

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

ZYTIGA 250 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 250 mg abirateronacetata.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži 189 mg laktoze i 6,8 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Bijele do bjelkaste ovalne tablete (15,9 mm dužine x 9,5 mm širine), s utisnutom oznakom AA250 na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

ZYTIGA je indicirana u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom za:

- liječenje novodijagnosticiranog hormonski osjetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (engl. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) u odraslih muškaraca u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) (vidjeti dio 5.1)
- liječenje metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (engl. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) u odraslih muškaraca koji nemaju simptome ili imaju blage simptome nakon neuspješne terapije deprivacijom androgena, u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana (vidjeti dio 5.1)
- liječenje mCRPC-a u odraslih muškaraca čija je bolest napredovala tijekom ili nakon kemoterapijskog protokola temeljenog na docetakselu.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora biti propisan od strane odgovarajućeg zdravstvenog radnika.

#### Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (četiri tablete od 250 mg) primijenjeno u jednoj dnevnoj dozi koja se ne smije uzimati s hranom (vidjeti "Način primjene" u nastavku). Uzimanje tableta s hranom povećava sustavnu izloženost abirateronu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

#### *Doziranje prednizona ili prednizolona*

Kod mHSPC-a, ZYTIGA se uzima s 5 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Kod mCRPC-a, ZYTIGA se uzima s 10 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Medicinska kastracija analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) mora se nastaviti tijekom liječenja u bolesnika koji nisu kastrirani operativnim zahvatom.

### *Preporučeno praćenje*

Vrijednosti serumskih transaminaza potrebno je odrediti prije početka liječenja, svaka dva tjedna u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Krvni tlak, razinu kalija u serumu i retenciju tekućine potrebno je kontrolirati jednom mjesečno (vidjeti dio 4.4). Međutim, bolesnike koji imaju značajan rizik kongestivnog zatajenja srca potrebno je kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s postojećom hipokalemijom ili u onih kod kojih se razvije hipokalemija tijekom liječenja lijekom ZYTIGA, razmotrite održavanje razine kalija u bolesnika na  $\geq 4,0$  mM.

Za bolesnike koji razviju toksičnosti stupnja  $\geq 3$  uključujući hipertenziju, hipokalemiju, edem i druge nemineralokortikoidne toksičnosti, liječenje treba prekinuti te uvesti prikladnu medicinsku skrb. Liječenje lijekom ZYTIGA ne treba ponovno uvoditi dok se simptomi toksičnosti ne smanje do stupnja 1, ili povuku na početne vrijednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza lijeka ZYTIGA, prednizona ili prednizolona, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

### *Hepatotoksičnost*

U bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvije hepatotoksičnost (porast razine alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od 5 puta iznad gornje granice normale [GGN]), liječenje se mora odmah zaustaviti (vidjeti dio 4.4). Nakon povratka vrijednosti jetrenih enzima na početne, liječenje se može ponovno započeti smanjenom dozom od 500 mg (dvije tablete) jedanput dnevno. U bolesnika u kojih se ponovno započinje liječenje, razine transaminaza u serumu treba kontrolirati najmanje svaka dva tjedna u prva tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se i pri smanjenoj dozi od 500 mg na dan ponovno pojavi hepatotoksičnost, liječenje treba prekinuti.

Ako se u bolesnika bilo kada tijekom terapije razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta GGN), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s postojećim blagim oštećenjem jetre, Child-Pugh stadij A.

Pokazalo se da umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh stadij B) povećava sustavnu izloženost abirateronu približno četiri puta nakon primjene pojedinačnih oralnih doza abirateronacetata od 1000 mg (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i učinkovitosti primjene višekratnih doza abirateronacetata u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadija B ili C). Primjenu lijeka ZYTIGA mora se pažljivo procijeniti u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik, (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). ZYTIGA se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva u bolesnika s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. U tih se bolesnika savjetuje oprez (vidjeti dio 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka ZYTIGA u pedijatrijskoj populaciji.

### Način primjene

ZYTIGA se primjenjuje peroralnim putem.

Tablete se moraju uzimati najmanje dva sata nakon jela i najmanje sat vremena nakon uzimanja tableta ne smije se uzeti nikakva hrana. Tablete treba progutati cijele s vodom.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dio 4.6).
- Teško oštećenje jetre [Child-Pugh stadij C (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2)].
- ZYTIGA s prednizonom ili prednizolonom je kontraindicirana u kombinaciji s Ra-223.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Hipertenzija, hipokalemija, retencija tekućine i zatajenje srca zbog prekomjerne razine mineralokortikoida

ZYTIGA može uzrokovati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine (vidjeti dio 4.8) kao posljedicu povećane razine mineralokortikoida uslijed inhibicije enzima CYP17 (vidjeti dio 5.1). Istodobna primjena kortikosteroida suprimira djelovanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH), što dovodi do smanjene incidencije i težine ovih nuspojava. Potreban je oprez u liječenju bolesnika čije se postojeće bolesti mogu pogoršati zbog povišenja krvnog tlaka, hipokalemije (npr. bolesnici koji uzimaju srčane glikozide) ili retencije tekućine (npr. bolesnici sa zatajenjem srca, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktomiokarda ili ventrikularnom aritmijom, te bolesnici s teškim oštećenjem bubrega).

