elusolevate patsientide osakaal suurem ZYTIGA't saanud patsientide hulgas võrreldes nende osakaaluga platseebot saanute hulgas (vt joonis 6).

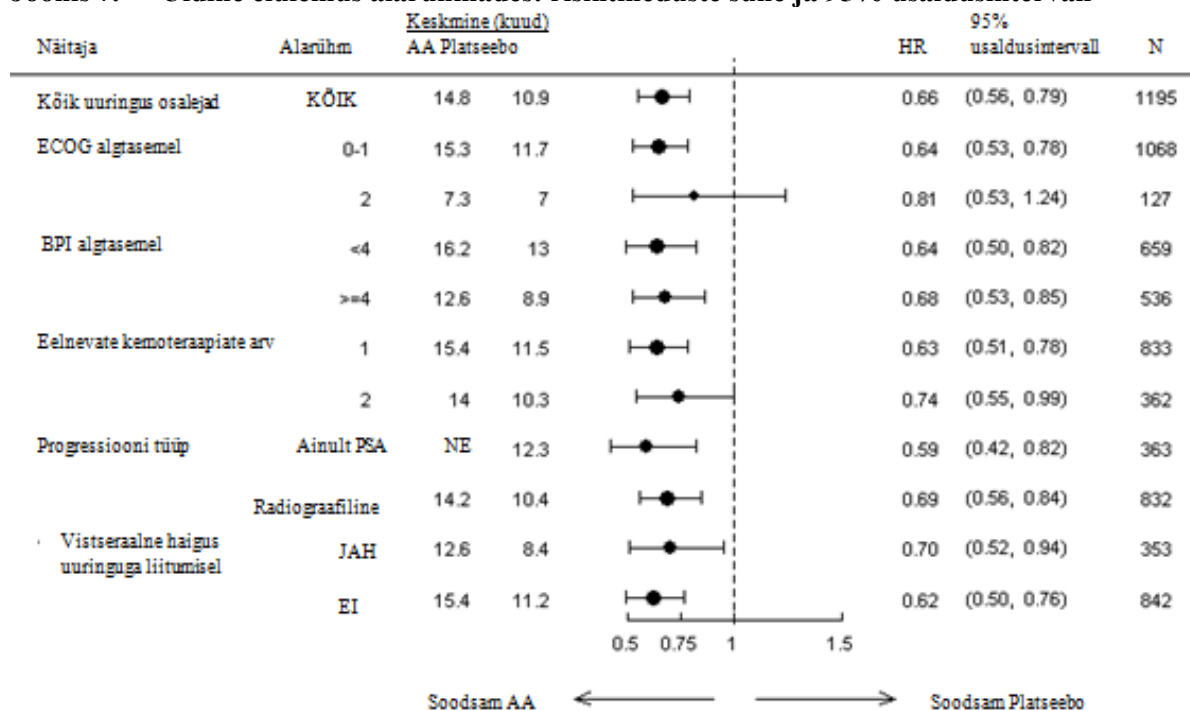
Joonis 6. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientide hulgas, kes said kas ZYTIGA't või platseebot kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA = ZYTIGA

Alarühma elulemuse analüüsid näitasid elulemuse seisukohalt püsivat kasulikku toimet ravi korral ZYTIGA'ga (vt joonis 7).

Joonis 7. Üldine elulemus alarühmades: riskitiheduste suhe ja 95% usaldusintervall



AA = ZYTIGA; BPI = kinnitatud valu mõõteskaala (*Brief Pain Inventory*); UI (C.I.) = usaldusintervall; ECOG = ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor; HR = riskitiheduste suhe (*hazard ratio*); NE = ei ole võimalik hinnata (*not evaluable*)

Peale täheldatud üldise elulemuse paranemise oli ZYTIGA parem ka kõigi uuringu teiseste tulemusnäitajate poolest. Need erinevused olid statistiliselt olulised pärast kohandamist mitmetele testidele, nagu allpool toodud.

Patsientidel, kes said ZYTIGA't, näidati märkimisväärselt suuremat üldist PSA vastuse määra (defineeritud kui $\geq 50\%$ langus võrreldes algtasemega) võrreldes patsientidega, kes said platseebot – 38% vs. 10%, $p < 0,0001$.

Aja mediaan PSA taseme progresseerumiseni oli 10,2 kuud patsientidel, kes said ravi ZYTIGA'ga, ja 6,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,580; 95% usaldusintervall: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Radiograafilise progressioonivaba elulemuse mediaan oli 5,6 kuud patsientidel, kes said ravi ZYTIGA'ga, ja 3,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,673; 95% usaldusintervall: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Valu

Leevenenud valuga patsientide osakaal oli statistiliselt olulisel määral suurem ZYTIGA'ga ravitud patsientide rühmas võrreldes platseeborühmaga (44% vs. 27%, $p = 0,0002$). Leevenenud valuga patsiendiks loeti patsient, kellel esines kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF)) kõige tugevama valu intensiivsuse skoori vähemalt 30% langus võrreldes algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamiseskoori suurenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel neljanädalase vahega hindamisel. Valu leevenemise suhtes analüüsiti ainult patsiente, kelle algtaseme valu skoor oli ≥ 4 ja kellel oli valu skoori mõõdetud vähemalt ühel korral pärast algtaseme määramist (N=512).

ZYTIGA'ga ravitud patsientide hulgas oli valu progresseerumisega patsientide osakaal võrreldes platseeborühmaga väiksem 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) ja 18 kuu (35% vs. 46%) pärast. Valu progresseerumise all mõisteti BPI-SF-i kõige tugevama valu intensiivsuse skoori $\geq 30\%$ tõusu võrreldes algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamise skoori vähenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel visiidil, või valuvaigistite kasutamise skoori $\geq 30\%$ tõusu, mida jälgiti kahel järjestikusel visiidil. Valu progresseerumiseni kulunud aeg oli 25. protsentiilis 7,4 kuud ZYTIGA rühmas võrreldes 4,7 kuuga platseeborühmas.

Luustikuga seotud toimed

ZYTIGA'ga ravitud patsientide rühmas oli luustikuga seotud kõrvalnähtudega patsientide osakaal väiksem kui platseeborühmas nii 6 kuu (18% vs. 28%), 12 kuu (30% vs. 40%) kui ka 18 kuu (35% vs. 40%) pärast. ZYTIGA'ga ravitud patsientide rühmas oli aeg, mis kulus esimese luustikuga seotud kõrvalnähu ilmnemiseks 25. protsentiilis, kaks korda pikem kui kontrollrühmas 9,9 kuud vs. 4,9 kuud. Luustikuga seotud kõrvalnähtude all mõisteti patoloogilist murdu, seljaaju kompressiooni, luu palliatiivset kiiritusravi või luude opereerimist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ZYTIGA'ga läbi viidud uuringute tulemused kaugelearenenud eesnäärmevähiga laste alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Abiraterooni farmakokineetikat pärast abirateroonatsetaadi manustamist on uuritud tervetel vabatahtlikel, metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel ja ilma vähita uuringus osalejatel, kellel esines kas maksa- või neerukahjustus. Abirateroonatsetaati muudetakse *in vivo* kiiresti abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor (vt lõik 5.1).

Imendumine

Tühja kõhuga suu kaudu abirateroonatsetaadi võtmise järgselt saabus abiraterooni maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 tunni pärast.

Abirateroonatsetaadi koos toiduga manustamisel suurenes kuni 10 korda (AUC) ja kuni 17 korda (C_{max}) abiraterooni süsteemne ekspositsioon võrreldes tühja kõhuga manustamisega ning see sõltus toidu rasvasisaldusest. Arvestades toidukordade koostise ja sisu tavapärase varieeruvusega, võib ZYTIGA võtmine koos toiduga põhjustada ekspositsiooni väga suurt kõikumust. Seetõttu ei tohi ZYTIGA't võtta koos toiduga. ZYTIGA tabletid peab võtma ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. ZYTIGA't peab võtma vähemalt kaks tundi pärast söömist ja süüa ei tohi vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist. ZYTIGA tabletid peab alla neelama tervelt koos veega (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Inimese vereplasmas on ^{14}C -abiraterooni seonduvus plasmavalkudega 99,8%. Näiv jaotusruumala on ligikaudu 5630 l, mis viitab sellele, et abirateroon jaotub ulatuslikult perifeersetesse kudedesse.

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -abirateroonatsetaadi kapslite suu kaudu manustamist hüdrolüüsib abirateroonatsetaati abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdroksüülumise ja oksüdeerumise teel. Enamik vereringes leiduvast radioaktiivsusest (ligikaudu 92%) leiti abiraterooni metaboliitidena. Täheldatud 15 metaboliidist moodustasid ligikaudu 43% kogu radioaktiivsusest kaks peamist metaboliiti abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat.

Eritumine

Tervetelt uuringus osalejatelt saadud andmete alusel on abiraterooni keskmine plasma poolväärtusaeg ligikaudu 15 tundi. Pärast 1000 mg ^{14}C -abirateroonatsetaadi suukaudset manustamist oli 88% radioaktiivsest annusest tuvastatav roojast ning ligikaudu 5% uriinist. Peamised roojast leitud ühendid olid abirateroonatsetaati muutumatu kujul ja abirateroon (vastavalt ligikaudu 55% ja 22% manustatud annusest).

Maksakahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat uuriti olemasoleva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel (vastavalt Child-Pugh' klass A ja B) ning tervetel kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suu kaudu manustamist oli abiraterooni süsteemne ekspositsioon kerge maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 11% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 260%. Abiraterooni keskmine poolväärtusaeg oli kerge maksakahjustusega patsientidel pikenenud ligikaudu 18 tunnini ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 19 tunnini.

Teises uuringus uuriti abiraterooni farmakokineetikat olemasoleva raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel (n = 8) ja 8 tervel normaalse maksafunktsiooniga isikul. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega suurenes abiraterooni AUC raske maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 600% ja vaba ravimi fraktsioon 80% võrra.

Olemasoleva kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Abirateroonatsetaadi kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravi kasulikkus selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi abirateroonatsetaati kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Patsientide puhul, kellel tekib ravi ajal hepatotoksilisus, võib olla vajalik ravi katkestamine ja annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat võrreldi lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel, kes said stabiilset hemodialüüsravi, ja normaalse neerufunktsiooniga kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suu kaudu manustamist ei olnud abiraterooni süsteemne ekspositsioon lõppfaasis neeruhaigusega dialüüsravi saavatel uuringus osalejatel suurenenud. Manustamisel neerukahjustusega, sh raske neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja annust vähendada (vt lõik 4.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõigis loomade toksilisuse uuringutes oli tsirkuleeriva testosterooni sisaldus oluliselt vähenenud. Selle tulemusena täheldati elundite kaalu vähenemist ja morfoloogilisi ja/või histopatoloogilisi muutusi reproduktiivorganites ning neerupealistes, hüpofüüsis ja rinnanäärmes. Kõik muutused näitasid täielikku või osalist pöörduvust. Reproduktiivorganite ja androgeenide suhtes tundlike organite muutused vastavad abiraterooni farmakoloogiale. Kõik raviga seotud hormonaalsed muutused pöördusid või näidati nende lahenemist pärast 4-nädalast taastumisperioodi.

Nii isas- kui ka emasrottide fertiilsuse uuringutes vähendas abirateroonatsetaati fertiilsust, mis oli täielikult pöörduv 4...16 nädalat pärast abirateroonatsetaadi manustamise lõpetamist.

Arengutoksilisuse uuringus rottidel mõjutas abirateroonatsetaati tiinust, vähendades sealhulgas loodete kaalu ja elulemust. Täheldati mõju välisgenitaalidele, kuigi abirateroonatsetaati ei olnud teratogeenne.

Neis fertiilsus- ja arengutoksilisuse uuringutes rottidel olid kõik toimed seotud abirateroonatsetaadi farmakoloogilise aktiivsusega.

Peale loomade toksikoloogilistes uuringutes täheldatud reproduktiivorganite muutuste ei leitud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilistes uuringutes spetsiifilisi kahjulikke toimeid inimestele. Abirateroonatsetaati ei olnud 6-kuulises uuringus transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel kantserogeenne. 24-kuulises uuringus rottidel suurendas abirateroonatsetaati interstitsiaalsete rakkude neoplasmade esinemissagedust munandites. Seda leidu seostatakse abirateroonatsetaadi farmakoloogilise toimega ja rottidele spetsiifiliseks. Abirateroonatsetaati ei olnud kantserogeenne emastel rottidel.

Keskkonnanriski hindamine

Toimeaine abirateroon on keskkonnaohtlik veekeskkonnas, eeskätt kaladele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Povidoon (K29/K32)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumlaaurüülsulfaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ümmargused, valged, HDPE pudelid, millel on polüpropüleenist lastekindel kork ja mis sisaldavad 120 tabletti. Igas pakendis on üks pudel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Toimemehhanismi tõttu võib see ravim kahjustada arenevat loodet; seetõttu ei tohi rasedad või naised, kes võivad olla rasedad, käsitseda seda ilma kaitsevahenditeta, nt kinnasteta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. See ravimpreparaat võib olla ohtlik veekeskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/714/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.09.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.05.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYTIGA 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati (*abirateroni acetat*), mis vastab 446 mg abirateroonile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 253,2 mg laktoosmonohüdraati ja 13,5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Lillad ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus 20 mm ja laius 10 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „AA“ ja teisel küljel „500“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZYTIGA on näidustatud koos prednisooni või prednisolooniga:

- esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kes on peale ebaõnnestunud androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või väheste sümptomitega, ning kellel kemoteraapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1);
- kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kelle haigus on dotsetakseelil põhineva kemoteraapia ajal või järgselt progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit võib määrata vastava ettevalmistusega tervishoiutöötaja.

Annustamine

Soovitav annus on 1000 mg (kaks 500 mg tabletti) ühekordse ööpäevase annusena, mida ei tohi võtta koos toiduga (vt allpool lõik „Manustamisviis“). Tablettide võtmine koos toiduga suurendab abiraterooni süsteemset saadavust (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Prednisooni või prednisolooni annustamine

Metastaatilise hormoonsõltuva eesnäärmevähi (*metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) raviks kasutatakse ZYTIGA't koos 5 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (*metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) raviks kasutatakse ZYTIGA't koos 10 mg prednisooni või prednisolooniga ööpäevas.

Kirurgiliselt kastreerimata patsientidel tuleb ravi ajal jätkata meditsiinilist kastratsiooni luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) analoogiga.

Jälgimissoovitused

Seerumi transaminaase tuleb kontrollida enne ravi alustamist ZYTIGA'ga, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Igakuiselt tuleb jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust ja vedelikupeetust. Kuid patsiente, kellel on suurem risk südame paispuudulikkuse tekkeks, tuleb jälgida ravi esimese kolme kuu jooksul iga 2 nädala tagant ja seejärel iga kuu (vt lõik 4.4).

Olemasoleva hüpokaleemiaga patsientidel või neil patsientidel, kellel tekib hüpokaleemia ravi ajal ZYTIGA'ga, tuleb kaaluda patsientide kaaliumisisalduse hoidmist väärtusel $\geq 4,0$ mM.

Patsientidel, kellel tekib ≥ 3 . astme toksilisus, sealhulgas hüpertensioon, hüpokaleemia, tursed ja muu mittemineralokortikoidne toksilisus, tuleb ravi peatada ja alustada sobiva raviga. Ravi ZYTIGA'ga ei tohi uuesti alustada enne, kui toksilisuse sümptomid on vähenenud 1. astmeni või algtasemeni.

Kui ZYTIGA, prednisooni või prednisolooni ööpäevane annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmisel päeval tavapärase ööpäevase annusega.

Hepatotoksilisus

Patsientidel, kellel ravi ajal ilmneb hepatotoksilisus [alaniini aminotransferaasi (ALAT) tõus või aspartaataminotransferaasi (ASAT) tõus rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN)], tuleb ravi kohe katkestada (vt lõik 4.4). Pärast maksafunktsiooni testide tulemuste normaliseerumist võib ravi uuesti alustada vähendatud annusega 500 mg (üks tablett) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kelle ravi uuesti alustati, tuleb seerumi transaminaaside aktiivsust määrata vähemalt iga kahe nädala järel esimese kolme kuu jooksul ning seejärel kord kuus. Kui hepatotoksilisus ilmneb vähendatud 500 mg annuse kasutamisel uuesti, tuleb ravi lõpetada.

Kui patsientidel tekib mingil hetkel ravi ajal raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT aktiivsuse tõus rohkem kui 20 korda üle ULN), tuleb ravi ZYTIGA'ga lõpetada ja patsiente ei tohi selle preparaadiga enam ravida.

Maksakahjustus

Kerge olemasoleva maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) ei ole annust vaja kohandada.

On näidatud, et mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' klass B) suurendab pärast abirateroonatsetaadi ühekordse 1000 mg suukaudse annuse manustamist süsteemset saadavust ligikaudu neli korda (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed abirateroonatsetaadi mitmekordsete annuste kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta, kui seda manustatakse mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass B või C). Annust ei ole võimalik hinnanguliselt kohandada. ZYTIGA kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravist saadav kasulikkus selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ZYTIGA't kasutada (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Puudub ZYTIGA asjakohane kasutus lastel.

Manustamisviis

ZYTIGA't manustatakse suu kaudu.

Tabletid peab võtma ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. ZYTIGA't peab võtma vähemalt kaks tundi pärast söömist ja süüa ei tohi vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist. ZYTIGA tabletid peab alla neelama tervelt koos veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Naised, kes on või võivad olla rasedad (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustus [Child-Pugh' klass C (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- ZYTIGA ja prednisooni või prednisolooni ja Ra-223 kombinatsioon on vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mineralokortikoidide liiast tingitud hüpertensioon, hüpokaleemia, vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

ZYTIGA võib põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust (vt lõik 4.8) CYP17 inhibeerimisest tuleneva mineralokortikoidide sisalduse suurenemise tõttu (vt lõik 5.1). Kortikosteroidi samaaegne manustamine pärsib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) mõju, mille tulemuseks on nende kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme vähenemine. Ettevaatlik tuleb olla nende patsientide ravis, kelle foonhaigusi võivad raskendada vererõhu tõus, hüpokaleemia (st südameglükosiide saavad patsiendid) või vedelikupeetus (st südamepuudulikkusega, raske või ebastabiilse stenokardiaga, äsja müokardiinfarkti või ventrikulaarset arütmiaid põdenud ning raske neerupuudulikkusega patsiendid).

ZYTIGA't tuleb kardiovaskulaarse haiguse anamneesiga patsientidel kasutada ettevaatlikult. ZYTIGA'ga läbi viidud III faasi uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli ravile allumatu hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või New Yorgi südameassotsiatsiooni (NYHA) III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtus < 50%. Uuringutest 3011 ja 302 jäeti välja atriaalse fibrillatsiooni või muud ravi vajava südame arütmia patsiendid. Ravimi ohutus patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusmaht (LVEF) on < 50% või kellel on NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni järgi III või IV astme südamepuudulikkus (uuringus 301) või NYHA II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringutes 3011 ja 302), ei ole kindlaks tehtud (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Enne südame paispuudulikkuse suure riskiga (nt südamepuudulikkus anamneesis, ravile allumatu hüpertensioon või südameprobleemid, nagu isheemiline südamehaigus) patsientide ravi tuleb kaaluda võimalust läbi viia südamefunktsiooni hindamine (nt ehkardiogramm). Enne ravi ZYTIGA'ga tuleb korrigeerida südamepuudulikkus ja optimeerida südamefunktsioon. Korrigeerida ja kontrollida tuleb hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. Ravi ajal tuleb ravi esimese kolme kuu jooksul iga kahe nädala tagant ja hiljem kord kuus, jälgida vererõhku, seerumi kaaliumisisaldust, vedelikupeetust (kehakaalu suurenemine, perifeersed tursed), samuti ka teisi südame paispuudulikkuse nähte ja sümptomeid. Kõrvalekalded tuleb korrigeerida. Patsientidel, kellel ZYTIGA raviga seoses esineb hüpokaleemiat, on täheldatud QT-intervalli pikenemist. Südamefunktsiooni tuleb kontrollida nagu kliiniliselt vajalik, määrata asjakohane ravi ja kliiniliselt olulise südamefunktsiooni halvenemise korral kaaluda selle ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus ja maksakahjustus

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärset tõusu, mis viis ravimi annuse muutmiseni või selle kasutamise lõpetamiseni (vt lõik 4.8). Seerumi transaminaaside aktiivsust tuleb määrata enne ravi alustamist, iga kahe nädala järel esimese kolme ravikuu jooksul ja seejärel kord kuus. Kui kliinilised sümptomid või nähud viitavad hepatotoksilisuse tekkimisele, tuleb kohe määrata seerumi transaminaaside aktiivsus. Kui mingil hetkel tõuseb ALAT või ASAT üle 5-kordse ULN, tuleb ravi kohe katkestada ja maksafunktsiooni hoolikalt jälgida. Ravimi kasutamist võib uuesti alustada ainult pärast patsiendi maksafunktsiooni näitajate normaliseerumist ja vähendatud annusega (vt lõik 4.2).

Kui patsientidel tekib mingil hetkel ravi ajal raske hepatotoksilisus (ALAT või ASAT tõus üle 20-kordse ULN), tuleb ravi lõpetada ja patsiente ei tohi selle ravimiga enam ravida.

Kliinilistest uuringutest jäeti välja aktiivse või sümptomaatilise viirushepatiidiga patsiendid; seega puuduvad andmed, mis toetaksid ZYTIGA kasutamist sellistel patsientidel.

Puuduvad kliinilised andmed abirateroonatsetaadi mitme annuse manustamise ohutuse ja efektiivsuse kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klassid B või C). ZYTIGA kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravist saadav kasu selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ZYTIGA't kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Turuletulekujärgselt on harva teatatud ägedast maksapuudulikkusest ja fulminantsest hepatiidist, mis mõnel korral on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

Kortikosteroidide kasutamise lõpetamine ja tegelemine stressisituatsioonidega

Kui patsient lõpetab prednisooni või prednisolooni kasutamise, tuleb olla ettevaatlik. Patsienti soovitatakse jälgida neerupealiste koore puudulikkuse suhtes. Kui pärast kortikosteroidide kasutamise lõpetamist jätkatakse preparaadi ZYTIGA kasutamist, tuleb patsiente jälgida mineralokortikoidide liiast tingitud sümptomite suhtes (vt teave ülalpool).

Patsientidele, kes kasutavad prednisooni või prednisolooni, kuid puutuvad kokku tavatu stressiga, võivad enne stressisituatsiooni, selle ajal ja pärast seda olla näidustatud suuremad kortikosteroidide annused.

Luutihedus

Metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga meestel võib väheneda luutihedus. ZYTIGA kasutamine koos glükokortikoididega võib seda toimet tugevdada.

Eelnev ketokonasooli kasutamine

Ravivastus võib olla nõrgem patsientidel, kelle eesnäärmevähki on eelnevalt ravitud ketokonasooliga.

Hüperglükeemia

Glükokortikoidide kasutamine võib suurendada hüperglükeemiat, mistõttu suhkurtõvega patsientidel tuleb sageli mõõta veresuhkrut.

Hüpoglükeemia

ZYTIGA pluss prednisooni/prednisolooni manustamisel olemasoleva diabeediga patsientidele, kes said pioglitasoni või repagliniidi on teatatud hüpoglükeemia juhtudest (vt lõik 4.5); seetõttu tuleb diabeediga patsientidel jälgida veresuhkru taset.

Kasutamine koos kemoteeraapiaga

ZYTIGA ohutus ja efektiivsus samaaegsel kasutamisel koos tsütotoksilise kemoteeraapiaga ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Talumatus abiainetes suhtes

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim sisaldab 27 mg (1,17 mmol) naatriumi kahest tablettist koosnevas annuses, mis on võrdne 1,35%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Võimalikud riskid

Metastaatilise eesnäärmevähiga meestel (sh ZYTIGA'ga ravi saavatel) võivad tekkida aneemia ja seksuaalfunktsiooni häired.

Toime skeletilihastele

On esinenud juhtumeid, kus ZYTIGA'ga ravimisel on tekkinud müopaatia ja rabdomüolüüs. Enamik nendest juhtudest tekkis esimesel 6 ravikuul ja möödus ravi lõpetamisel ZYTIGA'ga. Patsientide

puhul, kellel samal ajal kasutatakse ravimpreparaate, mis on seotud müopaatia või rabdomüolüüsiga, tuleb olla ettevaatlik.

Koostoimed teiste ravimitega

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate kasutamist, v.a juhul, kui puudub terapeutiline alternatiiv, sest esineb risk abiraterooni ekspositsiooni vähenemiseks (vt lõik 4.5).

Abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni ning Ra-223 kombinatsioon

Ravi abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni ning Ra-223 kombinatsiooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest põhjustab suurenenud luumurru riski ja kalduvus suuremale suremusele asümptomaatilistel või kergeste sümptomitega eesnäärmevähiga patsientidel, nagu on täheldatud kliinilistes uuringutes.

Soovitav on mitte alustada järgnevat ravi Ra-223-ga vähemalt 5 päeva jooksul pärast ZYTIGA ja prednisooni/prednisolooni kombinatsiooni viimast manustamist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toidu mõju abirateroonile

Manustamine koos toiduga suurendab märkimisväärselt abiraterooni imendumist. Ravimi tõhusust ja ohutust manustamisel koos toiduga ei ole kindaks tehtud, mistõttu seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Koostoimed teiste ravimitega

Teiste ravimite võime mõjutada abiraterooni ekspositsiooni

Kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus, milles terved vabatahtlikud said eelravi tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga, mida manustati 600 mg päevas 6 päeva jooksul ja millele järgnes 1000 mg abirateroonatsetaadi üksikannus, täheldati abiraterooni keskmise plasma AUC_{∞} 55% vähenemist.

Ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoin, karbamasepiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, fenobarbitaal, naistepuna e *Hypericum perforatum*) manustamist, v.a juhul, kui puuduvad teised terapeutilised alternatiivid.

Teises kliinilises farmakokineetilises koostoimete uuringus tervetel vabatahtlikel ei olnud tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli koosmanustamisel kliiniliselt olulist toimet abiraterooni farmakokineetikale.

Võime mõjutada teiste ravimite ekspositsioone

Abirateroon on maksa ravimeid metaboliseerivate ensüümide CYP2D6 ja CYP2C8 inhibiitor.

Uuringus, kus hinnati abirateroonatsetaadi (koos prednisooniga) toimet ensüümi CYP2D6 substraadi dekstrometorfaani ühekordsele annusele, suurenes dekstrometorfaani süsteemne ekspositsioon (AUC) ligikaudu 2,9 korda. Dekstrorfaani (dekstrometorfaani aktiivse metaboliidi) AUC_{24} suurenes ligikaudu 33%.

Ettevaatlik tuleb olla manustamisel koos ravimitega, mis aktiveerivad või mida metaboliseeritakse ensüümi CYP2D6 vahendusel, eelkõige siis, kui sellistel ravimitel on kitsas terapeutiline indeks. Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 poolt metaboliseeritavate ravimite puhul tuleb kaaluda annuse vähendamist. CYP2D6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite hulka kuuluvad näiteks metoprolool, propranolool, desipramiin, venlafaksiin, haloperidool, risperidoon, propafenoon, flekainiid, kodeiin, oksükodoon ja tramadool (viimased kolm ravimpreparaati vajavad ensüümi CYP2D6, et moodustada aktiivseid analgeetilise toimega metaboliite).

CYP2C8 ravimitevahelise koostoime uuringus tervetel osalejatel suurenes pioglitasoni AUC 46% ja pioglitasoni aktiivsete metaboliitide M-III ja M-IV AUC vähenes 10%, kui pioglitasoni manustati koos abirateroonatsetaadi 1000 mg üksikannusega. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsiente jälgida

kitsa terapeutilise indeksiga CYP2C8 substraadiga seotud mürgistusnähtude suhtes. CYP2C8 kaudu metaboliseeritavate ravimpreparaatide hulka kuuluvad näiteks pioglitason ja repagliniid (vt lõik 4.4).

In vitro on näidatud, et peamised metaboliidid abirateroonsulfaat ja *N*-oksiidabirateroonsulfaat inhibeerivad hepaatilist ülesvõtu transporterit OATP1B1 ja selle tulemusena võib suurene da OATP1B1 abil eritavate ravimpreparaatide kontsentratsioon. Kliinilised andmed transporteril põhineva interaktsiooni kinnitamiseks puuduvad.

Kasutamine koos QT-intervalli pikendavate ravimitega

Kuna androgeen-deprivatsioonravi võib pikendada QT-intervalli, tuleb olla ettevaatlik, kui ZYTIGA't manustatakse koos ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli või võivad põhjustada *torsades de pointes*'i, nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, mofifloksatsiin, antipsühhootikumid jne.

Kasutamine koos spironolaktooniga

Spironolaktoon seondub androgeeni retseptoriga ja võib suurendada prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust. Kasutamine koos ZYTIGA'ga ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised

Puuduvad andmed ZYTIGA kasutamise kohta raseduse ajal. Viljakas eas naised ei tohi seda ravimit kasutada.

Meeste ja naiste kontratseptsioon

Ei ole teada, kas abirateroon või selle metaboliidid erituvad spermaga. Kui patsient on seksuaalvahekorras raseda naisega, peab ta kasutama kondoomi. Kui patsient on seksuaalvahekorras fertiilses eas naisega, tuleb koos teise tõhusa rasestumisvastase meetodiga kasutada ka kondoomi. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Rasedus

ZYTIGA ei ole mõeldud kasutamiseks naistel ja on vastunäidustatud naistele, kes on või võivad olla rasedad (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

ZYTIGA ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

Fertiilsus

Abirateroonatsetaat mõjutas isas- ja emasrottide viljakust, kuid need toimed olid täielikult pöörduvad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZYTIGA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ZYTIGA kombineeritud III faasi uuringutes esinenud kõrvaltoimete analüüsist selgus, et kõrvaltoimed, mida täheldati $\geq 10\%$ patsientidest, olid perifeerne turse, hüpokaleemia, hüpertensioon, kuseteede infektsioon ningalaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus. Muude oluliste kõrvaltoimete hulka kuuluvad südame häired, hepatotoksilisus, luumurrud ja allergiline alveoliit.

ZYTIGA võib oma toimemehhanismi farmakodünaamika tõttu põhjustada hüpertensiooni, hüpokaleemiat ja vedelikupeetust. III faasi uuringutes täheldati oodatavaid mineralokortikoidseid kõrvaltoimeid sagedamini patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes patsientidega,

kes said platseebot: vastavalt hüpokaleemia 18% vs. 8%, hüpertensioon 22% vs. 16% ja vedelikupeetus (perifeerne turse) 23% vs. 17%. Patsientidel, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, ja patsientidel, kes said raviks platseebot, täheldati kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumite (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpokaleemiat vastavalt 6%-l versus 1%-l, CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. ja 4. astme hüpertensiooni täheldati vastavalt 7%-l versus 5%-l ning 3. ja 4. astme vedelikupeetust (perifeerseid turseid) täheldati vastavalt 1%-l versus 1%-l. Mineralokortikoidseid toimeid sai üldiselt edukalt ravida. Kortikosteroidide samaaegne kasutamine vähendab nende kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Uuringutes patsientidel, kellel oli metastaatiline kaugelearenenud eesnäärmevähk ja kes kasutasid LHRH analoogi või keda oli ravitud orhidektoomiaga, manustati ZYTIGA't annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikeses annuses prednisooni või prednisolooniga (sõltuvalt näidustusest kas 5 või 10 mg ööpäevas).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool esinemissageduse alusel. Esinemissageduse kategooria on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime ja esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage: kuseteede infektsioon sage: sepsis
Immuunsüsteemi häired	teadmata: anafülaktilised reaktsioonid
Endokriinsüsteemi häired	aeg-ajalt: neerupealiste puudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	väga sage: hüpokaleemia sage: hüpertriglütserideemia
Südame häired	sage: südamepuudulikkus*, stenokardia, kodade fibrillatsioon, tahhükardia aeg-ajalt: muud arütmiaid teadmata: müokardiinfarkt, QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	väga sage: hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	harv: allergiline alveoliit ^a
Seedetrakti häired	väga sage: kõhulahtisus sage: düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	väga sage:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus ^b harv: fulminantne hepatiit, äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe häired	sage: lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	aeg-ajalt: müopaatia, rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	sage: hematuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage: perifeerne turse
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	sage: luumurrud**

* Südamepuudulikkus sisaldab ka südame paispuudulikkust, vasaku vatsakese funktsioonihäiret ja väljutusmahu langust

** Luumurdude hulka kuuluvad osteoporoos ja kõik luumurrud, välja arvatud patoloogilised murrud

^a Spontaansed teated turuletulekujärgsest kogemusest

^b Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus hõlmab ALAT tõusu, ASAT tõusu ja maksafunktsiooni kõrvalekaldeid.

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel täheldati järgnevaid CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. astme kõrvaltoimeid: hüpokaleemia 5%; kuseteede infektsioon 2%;alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus 4%; hüpertensioon 6%; luumurrud 2%; perifeerne turse, südamepuudulikkus ja kodade fibrillatsioon – kõiki 1%. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 3. astme hüpertriglütserideemia ja stenokardia tekkis < 1%-l patsientidest. CTCAE klassifikatsiooni (versioon 4.0) kohaselt 4. astme kuseteede infektsioone,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõusu ja/või aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõusu, hüpokaleemiat, südamepuudulikkust, kodade fibrillatsiooni ja luumurde esines < 1%-l patsientidest.

Hüpertensiooni ja hüpokaleemiat täheldati suurema esinemissagedusega hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011). Hüpertensioonist teatati 36,7%-l patsientidest hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011) võrreldes 11,8% ja 20,2%-ga vastavalt uuringutes 301 ja 302. Hüpokaleemiat täheldati 20,4% patsientidest hormoonsõltuvas populatsioonis (uuring 3011) võrreldes 19,2% ja 14,9%-ga vastavalt uuringutes 301 ja 302.

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskus oli kõrgem nendes patsientide alarühmades, kus ravieelne sooritusvõime staatus oli ECOG2 aste, samuti eakatel patsientidel (≥ 75 -aastastel).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed

Kolmest III faasi uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kontrollimata hüpertensioon, kliiniliselt oluline südamehaigus, mis oli väljendunud müokardiinfarkti või arteriaalsete trombootiliste juhtudena viimase 6 kuu jooksul, raske või ebastabiilne stenokardia või NYHA III või IV klassi südamepuudulikkus (uuring 301) või II kuni IV klassi südamepuudulikkus (uuringud 3011 ja 302) või südame väljutusmahu väärtsus < 50%. Kõik patsiendid, kes uuringusse võeti (nii toimeainet kui ka platseebot saanud patsiendid), said samal ajal antiandrogeenset ravi, valdavalt koos LHRH analoogidega, mida on seostatud suhkurtõve, müokardiinfarkti, ajuinsuldi ja südame äkksurmaga. Kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete sagedus III faasi uuringutes oli abirateroonatsetaati võtvatel patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega järgmine: atriaalne fibrillatsioon 2,6% vs. 2,0%, tahhükardia 1,9% vs. 1,0%, stenokardia 1,7% vs. 0,8%, südamepuudulikkus 0,7% vs. 0,2% ja arütmia 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoksilisus

Abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidel on täheldatud hepatotoksilisust koos ALAT, ASAT tõusu ja üldbilirubiini sisalduse suurenemisega. III faasi kliiniliste uuringute lõikes täheldati 3. ja 4. astme hepatotoksilisust (nt ALAT või ASAT tõus > 5-kordse normi ülemise piiri või bilirubiini tõus > 1,5-kordse normi ülemise piiri) ligikaudu 6%-l patsientidest, kes said abirateroonatsetaati ja tavaliselt esines see esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Uuringus 3011 täheldati 3. või 4. astme hepatotoksilisust 8,4%-l ZYTIGA'ga ravitud patsientidest. Kümme ZYTIGA'ga ravitud patsienti katkestasid ravi hepatotoksilisuse tõttu: neist kahel oli 2. astme hepatotoksilisus, kuuel 3. astme hepatotoksilisus ja kahel 4. astme hepatotoksilisus. Uuringus 3011 ei surnud hepatotoksilisuse tagajärjel ükski patsient. III faasi kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kelle ALAT või ASAT olid juba algselt kõrged, suurem tõenäosus maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemiseks. Kui täheldati ALAT või ASAT tõusu > 5-kordse normi ülemise piiri või bilirubiini tõusu > 3-kordse normi ülemise piiri, katkestati või lõpetati abirateroonatsetaadi kasutamine. Märkimisväärset maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemist esines kahel korral (vt lõik 4.4). Neil kahel patsiendil, kelle maksafunktsiooni testide tulemused olid algtasemel normaalsed, esines ALAT või ASAT aktiivsuse tõusu üle 15- kuni 40-kordse normi ülemise piiri ja bilirubiini tõusu üle 2- kuni 6-kordse normi ülemise piiri. Ravi lõpetamisel normaliseerusid mõlema patsiendi maksafunktsiooni testide tulemused. Ühel patsiendil alustati ravimi kasutamist uuesti maksafunktsiooni näitajate edaspidise suurenemiseta. Uuringus 302 täheldati 3. või 4. astme ALAT või ASAT tõusu 35-l (6,5%) abirateroonatsetaadiga ravitud patsiendil. Aminotransferaaside tõus lahenes kõigil patsientidel peale 3 (2 uute maksa hulgemetastaasidega ja 1 ASAT tõusuga umbes 3 nädalat pärast viimast abirateroonatsetaadi annust). III faasi kliinilistes uuringutes teatati ravi katkestamisest ALAT ja ASAT tõusu või maksafunktsiooni kõrvalekallete tõttu 1,1%-l abirateroonatsetaadiga ravitud patsientidest

ning 0,6%-l platseboga ravitud patsientidest. Surmajuhtudest hepatotoksiliste sündmuste tõttu ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes vähendati hepatotoksilisuse riski, jättes välja patsiendid, kellel oli uuringu alguses hepatiit või olulised kõrvalekalded maksatalitluse testides. Uuringust 3011 jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT ja ASAT olid > 2,5 korda üle normi ülemise piiri, bilirubiin > 1,5 korda üle normi ülemise piiri ja patsiendid, kellel oli aktiivne või väljendunud sümptomitega viirushepatiit või krooniline maksahaigus, astsiit või mõni maksafunktsiooni häirest tingitud sekundaarne veritsushäire. Uuringust 301 jäeti välja patsiendid, kellel maksa metastaaside puudumisel oli algtasemel ALAT ja ASAT $\geq 2,5$ korda üle normi ülemise piiri ning maksa metastaaside olemasolul > 5 korda üle normi ülemise piiri. Uuringusse 302 ei sobinud maksa metastaasidega patsiendid ning sellest jäeti välja patsiendid, kelle algtaseme ALAT ja ASAT olid $\geq 2,5$ korda üle normi ülemise piiri. Kliinilistes uuringutes osalevate patsientide maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemisega tegeldi aktiivselt: ravi katkestati ja lubati alustada alles pärast seda, kui patsiendi maksafunktsiooni testide tulemused olid jõudnud uuesti ravieelsele tasemele (vt lõik 4.2). Patsientidele, kelle ALAT või ASAT tõusis > 20 korda üle normi ülemise piiri, ei antud enam uuesti uuringuravimit. Ravi uuesti alustamise ohutus sellistel patsientidel ei ole teada. Hepatotoksilisuse mehhanism ei ole selge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

ZYTIGA üleannustamise kogemused inimesel on piiratud.

Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb ravimi manustamine katkestada ja rakendada üldisi toetavaid meetmeid, sh jälgimist arütmiate, hüpokaleemia ning vedelikupeetuse nähtude ja sümptomite suhtes. Lisaks tuleb hinnata maksafunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, teised hormoonide antagonistid ja sarnased ained, ATC-kood: L02BX03

Toimemehhanism

Abirateroonatsetaat (ZYTIGA) muudetakse *in vivo* abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor. Täpsemalt inhibeerib abirateroon selektiivselt ensüümi 17 α -hüdroksülaas/C17,20-lüaas (CYP17). See ensüüm on ekspresseerunud ja seda vajatakse androgeenide biosünteesiks munandite, neerupealise ja eesnäärme kasvajakudedes. CYP17 katalüüsib pregnenolooni ja progesterooni konverteerimist testosterooni prekursoriteks – vastavalt dehidroepiandrosterooniks (DHEA) ja androstenediooniks 17 α -hüdroksülatsiooni ja C17,20 sideme lõhustamise teel. CYP17 inhibeerimine põhjustab ka mineralokortikoidide suurenenud tootmist neerupealises (vt lõik 4.4).

Androgeenide suhtes tundlik eesnäärme kartsinoom reageerib ravile, mis vähendab androgeenide sisaldust. Androgeen-deprivatsioonravid, nagu ravi LHRH analoogidega või orhidektoomia, vähendavad androgeenide tootmist munandites, kuid ei mõjuta androgeenide tootmist neerupealises või kasvajas. Kasutatuna koos LHRH analoogidega (või orhidektoomiaga) vähendab ravi ZYTIGA'ga testosteroonisaldust vereseerumis sellisel määral, et seda ei saa enam tavapäraste üldkasutatavate analüüsivahenditega määrata.

Farmakodünaamilised toimed

ZYTIGA vähendab testosterooni ja teiste androgeenide sisaldust vereseerumis rohkem kui saavutatakse ainult LHRH analoogide kasutamisel või orhidektoomia rakendamisel. See on tingitud androgeenide biosünteesiks vajaliku ensüümi CYP17 selektiivsest inhibeerimisest. Eesnäärmevähiga patsientidel on biomarkeriks PSA. III faasi kliinilises uuringus patsientidel, kellel eelnev taksaanidega tehtud kemoteraapia ebaõnnestus, langes PSA tase vähemalt 50% võrra 38%-l patsientidest, kes said ravi abirateroonatsetaadiga, võrreldes 10%-ga platseebot saanud patsientide hulgast.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tõhusust hinnati kolmes randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus (uuringud 3011, 302 ja 301) mHSPC ja mCRPC patsientidel. Uuringusse 3011 kaasati patsiendid, kellel oli esmakordselt diagnoositud (viimase 3 kuu jooksul enne randomiseerimist) mHSPC ning kellel olid prognostilised kõrge riski tegurid. Kõrge riski prognoos defineeriti kui vähemalt 2 riskiteguri esinemine järgmisest 3-st: (1) Gleason'i skoor ≥ 8 ; (2) 3 või rohkem kollet luuskaneeringul; (3) mõõdetava vistseraalse metastaasi esinemine (välja arvatud lümfisõlmede haigus). Toimeaine harus manustati ZYTIGA annus 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikese annuse prednisooniga (5 mg üks kord ööpäevas) lisaks ADT-le (LHRH agonist või orhidektoomia), mis oli standardravi. Kontrollrühma patsiendid said ADT ja platseebot nii ZYTIGA kui ka prednisooni asemel. Uuringusse 302 kaasati dotsetakseelravi mittesaanud patsiendid samas kui uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid varem saanud dotsetakseeli. Patsiendid kasutasid LHRH analooge või nad olid läbinud orhidektoomia. Aktiivse ravi rühmas manustati ZYTIGA't annuses 1000 mg ööpäevas kombinatsioonis väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas. Kontrollrühma patsiendid said platseebot koos väikses annuses prednisooni või prednisolooniga 5 mg kaks korda ööpäevas.

Muutused PSA vereseerumi kontsentratsioonides ei ennusta alati kliiniliselt kasulikku toimet. Seetõttu soovitati kõigis uuringutes patsientidele uuringuravimit manustada kuni ravi katkestamise kriteeriumide täitmiseni, mis on kõigi uuringute jaoks toodud allpool.

Üheski uuringus ei olnud spironolaktooni kasutamine lubatud, sest spironolaktoon seondub androgeenireseptoriga ja võib suurendada PSA sisaldust.

Uuring 3011 (esmakordselt diagnoositud kõrge riskiga mHSPC patsiendid)

Uuringus 3011 (n = 1199) oli kaasatud patsientide vanuse mediaan 67 aastat. ZYTIGA'ga ravitud patsientide rassiline kuuluvus oli järgmine: kaukaasia 832 (69,4%), aasia 246 (20,5%), mustanahalised või afroameeriklased 25 (2,1%), muud 80 (6,7%), teadmata/ei ole teatatud 13 (1,1%) ning ameerika indiaanlased või alaska päritolu 3 (0,3%). 97%-l patsientidest oli ECOG sooritusvõime staatus 0 või 1. Uuringust jäeti välja teadaolevate aju metastaasidega, ravimata hüpertensiooniga, olulise südamehaigusega või NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsiendid. Patsiendid, kes olid eelnevalt saanud medikamentooset, kiiritusravi või läbinud kirurgilise operatsiooni metastaatilise eesnäärmevähi tõttu, välistati uuringust; erandiks olid patsiendid kuni 3 kuud pärast ADT või 1 palliatiivse kiiritusravi seansi või kirurgilist operatsiooni metastaatilise haiguse sümptomite ravimiseks. Põhilised efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Ravielse valuskoori mediaan, mõõdetuna valu lühiküsimustiku abil (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*), oli nii ravirühmas kui ka platseeborühmas 2,0. Lisaks peamistele kaastulemusnäitajatele hinnati ravist saadavat kasu ka ajana, mis kulus skeletisüsteemiga seotud sündmuseeni (*skeletal-related event*, SRE), eesnäärmevähi järgmise ravini, keemiaravi alustamiseni, valu progressioonini ning PSA progressioonini. Ravi jätkati kuni haiguse progressioonini, nõusoleku tagasivõtmiseni, mittevastuvõetava toksilisuse ilmnemiseni või surmani.

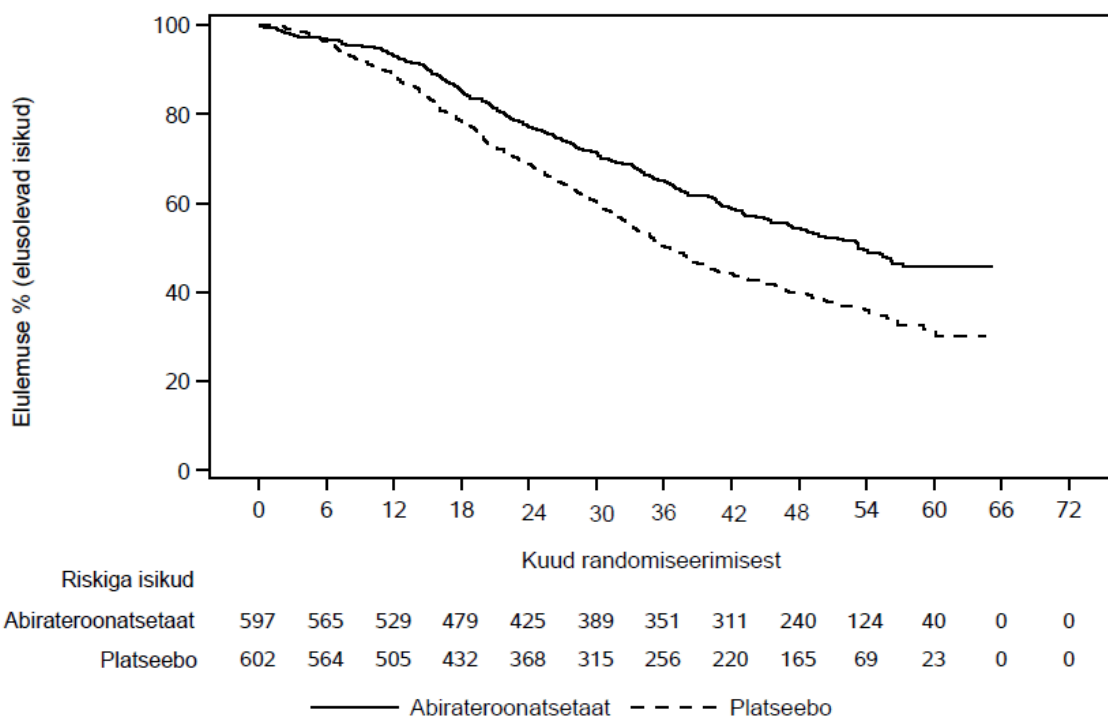
Radiograafiline progressioonivaba elulemus defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni radiograafilise progressioonini või surmani mis tahes põhjusel. Radiograafiliseks progressiooniks loeti progressioon luuskaneeringul (modifitseeritud PCWG2 järgi) või pehmete kudede kahjustuste progressioon KT või MRT uuringul (RECIST 1.1 alusel (RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 2 ja joonis 1).

NE=ei ole hinnatav

¹ Riskitiheduste suhe saadakse stratifitseeritud proportsionaalsest riskimudelst. Riskitiheduste suhe <1 on ZYTIGA koos prednisooniga kasuks.

Joonis 2. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri diagramm; ravikavatsuslik populatsioon uuringu PCR3011 analüüsis



Alarühma analüüsidest leiti püsivalt paremus ZYTIGA kasuks. AA-P ravitoime rPFS ja OS suhtes kõigis eelnevalt määratletud alarühmades oli läbivalt soodne ja ühtlane kogu uuringupopulatsioonis, välja arvatud ECOG skooriga 2 alarühmas, kus suundumust kasulikule toimele ei täheldatud, kuid valimi väike suurus (n=40) ei võimalda teha mingeid olulisi järeldusi.

Lisaks täheldatud üldise elulemuse ja rPFS paranemisele tõendati ZYTIGA kasulikkus võrreldes platseeboraviga kõigi prospektiivselt määratletud teiseste tulemusnäitajate puhul.

Uuring 302 (kemoterapiat varem mittesaanud patsiendid)

Uuringusse kaasati kemoterapiat varem mittesaanud patsiendid, kes olid asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ja kellele kemoterapia ei olnud veel kliiniliselt näidustatud.

Kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory-Short Form*) järgi viimase 24 tunni jooksul mõõdetud tugevaima valu skoor 0...1 loeti asümptomaatiliseks ja skoor 2...3 loeti kergelt sümptomaatiliseks.

Uuringus 302 (n = 1088) oli ZYTIGA ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide keskmine vanus 71 aastat ning platseebo ja prednisooni või prednisolooniga ravitud patsientide keskmine vanus oli 70 aastat. ZYTIGA'ga ravitud patsientidest kuulus valgesse rassi 520 (95,4%), musta rassi 15 (2,8%), Aasia rassi 4 (0,7%) ja muusse rassi 6 (1,1%) patsienti. Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) järgi oli sooritusstaatus 76%-l patsientidest 0 ja 24%-l patsientidest 1 mõlemas ravirühmas. Viiekümnel protsendil patsientidest esinesid ainult luumetastaasid, lisaks esinesid 31%-l patsientidest luude ja pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid ja 19%-l patsientidest esinesid ainult pehmete kudede või lümfisõlmede metastaasid. Vistseraalsete metastaasidega patsiente uuringusse ei kaasatud. Efektiivsuse kaastulemusnäitajad olid üldine elulemus ja radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS). Kaastulemusnäitajate kõrval kasutati ravi kasulikkuse hindamiseks ka aega kuni opiaatide kasutamiseni vähi põhjustatud valu tõttu,

aega kuni tsütotoksilise kemoteraapia alustamiseni, aega kuni ECOG staatuse halvenemiseni 1 punkti võrra ja aega kuni PSA progresseerumiseni eesnäärmevähi 2. tõrühma (*Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2) kriteeriumide alusel. Uuringuravi katkestati selge kliinilise progresseerumise korral. Samuti võidi ravi katkestada kinnitatud radioloogilise progresseerumise korral uurija äranägemisel.

Progressioonivaba elulemuse radiograafiliseks hindamiseks (*radiographic progression free survival*, rPFS) kasutati järjestikust kuvamist PCWG2 kriteeriumide (luukahjustuste jaoks) ja modifitseeritud vastuse hindamise kriteeriumide järgi soliidtuumorite korral (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (pehmete kudede kahjustuste jaoks). rPFSi analüüs kasutas tsentraalselt ülevaadatud progressiooni radiograafilist hindamist.

Plaanitud rPFSi analüüsis oli 401 sündmust, 150-l (28%) ZYTIGA'ga ravitud patsientidest ja 251-l (46%) platseeboga ravitud patsientidest olid radiograafilised tõendid progresseerumise kohta või nad surid. Ravirühmade vahel täheldati olulist rPFSi erinevust (vt tabel 4 ja joonis 3).

Tabel 4. Uuring 302: radiograafiline progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

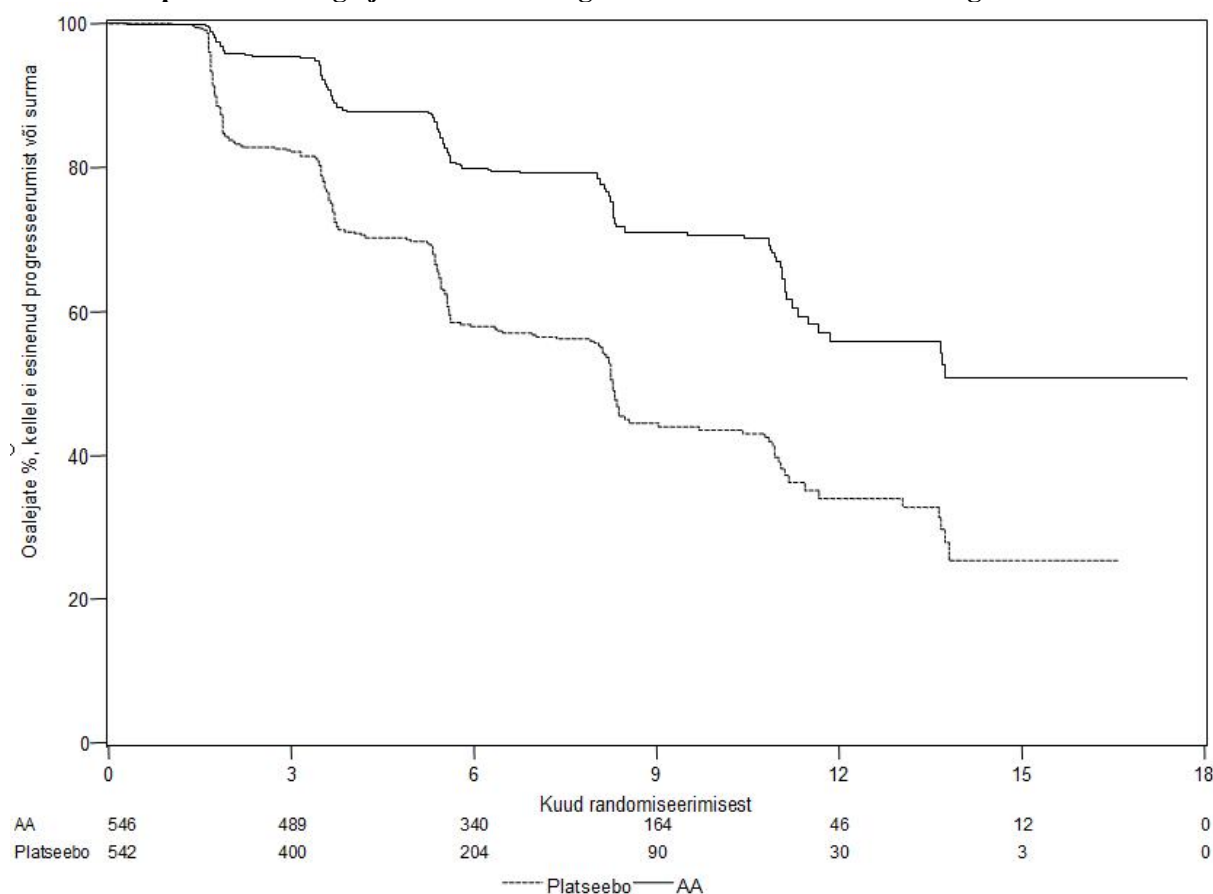
	ZYTIGA (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Radiograafiline progressioonivaba elulemus (rPFS)		
Progresseerumine või surm rPFS-i mediaan kuudes (95% UI)	150 (28%) Ei saavutatud (11,66; NE)	251 (46%) 8,3 (8,12; 8,54)
p väärtus*	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ei ole hinnatud

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab ZYTIGA't.

Joonis 3. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA = ZYTIGA

Üldise elulemuse (OS) teise vahepealse analüüsi ajal jätkati osalejate andmete kogumist. rPFS'i uurijapoolne radiograafiline ülevaatamine, mis sooritati tundlikkuse järelanalüüsina, on esitatud tabelis 5 ja joonisel 4.

Kuuesaja seitsmel (607) osalejal esines radiograafiline progresseerumine või nad surid: 271 (50%) abirateroonatsetaadirühmas ja 336 (62%) platseeborühmas. Ravi abirateroonatsetaadiga vähendas radiograafilise progresseerumise või surma riski 47% võrra võrreldes platseeboga (HR = 0,530; 95% UI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). rPFS-i mediaan oli 16,5 kuud abirateroonatsetaadirühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

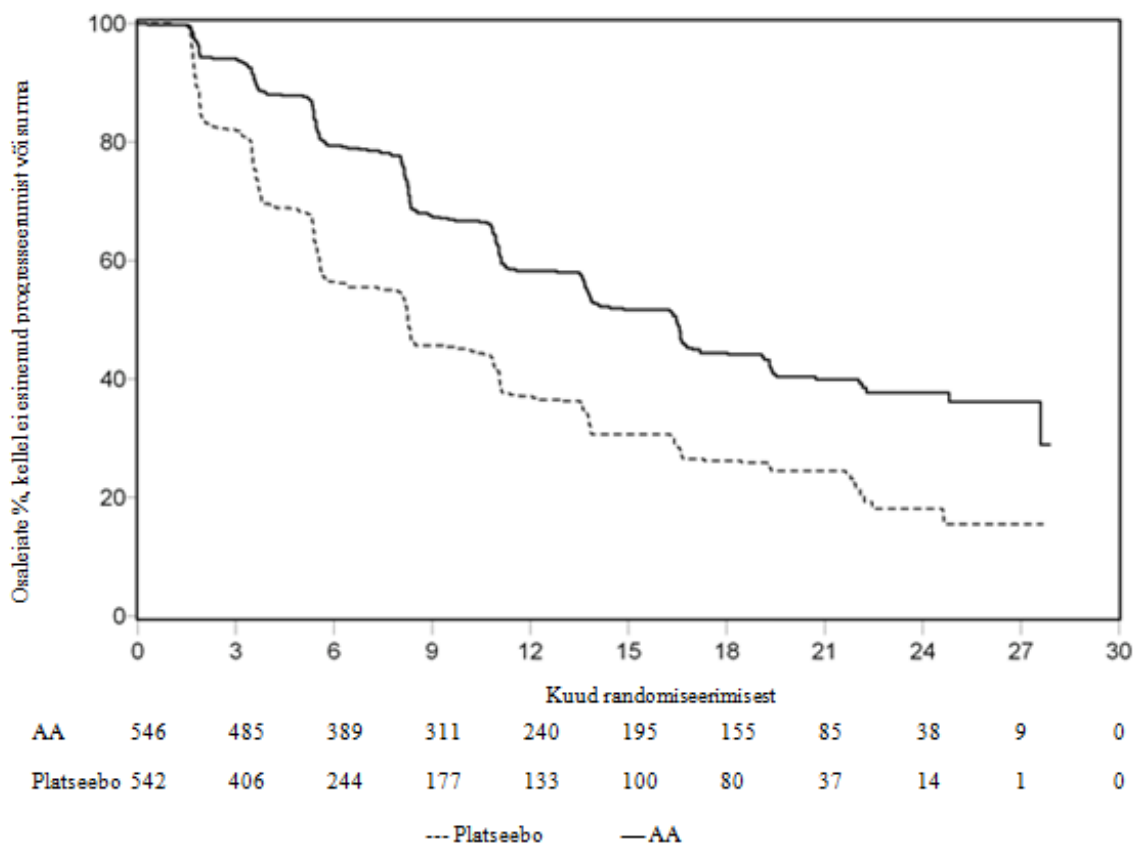
Tabel 5. Uuring 302: radiograafilise progressioonivaba elulemus patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)

	ZYTIGA (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Radiograafilise progressioonivaba elulemus (rPFS)		
Progresseerumine või surm	271 (50%)	336 (62%)
rPFS-i mediaan kuudes	16,5	8,3
(95% UI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p väärtus*	$< 0,0001$	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab ZYTIGA't.

Joonis 4. Radiograafilise progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga (üldise elulemuse – uurija ülevaate teisel vaheanalüüsil)



AA = ZYTIGA

Üldise elulemuse plaanitud vaheanalüüs viidi läbi pärast 333 surmajuhu esinemist. Uuring viidi läbi mitte-pimemetoodil, võttes aluseks täheldatud kliinilise kasulikkuse ulatuse. Platseeborühma patsientidele pakuti võimalust saada ravi ZYTIGA'ga. Üldine elulemus oli pikem ZYTIGA't saanud patsientidel kui platseeborühma patsientidel koos 25%-lise surma riski vähenemisega (riskitiheduste suhe = 0,752; 95% UI: [0,606...0,934], p = 0,0097), kuid üldine elulemus ei ole lõplik ja vahetulemused ei vastanud statistilise olulisuse eeldefineeritud piiridele (vt tabel 4). Elulemust jälgiti pärast seda vaheanalüüsi.

Üldise elulemuse kavandatud lõppanalüüs viidi läbi pärast 741 surmajuhu esinemist (järeljälgimise mediaan oli 49 kuud). ZYTIGA'ga ravitud patsientidest oli selleks hetkeks surnud 65% (354 546-st) ja platseeboga ravitud patsientidest 71% (387 542-st). ZYTIGA rühmas näidati statistiliselt olulist paremust üldise elulemuse osas 19,4%-lise vähenemisega surmajuhtude riskis (riskitiheduste suhe = 0,806, 95% UI: [0,697...0,931], p = 0,0033) ja 4,4-kuulist üldise elulemuse mediaani paranemist (ZYTIGA 34,7 kuud, platseebo 30,3 kuud) (vt tabel 6 ja joonis 5). Sellist paranemist näidati hoolimata sellest, et 44% patsientidest platseeborühmas said järgnevat ravi ZYTIGA'ga.

Tabel 6. Uuring 302: üldine elulemus patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

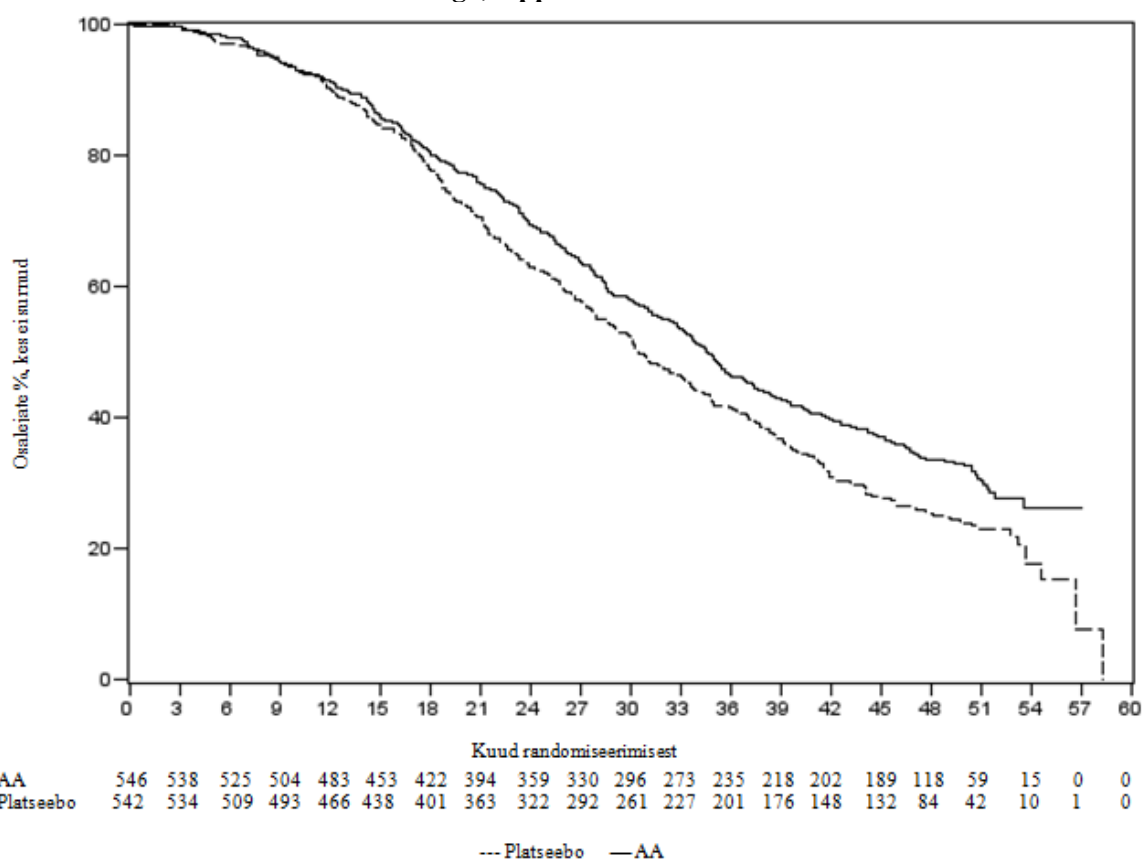
	ZYTIGA (N = 546)	Platseebo (N = 542)
Elulemuse vaheanalüüs		
Surmajuhud (%)	147 (27%)	186 (34%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% UI)	Ei saavutatud (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p väärtus*	0,0097	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Elulemuse lõppanalüüs		
Surmajuhud	354 (65%)	387 (71%)
Üldelulemuse mediaan (kuudes) (95% UI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p väärtus*	0,0033	
Riskitiheduste suhe** (95% UI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ei ole hinnatud

* p-väärtus saadakse logaritmilisest astaktestist, stratifitseerituna algse ECOG skoori (0 või 1) alusel.

** Riskitiheduste suhe < 1 eelistab ZYTIGA't.

Joonis 5. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientidel, keda raviti kas ZYTIGA või platseeboga kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga ja LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga, lõppanalüüs



AA = ZYTIGA

Lisaks täheldatud üldelulemuse ja rPFSi paranemisele näidati ravi kasulikkust ZYTIGA ja platseebo võrdluses kõigi teiseste tulemusnäitajate osas:

Aeg PSA progresseerumiseni PCWG2 kriteeriumide alusel: aja mediaan PSA progresseerumiseni oli 11,1 kuud ZYTIGA't saanud patsientidel ja 5,6 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste

suhe = 0,488; 95% UI: (0,420; 0,568), $p < 0,0001$]. Aeg PSA progresseerumiseni oli umbes kaks korda pikem ZYTIGA'ga ravimisel (riskitiheduste suhe = 0,488). Kinnitatud PSA vastusega osalejate osakaal oli suurem ZYTIGA rühmas kui platseeborühmas (62% vs. 24%, $p < 0,0001$). Pehme kudede mõõdetava haigusega osajatel esines ZYTIGA'ga ravimise puhul oluliselt suurem osalise ja täieliku kasvaja ravivastuse arv.

Aeg opiaadi kasutamiseni vähist tingitud valu tõttu: aja mediaan opiaadi kasutamiseni eesnäärmevähist tingitud valu tõttu lõppanalüüsi ajal oli ZYTIGA't saanud patsientidel 33,4 kuud ja platseebot saanud patsientidel 23,4 kuud [riskitiheduste suhe = 0,721; 95% UI: (0,614; 0,846), $p < 0,0001$].

Aeg tsütotoksilise kemoterapia alguseni: aja mediaan tsütotoksilise kemoterapia alguseni oli 25,2 kuud ZYTIGA't saanud patsientidel ja 16,8 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,580; 95% UI: (0,487; 0,691), $p < 0,0001$].

Aeg ECOG skoori halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra: aja mediaan ECOG skoori halvenemiseni ≥ 1 punkti võrra oli 12,3 kuud ZYTIGA't saanud patsientidel ja 10,9 kuud platseebot saanud patsientidel [riskitiheduste suhe = 0,821; 95% UI: (0,714; 0,943), $p = 0,0053$].

Järgnevad uuringu tulemusnäitajad näitasid ZYTIGA'ga ravimise statistiliselt olulisi eeliseid.

Objektiivne vastus: objektiivne vastus määratleti kui nende mõõdetava haigusega osalejate osakaal, kes saavutasid täieliku või osalise vastuse RECIST'i kriteeriumide järgi (algne lümfisõlme suurus pidi olema ≥ 2 cm, et pidada seda sihtkahjustuseks). Uuringu alguses mõõdetava haigusega osalejate, kellel esines objektiivne vastus, osakaal oli 36% ZYTIGA rühmas ja 16% platseeborühmas ($p < 0,0001$).

Valu: ravi ZYTIGA'ga vähendas oluliselt keskmise valu intensiivsuse progresseerumise riski 18% võrra võrreldes platseeboga ($p = 0,0490$). Aja mediaan progresseerumiseni oli 26,7 kuud ZYTIGA rühmas ja 18,4 kuud platseeborühmas.

Aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni: ravi ZYTIGA'ga vähendas FACT-P (üldskoori) halvenemise riski 22% võrra võrreldes platseeboga ($p = 0,0028$). Keskmise aeg FACT-P (üldskoori) halvenemiseni oli 12,7 kuud ZYTIGA rühmas ja 8,3 kuud platseeborühmas.

Uuring 301 (patsiendid, kes olid saanud varem kemoterapiat)

Uuringusse 301 kaasati patsiendid, kes olid saanud varem dotsetakseeli. Patsientide haigus ei pidanud olema progresseerunud dotsetakseel-raviga, sest sellest kemoterapiast põhjustatud toksilisus võis viia ravi katkestamiseni. Patsiendid said uuringuravi, kuni ilmnes PSA taseme progresseerumine (kinnitatuna 25% tõusuna patsientide algtasemest/madalaimast tasemest) koos protokollis määratletud radiograafilise progressiooni ja sümptomaatilise või kliinilise progresseerumisega. Sellest uuringust jäeti välja eesnäärmevähi raviks varem ketokonasooli saanud patsiendid. Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Uuringusse kaasatud patsientide vanuse mediaan oli 69 aastat (vahemikus 39...95). ZYTIGA't saanud patsientide arv oli rassilise jaotuvuse alusel 737 (93,2%) valgenahalist, 28 (3,6%) mustanahalist, 11 (1,7%) Aasia päritolu patsienti ja 14 (1,6%) ülejäänut. Üheteistkümmel protsendil uuringuga liitunud patsientidest oli ECOG sooritusvõime skoor 2; 70%-l esinesid radiograafilised tõendid haiguse progresseerumise kohta koos PSA taseme progresseerumisega või ilma; 70% oli juba saanud tsütotoksilist kemoterapiat ühel korral ja 30% kahel korral. Maksametastaase esines 11%-l ZYTIGA't saanud patsientidest.

Plaanitud analüüsis, mis viidi läbi pärast 552 surmajuhtumi esinemist, oli surnud 42% (333 patsienti 797-st) ZYTIGA'ga ravitud patsientidest võrreldes 55%-ga (219 patsienti 398-st) platseebot saanud patsientidest. ZYTIGA'ga ravitud patsientidel täheldati statistiliselt olulist keskmise üldise elulemuse paranemist (vt tabel 7).

Tabel 7. Üldine elulemus patsientide hulgas, kes said kas ZYTIGA't või platseebot kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga

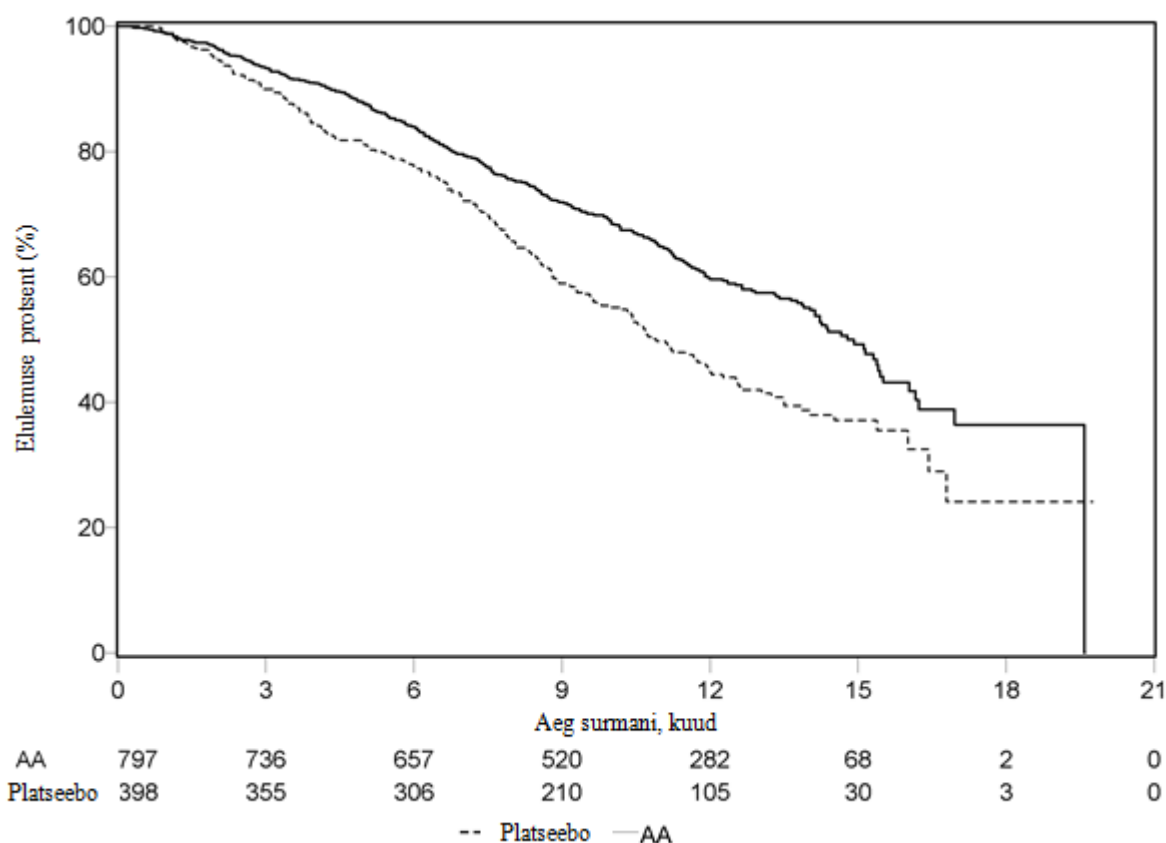
	ZYTIGA (N = 797)	Platseebo (N = 398)
Esmane elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	333 (42%)	219 (55%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-väärtus ^a	< 0,0001	
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uuendatud elulemusanalüüs		
Surmajuhtumid (%)	501 (63%)	274 (69%)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% usaldusintervall)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusintervall) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-väärtus on tuletatud ECOG sooritusvõime skoori (0–1 vs. 2), valu skoori (puudub vs. olemas), eelnevalt saadud kemoteraapia ravikuuride arvu (1 vs. 2) ja haiguse progresseerumise (ainult PSA vs. radiograafiline progresseerumine) alusel stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.

^b Riskitiheduste suhe on tuletatud stratifitseeritud proportsionaalsete riskide mudelist. Riskitiheduste suhe < 1 ZYTIGA kasuks.

Kõigil hinnatavatel ajahetkedel pärast esimest paari ravikuud oli elusolevate patsientide osakaal suurem ZYTIGA't saanud patsientide hulgas võrreldes nende osakaaluga platseebot saanute hulgas (vt joonis 6).

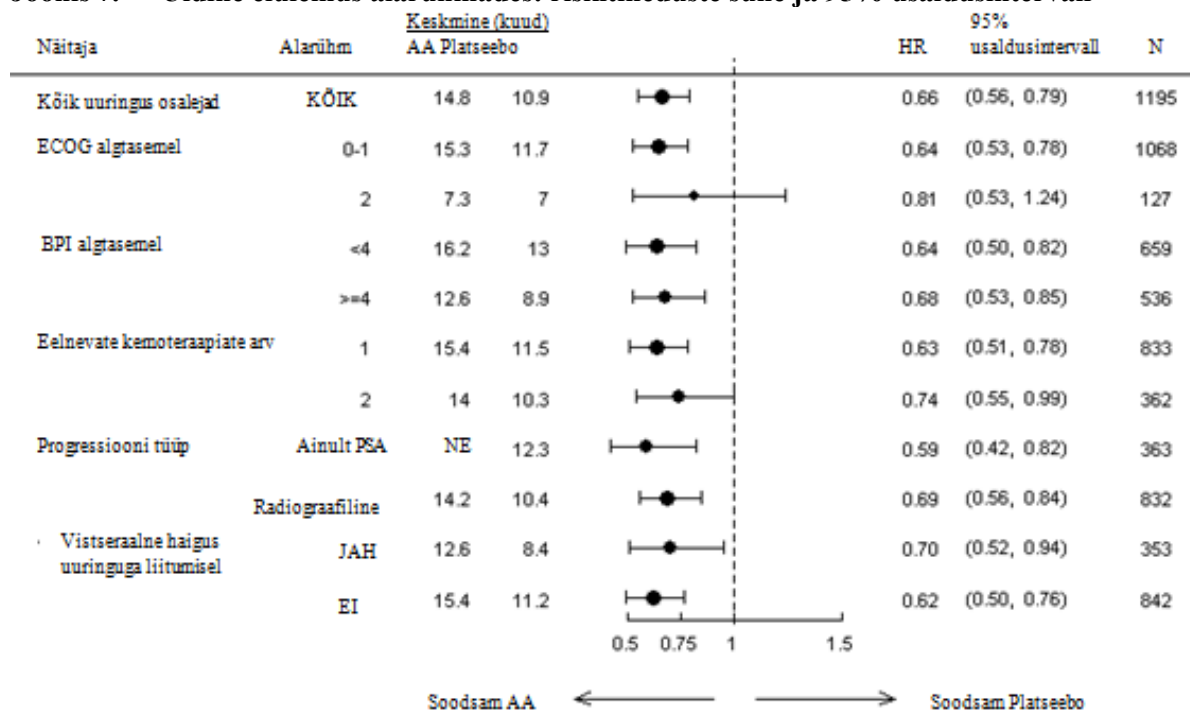
Joonis 6. Elulemuse Kaplan-Meieri kõverad patsientide hulgas, kes said kas ZYTIGA't või platseebot kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos LHRH analoogide või eelneva orhidektoomiaga



AA = ZYTIGA

Alarühma elulemuse analüüsid näitasid elulemuse seisukohalt püsivat kasulikku toimet ravi korral ZYTIGA'ga (vt joonis 7).

Joonis 7. Üldine elulemuse alarühmades: riskitiheduste suhe ja 95% usaldusintervall



AA = ZYTIGA; BPI = kinnitatud valu mõõteskaala (*Brief Pain Inventory*); UI (C.I.) = usaldusintervall; ECOG = ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor; HR = riskitiheduste suhe (*hazard ratio*); NE = ei ole võimalik hinnata (*not evaluable*)

Peale täheldatud üldise elulemuse paranemise oli ZYTIGA parem ka kõigi uuringu teiseste tulemusnäitajate poolest. Need erinevused olid statistiliselt olulised pärast kohandamist mitmetele testidele, nagu allpool toodud.

Patsientidel, kes said ZYTIGA't, näidati märkimisväärselt suuremat üldist PSA vastuse määra (defineeritud kui $\geq 50\%$ langus võrreldes algtasemega) võrreldes patsientidega, kes said platseebot – 38% vs. 10%, $p < 0,0001$.

Aja mediaan PSA taseme progresseerumiseni oli 10,2 kuud patsientidel, kes said ravi ZYTIGA'ga, ja 6,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,580; 95% usaldusintervall: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Radiograafilise progressioonivaba elulemuse mediaan oli 5,6 kuud patsientidel, kes said ravi ZYTIGA'ga, ja 3,6 kuud patsientidel, keda raviti platseeboga (riskitiheduste suhe=0,673; 95% usaldusintervall: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Valu

Leevenenud valuga patsientide osakaal oli statistiliselt olulisel määral suurem ZYTIGA'ga ravitud patsientide rühmas võrreldes platseeborühmaga (44% vs. 27%, $p = 0,0002$). Leevenenud valuga patsiendiks loeti patsient, kellel esines kindlaksmääratud valu mõõteskaala lühiküsimustiku (*Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF)) kõige tugevama valu intensiivsuse skoori vähemalt 30% langus võrreldes algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamiseskoori suurenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel neljanädalase vahega hindamisel. Valu leevenemise suhtes analüüsiti ainult patsiente, kelle algtaseme valu skoor oli ≥ 4 ja kellel oli valu skoori mõõdetud vähemalt ühel korral pärast algtaseme määramist (N=512).

ZYTIGA'ga ravitud patsientide hulgas oli valu progresseerumisega patsientide osakaal võrreldes platseeborühmaga väiksem 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) ja 18 kuu (35% vs. 46%) pärast. Valu progresseerumise all mõisteti BPI-SF-i kõige tugevama valu intensiivsuse skoori $\geq 30\%$ tõusu võrreldes algtasemega viimase 24 tunni jooksul ilma valuvaigistite kasutamise skoori vähenemiseta, mida jälgiti kahel järjestikusel visiidil, või valuvaigistite kasutamise skoori $\geq 30\%$ tõusu, mida jälgiti kahel järjestikusel visiidil. Valu progresseerumiseni kulunud aeg oli 25. protsentiilis 7,4 kuud ZYTIGA rühmas võrreldes 4,7 kuuga platseeborühmas.

Luustikuga seotud toimed

ZYTIGA'ga ravitud patsientide rühmas oli luustikuga seotud kõrvalnähtudega patsientide osakaal väiksem kui platseeborühmas nii 6 kuu (18% vs. 28%), 12 kuu (30% vs. 40%) kui ka 18 kuu (35% vs. 40%) pärast. ZYTIGA'ga ravitud patsientide rühmas oli aeg, mis kulus esimese luustikuga seotud kõrvalnähu ilmnemiseks 25. protsentiilis, kaks korda pikem kui kontrollrühmas 9,9 kuud vs. 4,9 kuud. Luustikuga seotud kõrvalnähtude all mõisteti patoloogilist murdu, seljaaju kompressiooni, luu palliatiivset kiiritusravi või luude opereerimist.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ZYTIGA'ga läbi viidud uuringute tulemused kaugelearenenud eesnäärmevähiga laste alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Abiraterooni farmakokineetikat pärast abirateroonatsetaadi manustamist on uuritud tervetel vabatahtlikel, metastaatilise kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel ja ilma vähita uuringus osalejatel, kellel esines kas maksa- või neerukahjustus. Abirateroonatsetaati muudetakse *in vivo* kiiresti abiraterooniks, mis on androgeenide biosünteesi inhibiitor (vt lõik 5.1).

Imendumine

Tühja kõhuga suu kaudu abirateroonatsetaadi võtmise järgselt saabus abiraterooni maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 tunni pärast.

Abirateroonatsetaadi koos toiduga manustamisel suurenes kuni 10 korda (AUC) ja kuni 17 korda (C_{max}) abiraterooni süsteemne ekspositsioon võrreldes tühja kõhuga manustamisega ning see sõltus toidu rasvasisaldusest. Arvestades toidukordade koostise ja sisu tavapärase varieeruvusega, võib ZYTIGA võtmine koos toiduga põhjustada ekspositsiooni väga suurt kõikumust. Seetõttu ei tohi ZYTIGA't võtta koos toiduga. ZYTIGA tabletid peab võtma ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. ZYTIGA't peab võtma vähemalt kaks tundi pärast söömist ja süüa ei tohi vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist. ZYTIGA tabletid peab alla neelama tervelt koos veega (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Inimese vereplasmas on ^{14}C -abiraterooni seonduvus plasmavalkudega 99,8%. Näiv jaotusruumala on ligikaudu 5630 l, mis viitab sellele, et abirateroon jaotub ulatuslikult perifeersetesse kudedesse.

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -abirateroonatsetaadi kapslite suu kaudu manustamist hüdrolüüsib abirateroonatsetaati abiraterooniks, mis metaboliseerub seejärel peamiselt maksas sulfaatimise, hüdroksüülumise ja oksüdeerumise teel. Enamik vereringes leiduvast radioaktiivsusest (ligikaudu 92%) leiti abiraterooni metaboliitidena. Täheldatud 15 metaboliidist moodustasid ligikaudu 43% kogu radioaktiivsusest kaks peamist metaboliiti abirateroonsulfaat ja N-oksiidabirateroonsulfaat.

Eritumine

Tervetelt uuringus osalejatelt saadud andmete alusel on abiraterooni keskmine plasma poolväärtusaeg ligikaudu 15 tundi. Pärast 1000 mg ^{14}C -abirateroonatsetaadi suukaudset manustamist oli 88% radioaktiivsest annusest tuvastatav roojast ning ligikaudu 5% uriinist. Peamised roojast leitud ühendid olid abirateroonatsetaati muutumatu kujul ja abirateroon (vastavalt ligikaudu 55% ja 22% manustatud annusest).

Maksakahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat uuriti olemasoleva kerge kuni mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel (vastavalt Child-Pugh' klass A ja B) ning tervetel kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suu kaudu manustamist oli abiraterooni süsteemne ekspositsioon kerge maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 11% ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 260%. Abiraterooni keskmine poolväärtusaeg oli kerge maksakahjustusega patsientidel pikenenud ligikaudu 18 tunnini ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 19 tunnini.

Teises uuringus uuriti abiraterooni farmakokineetikat olemasoleva raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel (n = 8) ja 8 tervel normaalse maksafunktsiooniga isikul. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega suurenes abiraterooni AUC raske maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 600% ja vaba ravimi fraktsioon 80% võrra.

Olemasoleva kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Abirateroonatsetaadi kasutamist tuleb ettevaatlikult hinnata mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja neil peab ravi kasulikkus selgelt ületama võimalikud riskid (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi abirateroonatsetaati kasutada (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Patsientide puhul, kellel tekib ravi ajal hepatotoksilisus, võib olla vajalik ravi katkestamine ja annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Abirateroonatsetaadi farmakokineetikat võrreldi lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel, kes said stabiilset hemodialüüsravi, ja normaalse neerufunktsiooniga kontrollisikutel. Pärast 1000 mg annuse ühekordset suu kaudu manustamist ei olnud abiraterooni süsteemne ekspositsioon lõppfaasis neeruhaigusega dialüüsravi saavatel uuringus osalejatel suurenenud. Manustamisel neerukahjustusega, sh raske neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja annust vähendada (vt lõik 4.2). Samas puuduvad kliinilised kogemused eesnäärmevähi ja raske neerukahjustusega patsientidel. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõigis loomade toksilisuse uuringutes oli tsirkuleeriva testosterooni sisaldus oluliselt vähenenud. Selle tulemusena täheldati elundite kaalu vähenemist ja morfoloogilisi ja/või histopatoloogilisi muutusi reproduktiivorganites ning neerupealistes, hüpofüüsis ja rinnanäärmes. Kõik muutused näitasid täielikku või osalist pöörduvust. Reproduktiivorganite ja androgeenide suhtes tundlike organite muutused vastavad abiraterooni farmakoloogiale. Kõik raviga seotud hormonaalsed muutused pöördusid või näidati nende lahenemist pärast 4-nädalast taastumisperioodi.

Nii isas- kui ka emasrottide fertiilsuse uuringutes vähendas abirateroonatsetaati fertiilsust, mis oli täielikult pöörduv 4...16 nädalat pärast abirateroonatsetaadi manustamise lõpetamist.

Arengutoksilisuse uuringus rottidel mõjutas abirateroonatsetaati tiinust, vähendades sealhulgas loodete kaalu ja elulemust. Täheldati mõju välisgenitaalidele, kuigi abirateroonatsetaati ei olnud teratogeenne.

Neis fertiilsus- ja arengutoksilisuse uuringutes rottidel olid kõik toimed seotud abirateroonatsetaadi farmakoloogilise aktiivsusega.

Peale loomade toksikoloogilistes uuringutes täheldatud reproduktiivorganite muutuste ei leitud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilistes uuringutes spetsiifilisi kahjulikke toimeid inimestele. Abirateroonatsetaati ei olnud 6-kuulises uuringus transgeensetel (Tg.rasH2) hiirtel kantserogeenne. 24-kuulises uuringus rottidel suurendas abirateroonatsetaati interstitsiaalsete rakkude neoplasmade esinemissagedust munandites. Seda leidu seostatakse abirateroonatsetaadi farmakoloogilise toimega ja rottidele spetsiifiliseks. Abirateroonatsetaati ei olnud kantserogeenne emastel rottidel.

Keskkonnariski hindamine

Toimeaine abirateroon on keskkonnaohtlik veekeskkonnas, eeskätt kaladele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (ränidioksiidiga)

Naatriumkroskarmelloos

Hüpromelloos 2910 (15 mPa.S)

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumlaaurüülsulfaat

Tableti kate

Must raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Makrogool 3350

Polüvinüülalkohol

Talk

Titaandioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 õhukese polümeerikattega tabletti PVdC/PE/PVC/alumiinium blistris ja kartongümbrises. Ühes karbis on (56 õhukese polümeerikattega tabletti) 4 ümbrist.

12 õhukese polümeerikattega tabletti PVdC/PE/PVC/alumiinium blistris ja kartongümbrises. Ühes karbis on (60 õhukese polümeerikattega tabletti) 5 ümbrist.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. See ravimpreparaat võib olla ohtlik veekeskkonnale (vt lõik 5.3).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/714/002 – 56 õhukese polümeerikattega tabletti (4 ümbrist, igas 14 tabletti)

EU/1/11/714/003 – 60 õhukese polümeerikattega tabletti (5 ümbrist, igas 12 tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.09.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.05.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
IT-04100 Borgo San Michele
Latina
Itaalia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**250 mg PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYTIGA 250 mg tabletid
abirateroni acetas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 250 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ZYTIGA't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Rasedad naised või naised, kes võivad olla rasedad, ei tohi ZYTIGA't käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/714/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZYTIGA 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**250 mg PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYTIGA 250 mg tabletid
abirateroni acetas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 250 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ZYTIGA't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Rasedad naised või naised, kes võivad olla rasedad, ei tohi ZYTIGA't käsitseda ilma kinnasteta.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/714/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**500 mg PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYTIGA 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abirateroni acetas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Võtke ZYTIGA't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/714/002 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/11/714/003 (60 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZYTIGA 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**500 mg ÜMBRIS (30 päeva)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYTIGA 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abirateroni acetas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

12 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Märkige nädalapäevad

Alguskuupäev:

Päev

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Võtke ZYTIGA't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist.

Neelake tabletid tervelt koos veega.

Tablette ei tohi purustada.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/714/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZYTIGA 500 mg

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**500 mg ÜMBRIS (28 päeva)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ZYTIGA 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abirateroni acetas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Võtke ZYTIGA't vähemalt kaks tundi pärast söömist. Ärge sööge vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist.

Neelake tabletid tervelt koos veega.

Tablette ei tohi purustada.

Esmaspäev

Teisipäev

Kolmapäev

Neljapäev

Reede

Laupäev

Pühapäev

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/714/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ZYTIGA 500 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

500 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZYTIGA 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abirateroni acetas

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag International NV

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ZYTIGA 250 mg tabletid

abirateroonatsetaat (*abirateroni acetat*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZYTIGA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ZYTIGA võtmist
3. Kuidas ZYTIGA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZYTIGA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZYTIGA ja milleks seda kasutatakse

ZYTIGA sisaldab ravimit, mida kutsutakse abirateroonatsetaadiks. Seda kasutatakse täiskasvanud meestel teistesse kehapiirkondadesse edasi levinud eesnäärmevähi raviks. ZYTIGA peatab teie organismis testosterooni tootmise; see võib aeglustada eesnäärmevähi progresseerumist.

Juhul kui ZYTIGA on määratud haiguse varajases staadiumis, kui haigus veel allub hormoonravile, siis kasutatakse seda koos testosteroonitaset langetava raviga (androgeen-deprivatsioonravi).

Kui te võtate seda ravimit, määrab teie arst teile ka teise ravimi, mille nimi on prednisoon või prednisoloon. Seda kasutatakse, et vältida teie vererõhu liigset tõusu, liigse vee kogunemist teie kehasse (vedelikupeetus) või teie vere kaaliumisisalduse liigset vähenemist.

2. Mida on vaja teada enne ZYTIGA võtmist

Ärge võtke ZYTIGA't

- kui olete abirateroonatsetaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete naine, eriti kui olete rase. ZYTIGA on ette nähtud kasutamiseks ainult meespatsientidel;
- kui teil on tõsine maksakahjustus.
- kombinatsioonis Ra-223-ga (mida kasutatakse eesnäärmevähi raviks).

Kui teil esinevad ülalnimetatud seisundid, ei tohi te seda ravimit võtta. Kui te ei ole kindel, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu arsti või apteekriga:

- kui teil on maksaprobleemid;
- kui teile on öeldud, et teie vererõhk on tõusnud, teil on südamepuudulikkus või vere kaaliumisisaldus on vähenenud (vähenenud kaaliumisisaldus veres võib suurendada südame rütmihäirete riski);
- kui teil on muud südame või veresoontega seotud probleemid;

- kui teil on ebaregulaarne või kiire südamerütm;
- kui te hingeldate;
- kui teie kehakaal on kiiresti tõusnud;
- kui teil on labajalgade, pahklude või jalgade turse;
- kui te olete varasemalt eesnäärmevähi raviks kasutanud ravimit, mida nimetatakse ketokonasooliks;
- võimalikust vajadusest võtta seda ravimit koos prednisooni või prednisolooniga;
- võimalikust mõjust teie luudele;
- kui teie veresuhkrusisaldus on suur.

Pidage nõu oma arstiga, kui teile on öeldud, et teil esineb mis tahes probleem südame või veresoontega, sealhulgas probleemid südamerütmiga (arütmia) või kui te võtate ravimeid nende seisundite tõttu.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb naha või silmade kollasus, uriini tumedaks muutumine või raske iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla maksaprobleemide sümptomid. Harva võib tekkida häireid maksa töös (nimetatakse ägedaks maksapuudulikkuseks), mis võib lõppeda surmaga.

Esineda võib punaste vereliblede arvu vähenemine, suguiha (libiido) langus, lihasnõrkus ja/või lihasvalud.

ZYTIGA't ei tohi manustada kombinatsioonis Ra-223-ga, sest see võib suurendada luumurru või surma riski.

Kui teil on plaanis võtta Ra-223 pärast ravi ZYTIGA ja prednisooni/prednisolooniga, peate ootama 5 päeva, enne kui tohite alustada ravi Ra-223-ga.

Kui te ei ole kindel, kas mõni ülalpool loetletud seisunditest kehtib teie kohta, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arsti või apteekriga.

Vere jälgimine

ZYTIGA võib mõjutada teie maksa tööd ja teil ei pruugi avalduda mingid sümptomid. Kui te võtate seda ravimit, analüüsib teie arst kindlate ajavahemike järel teie verd, et näha, kas preparaat avaldab mõju teie maksale.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Kui laps või nooruk on kogemata võtnud ZYTIGA't, pöörduge otsekohe haiglasse ja võtke pakendi infoleht kaasa, et saaksite seda näidata erakorralise meditsiini osakonna arstile.

Muud ravimid ja ZYTIGA

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on oluline, sest ZYTIGA võib tugevdada mitmete ravimite toimet, sealhulgas südameravimite, rahustite, mõnede diabeediravimite, taimsete ravimite (nt naistepuna) ja teiste ravimite toimet. Teie arst võib soovida nende ravimite annuseid muuta. Samuti võivad mõned ravimid ZYTIGA toimet tugevdada või nõrgendada. See võib põhjustada kõrvaltoimeid või ZYTIGA toimimist mitte nii tõhusalt, kui see on ette nähtud.

Androgeenide tootmist pärssiv ravi võib suurendada südame rütmihäirete riski. Öelge oma arstile, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt kinidiini, prokaiinamiidi, amiodarooni ja sotalooli);
- ravimeid, mis võivad suurendada südame rütmihäirete riski [nt metadooni (kasutatakse valu ravis ja narkomaania võõrutusravis), moksifloksatsiini (antibiootikum), antipsühhootikum (kasutatakse raskete vaimsete häirete ravis)].

Teatage oma arstile, kui te võtate mõnda eespool loetletud ravimitest.

ZYTIGA koos toiduga

- Seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõik 3 „Kuidas Zytiga't võtta”).
- ZYTIGA võtmine koos toiduga võib põhjustada kõrvaltoimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

ZYTIGA ei ole ette nähtud naistel kasutamiseks.

- **Raseduse ajal võetuna võib see ravim kahjustada sündimata last.**
- **Rasedad või naised, kes võivad olla rasedad, peavad kandma kindaid, kui nad peavad ZYTIGA't puudutama või käsitsema.**
- **Kui te olete seksuaalvahekorras rasedumisvõimelise naisega, peate te kasutama kondoomi ja tõhusat rasedumisvastast lisameetodit.**
- **Kui te olete seksuaalvahekorras raseda naisega, kasutage sündimata lapse kaitsmiseks kondoomi.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot ja käsitseda tööriistu või masinaid.

ZYTIGA sisaldab laktoosi ja naatriumi

- ZYTIGA sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- Ravim sisaldab 27,2 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes neljast tablettist koosnevas ööpäevas annuses. See on võrdne 1,36%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ZYTIGA't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Soovitatav annus on 1000 mg (neli tabletti) üks kord ööpäevas.

Ravimi võtmine

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- **Ärge võtke ZYTIGA't koos toiduga.** ZYTIGA võtmisel koos toiduga võib organismi imenduda rohkem ravimit kui vaja ja see võib põhjustada kõrvaltoimeid.
- Võtke ZYTIGA tablette ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. ZYTIGA't peab võtma vähemalt kaks tundi pärast söömist ja süüa ei tohi vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist (vt lõik 2 „ZYTIGA koos toiduga”).
- Neelake tabletid alla tervelt koos veega.
- Ärge tehke tablette katki.
- ZYTIGA't võetakse koos prednisooni või prednisolooniga. Võtke prednisooni või prednisolooni alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud.
- Kui te võtate ZYTIGA't, peate te iga päev võtma ka prednisooni või prednisolooni.
- Kui teil tekib erakorraline meditsiiniline seisund, tuleb võib-olla muuta prednisooni või prednisolooni annust. Teie arst ütleb teile, kui te peate prednisooni või prednisolooni annust muutma. Ärge lõpetage prednisooni või prednisolooni võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Teie arst võib teile ZYTIGA ja prednisooni või prednisolooni kasutamise ajal määrata ka teisi ravimeid.

Kui te võtate ZYTIGA't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate ravimit rohkem kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse.

Kui te unustate ZYTIGA't võtta

- Kui te unustate ZYTIGA't või prednisooni või prednisolooni võtta, võtke oma tavapärane annus järgmisel päeval.
- Kui te unustate ZYTIGA't või prednisooni või prednisolooni võtta rohkem kui ühe päeva jooksul, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kui te lõpetate ZYTIGA võtmise

Ärge lõpetage ZYTIGA või prednisooni või prednisolooni võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage ZYTIGA võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest toimetest:

- lihasnõrkus, lihastõmbused või südamepekslemine (palpitatsioon). Need võivad olla märgiks sellest, et teie vere kaaliumisisaldus on liiga väike.

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 kasutajal 10-st):

vedeliku kogunemine kättesse või jalgadesse, vere kaaliumisisalduse vähenemine, maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemine, liigne vererõhu tõus, kuseteede infektsioonid, kõhulahtisus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st):

vere suur rasvasisaldus, valu rinnus, ebaregulaarsed südamelöögid (kodade fibrillatsioon), südamepuudulikkus, südame löögisageduse kiirenemine, raske infektsioon, mida nimetatakse sepsiseks, luumurrud, seedehäired, veri uriinis, lööve.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st):

neerupealiste probleemid (seotud soolade ja vee tasakaalu probleemidega), ebanormaalne südamerütm (arütmia), lihasnõrkus ja/või lihasvalu.

Harv (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st):

kopsuärritus (nimetatakse ka allergiliseks alveoliidiks).

Maksatalitlushäired (nimetatakse ka ägedaks maksapuudulikkuseks).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

südameinfarkt, muutused elektrokardiogrammis – EKG-s (QT-intervalli pikenemine) ja tõsised allergilised reaktsioonid koos neelamis- või hingamisraskuste, näo, huulte, keele või kurgu turse või sügeleva lööbega.

Eesnäärmevähi ravi saavatel meestel võib väheneda luutihedus. ZYTIGA kasutamine koos prednisooni või prednisolooniga võib luuhõrenemist süvendada.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZYTIGA't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pappkarbi või pudeli sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZYTIGA sisaldab

- Toimeaine on abirateroonatsetaat. Üks tablett sisaldab 250 mg abirateroonatsetaati.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, povidoon (K29/K32), veevaba kolloidne ränidioksiid ja naatriumlaurüülsulfaat (vt lõik 2, „ZYTIGA sisaldab laktoosi ja naatriumi”).

Kuidas ZYTIGA välja näeb ja pakendi sisu

- ZYTIGA tabletid on valged kuni valkjad ovaalsed tabletid (pikkus 15,9 mm ja laius 9,5 mm), mille ühele küljele on kirjutatud „AA250”.
- Tabletid on müügil lastekindla korgiga plastikpudelis. Iga pudel sisaldab 120 tabletti. Igas pappkarbis on üks pudel.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel. +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.+48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ZYTIGA 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid abirateroonatsetaat (*abirateroni acetat*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZYTIGA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ZYTIGA võtmist
3. Kuidas ZYTIGA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZYTIGA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZYTIGA ja milleks seda kasutatakse

ZYTIGA sisaldab ravimit, mida kutsutakse abirateroonatsetaadiks. Seda kasutatakse täiskasvanud meestel teistesse kehapiirkondadesse edasi levinud eesnäärmevähi raviks. ZYTIGA peatab teie organismis testosterooni tootmise; see võib aeglustada eesnäärmevähi progresseerumist.

Juhul kui ZYTIGA on määratud haiguse varajases staadiumis, kui haigus veel allub hormoonravile, siis kasutatakse seda koos testosteroonitaset langetava raviga (androgeen-deprivatsioonravi).

Kui te võtate seda ravimit, määrab teie arst teile ka teise ravimi, mille nimi on prednisoon või prednisoloon. Seda kasutatakse, et vältida teie vererõhu liigset tõusu, liigse vee kogunemist teie kehasse (vedelikupeetus) või teie vere kaaliumisisalduse liigset vähenemist.

2. Mida on vaja teada enne ZYTIGA võtmist

Ärge võtke ZYTIGA't

- kui olete abirateroonatsetaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete naine, eriti kui olete rase. ZYTIGA on ette nähtud kasutamiseks ainult meespatsientidel;
- kui teil on tõsine maksakahjustus.
- kombinatsioonis Ra-223-ga (mida kasutatakse eesnäärmevähi raviks).

Kui teil esinevad ülalnimetatud seisundid, ei tohi te seda ravimit võtta. Kui te ei ole kindel, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu arsti või apteekriga:

- kui teil on maksaprobleemid;
- kui teile on öeldud, et teie vererõhk on tõusnud, teil on südamepuudulikkus või vere kaaliumisisaldus on vähenenud (vähenenud kaaliumisisaldus veres võib suurendada südame rütmihäirete riski);
- kui teil on muud südame või veresoontega seotud probleemid;

- kui teil on ebaregulaarne või kiire südamerütm;
- kui te hingeldate;
- kui teie kehakaal on kiiresti tõusnud;
- kui teil on labajalgade, pahklude või jalgade turse;
- kui te olete varasemalt eesnäärmevähi raviks kasutanud ravimit, mida nimetatakse ketokonasooliks;
- võimalikust vajadusest võtta seda ravimit koos prednisooni või prednisolooniga;
- võimalikust mõjust teie luudele;
- kui teie veresuhkrusisaldus on suur.

Pidage nõu oma arstiga, kui teile on öeldud, et teil esineb mis tahes probleem südame või veresoontega, sealhulgas probleemid südamerütmiga (arütmia) või kui te võtate ravimeid nende seisundite tõttu.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb naha või silmade kollasus, uriini tumedaks muutumine või raske iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla maksaprobleemide sümptomid. Harva võib tekkida häireid maksa töös (nimetatakse ägedaks maksapuudulikkuseks), mis võib lõppeda surmaga.

Esineda võib punaste vereliblede arvu vähenemine, suguiha (libiido) langus, lihasnõrkus ja/või lihasvalud.

ZYTIGA't ei tohi manustada kombinatsioonis Ra-223-ga, sest see võib suurendada luumurru või surma riski.

Kui teil on plaanis võtta Ra-223 pärast ravi ZYTIGA ja prednisooni/prednisolooniga, peate ootama 5 päeva, enne kui tohite alustada ravi Ra-223-ga.

Kui te ei ole kindel, kas mõni ülalpool loetletud seisunditest kehtib teie kohta, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arsti või apteekriga.

Vere jälgimine

ZYTIGA võib mõjutada teie maksa tööd ja teil ei pruugi avalduda mingid sümptomid. Kui te võtate seda ravimit, analüüsib teie arst kindlate ajavahemike järel teie verd, et näha, kas preparaata avaldab mõju teie maksale.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Kui laps või nooruk on kogemata võtnud ZYTIGA't, pöörduge otsekohe haiglasse ja võtke pakendi infoleht kaasa, et saaksite seda näidata erakorralise meditsiini osakonna arstile.

Muud ravimid ja ZYTIGA

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on oluline, sest ZYTIGA võib tugevdada mitmete ravimite toimet, sealhulgas südameravimite, rahustite, mõnede diabeediravimite, taimsete ravimite (nt naistepuna) ja teiste ravimite toimet. Teie arst võib soovida nende ravimite annuseid muuta. Samuti võivad mõned ravimid ZYTIGA toimet tugevdada või nõrgendada. See võib põhjustada kõrvaltoimeid või ZYTIGA toimimist mitte nii tõhusalt, kui see on ette nähtud.

Androgeenide tootmist pärssiv ravi võib suurendada südame rütmihäirete riski. Öelge oma arstile, kui te võtate:

- ravimeid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks (nt kinidiini, prokaiinamiidi, amiodarooni ja sotalooli);
- ravimeid, mis võivad suurendada südame rütmihäirete riski [nt metadooni (kasutatakse valu ravis ja narkomaania võõrutusravis), moksifloksatsiini (antibiootikum), antipsühhootikum (kasutatakse raskete vaimsete häirete ravis)].

Teatage oma arstile, kui te võtate mõnda eespool loetletud ravimitest.

ZYTIGA koos toiduga

- Seda ravimit ei tohi võtta koos toiduga (vt lõik 3 „Kuidas Zytiga't võtta”).
- ZYTIGA võtmine koos toiduga võib põhjustada kõrvaltoimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

ZYTIGA ei ole ette nähtud naistel kasutamiseks.

- Raseduse ajal võetuna võib see ravim kahjustada sündimata last.
- Kui te olete seksuaalvahekorras rasedumisvõimelise naisega, peate te kasutama kondoomi ja tõhusat rasestumisvastast lisameetodit.
- Kui te olete seksuaalvahekorras raseda naisega, kasutage sündimata lapse kaitsmiseks kondoomi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot ja käsitseda tööriistu või masinaid.

ZYTIGA sisaldab laktoosi ja naatriumi

- ZYTIGA sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.
- Ravim sisaldab 27 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes kahest tablettist koosnevas ööpäevas annuses. See on võrdne 1,35%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ZYTIGA't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Soovitatav annus on 1000 mg (kaks tabletti) üks kord ööpäevas.

Ravimi võtmine

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- **Ärge võtke ZYTIGA't koos toiduga.** ZYTIGA võtmisel koos toiduga võib organismi imenduda rohkem ravimit kui vaja ja see võib põhjustada kõrvaltoimeid.
- Võtke ZYTIGA tablette ühekordse annusena üks kord ööpäevas tühja kõhuga. ZYTIGA't peab võtma vähemalt kaks tundi pärast söömist ja süüa ei tohi vähemalt ühe tunni jooksul pärast ZYTIGA võtmist (vt lõik 2 „ZYTIGA koos toiduga”).
- Neelake tabletid alla tervelt koos veega.
- Ärge tehke tablette katki.
- ZYTIGA't võetakse koos prednisooni või prednisolooniga. Võtke prednisooni või prednisolooni alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud.
- Kui te võtate ZYTIGA't, peate te iga päev võtma ka prednisooni või prednisolooni.
- Kui teil tekib erakorraline meditsiiniline seisund, tuleb võib-olla muuta prednisooni või prednisolooni annust. Teie arst ütleb teile, kui te peate prednisooni või prednisolooni annust muutma. Ärge lõpetage prednisooni või prednisolooni võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Teie arst võib teile ZYTIGA ja prednisooni või prednisolooni kasutamise ajal määrata ka teisi ravimeid.

Kui te võtate ZYTIGA't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate ravimit rohkem kui ette nähtud, pöörduge kohe oma arsti poole või haiglasse.

Kui te unustate ZYTIGA't võtta

- Kui te unustate ZYTIGA't või prednisooni või prednisolooni võtta, võtke oma tavapärase annus järgmisel päeval.
- Kui te unustate ZYTIGA't või prednisooni või prednisolooni võtta rohkem kui ühe päeva jooksul, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kui te lõpetate ZYTIGA võtmise

Ärge lõpetage ZYTIGA või prednisooni või prednisolooni võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage ZYTIGA võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest toimetest:

- lihasnõrkus, lihastõmbused või südamepekslemine (palpitatsioon). Need võivad olla märgiks sellest, et teie vere kaaliumisisaldus on liiga väike.

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 kasutajal 10-st):

vedeliku kogunemine kättesse või jalgadesse, vere kaaliumisisalduse vähenemine, maksafunktsiooni testide tulemuste suurenemine, liigne vererõhu tõus, kuseteede infektsioonid, kõhulahtisus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st):

vere suur rasvasisaldus, valu rinnus, ebaregulaarsed südamelöögid (kodade fibrillatsioon), südamepuudulikkus, südame löögisageduse kiirenemine, raske infektsioon, mida nimetatakse sepsiseks, luumurrud, seedehäired, veri uriinis, lööve.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st):

neerupealiste probleemid (seotud soolade ja vee tasakaalu probleemidega), ebanormaalne südamerütm (arütmia), lihasnõrkus ja/või lihasvalu.

Harv (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st):

kopsuärritus (nimetatakse ka allergiliseks alveoliidiks).

Maksatalitlushäired (nimetatakse ka ägedaks maksapuudulikkuseks).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

südameinfarkt, muutused elektrokardiogrammis – EKG-s (QT-intervalli pikenemine) ja tõsised allergilised reaktsioonid koos neelamis- või hingamisraskuste, näo, huulte, keele või kurgu turse või sügeleva lööbega.

Eesnäärmevähi ravi saavatel meestel võib väheneda luutihedus. ZYTIGA kasutamine koos prednisooni või prednisolooniga võib luuhõrenemist süvendada.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZYTIGA't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pappkarbil, kartongümbrisel ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZYTIGA sisaldab

- Toimeaine on abirateroonatsetaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg abirateroonatsetaati.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (ränidioksiidiga), naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos 2910 (15 mPa.S), laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, veevaba kolloidne ränidioksiid ja naatriumlaaurüülsulfaat (vt lõik 2, „ZYTIGA sisaldab laktoosi ja naatriumi”). Õhukese polümeerikatte koostisse kuuluvad must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), makrogool 3350, polüvinüülalkohol, talk ja titaandioksiid.

Kuidas ZYTIGA välja näeb ja pakendi sisu

- ZYTIGA tabletid on lillad ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (pikkus 20 mm ja laius 10 mm), mille ühele küljele on kirjutatud „AA“ ja teisele küljele „500“. Üks 28 päeva pakend sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti 4 kartongümbrises, igaühes 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Üks 30 päeva pakend sisaldab 60 õhukese polümeerikattega tabletti 5 kartongümbrises, igaühes 12 õhukese polümeerikattega tabletti.
- Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel. +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.+48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.