ZYTIGA se treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anamnezom kardiovaskularnih bolesti. U ispitivanjima faze 3 provedenim s lijekom ZYTIGA nisu uključivani bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestirala infarktomiokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom te bolesnici sa zatajivanjem srca stupnja III i IV (ispitivanje 301) ili sa zatajivanjem srca stupnja II do IV (ispitivanja 3011 i 302), prema New York Heart Association (NYHA) ili ejekcijskom frakcijom srca < 50%. Iz ispitivanja 3011 i 302, isključeni su bolesnici s atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama, koji zahtijevaju medicinsko liječenje. Nije bila ustanovljena sigurnost primjene u bolesnika s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) < 50% niti u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA stupnja III ili IV (u ispitivanju 301), niti sa zatajivanjem srca NYHA stupnja II do IV (u ispitivanjima 3011 i 302), (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Prije liječenja bolesnika sa značajnim rizikom za nastanak kongestivnog zatajenja srca (npr. zatajenje srca, nekontrolirana hipertenzija ili srčani događaji poput ishemijske bolesti srca u anamnezi), razmotrite procjenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Prije liječenja lijekom ZYTIGA, potrebno je liječiti zatajenje srca, te optimizirati funkciju srca. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine treba korigirati i kontrolirati. Tijekom liječenja treba kontrolirati krvni tlak, kalij u serumu, zadržavanje tekućine (povećanje težine, periferni edemi) i druge znakove i simptome kongestivnog zatajenja srca, svaka 2 tjedna tijekom tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno i korigirati primijećena odstupanja. Produljenje QT intervala zabilježeno je u bolesnika s hipokalemijom vezanom uz liječenje lijekom ZYTIGA. Procijenite srčanu funkciju, prema kliničkim indikacijama, uvedite prikladno liječenje i uzmite u obzir prekid ovog liječenja, ako dođe do klinički značajnog smanjenja srčane funkcije (vidjeti dio 4.2).

##### Hepatotoksičnost i oštećenje jetre

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto u situacijama izrazitog povećanja razine jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Razine transaminaza u serumu treba izmjeriti prije liječenja, svaka dva tjedna u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znakovi koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah je potrebno izmjeriti razine serumskih transaminaza. Ako bilo kada tijekom liječenja ALT ili AST naraste više od 5 puta GGN, liječenje treba odmah prekinuti i pažljivo nadzirati funkciju jetre. Liječenje se može ponovno započeti tek kada se vrijednosti jetrenih enzima vrate na početne, i to sa smanjenom dozom (vidjeti dio 4.2).

Ako se u bolesnika bilo kada tijekom liječenja razvije ozbiljna hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta GGN), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

Bolesnici s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga, nema podataka koji bi opravdali primjenu lijeka ZYTIGA u toj populaciji.

Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti višestrukih doza abirateronacetata kada ga

uzimaju bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C). Primjenu lijeka ZYTIGA u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik, mora se pažljivo procijeniti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). ZYTIGA se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljeni akutno zatajenje jetre i fulminantni hepatitis, neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

#### Ukidanje kortikosteroida i pokrivanje stresnih situacija

Preporučuje se oprez i potreban je nadzor zbog moguće adrenokortikalne insuficijencije ako bolesnik prestane uzimati prednizon ili prednizolon. Ako se liječenje lijekom ZYTIGA nastavi nakon ukidanja kortikosteroida, bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili simptomi prekomjerne razine mineralokortikoida (vidjeti gore u tekstu).

U bolesnika na prednizonu ili prednizolonu koji su izloženi nesvakidašnjem stresu, može biti indicirana primjena povišenih doza kortikosteroida prije, za vrijeme i nakon stresne situacije.

#### Gustoća kostiju

U muškaraca s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate može doći do smanjenja gustoće kostiju. Primjena lijeka ZYTIGA u kombinaciji s glukokortikoidom može pojačati taj učinak.

#### Prethodna primjena ketokonazola

U bolesnika koji su prethodno liječili karcinom prostate ketokonazolom mogu se očekivati manje stope odgovora na liječenje.

#### Hiperglikemija

Primjena glukokortikoida može pojačati hiperglikemiju, stoga bolesnicima s dijabetesom treba redovito mjeriti šećer u krvi.

#### Primjena s kemoterapijom

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene lijeka ZYTIGA sa citotoksičnom kemoterapijom nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

#### Nepodnošenje pomoćnih tvari

Ovaj lijek sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadržava i više od 1 mmol (odnosno 27,2 mg) natrija po dozi od četiri tablete. To treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na režimu prehrane s kontroliranim unosom natrija.

#### Mogući rizici

U muškaraca s metastatskim karcinomom prostate, uključujući i one koji se liječe lijekom ZYTIGA, mogu se javiti anemija i seksualna disfunkcija.

#### Učinci na poprečno prugaste mišiće

U bolesnika koji su liječeni lijekom ZYTIGA prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina se tih slučajeva razvila tijekom prvih 6 mjeseci liječenja uz oporavak nakon prekida uzimanja lijeka ZYTIGA. Preporučeno je oprez u bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima poznate povezanosti s miopatijom/rabdomiolizom.

#### Interakcije s drugim lijekovima

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 tijekom liječenja treba izbjegavati, osim ako ne postoji terapijska alternativa, obzirom na rizik smanjenja izloženosti abirateronu (vidjeti dio 4.5).

#### Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona s Ra-223

Liječenje abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji s Ra-223 je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3) radi povećanog rizika fraktura i trenda povećane smrtnosti među bolesnicima s rakom prostate bez simptoma ili s blagim simptomima, kako je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima.

Sljedeće liječenje s Ra-223 nije preporučeno započinjati barem 5 dana nakon zadnje primjene lijeka ZYTIGA u kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Djelovanje hrane na abirateronacetat

Primjena s hranom značajno povećava apsorpciju abirateronacetata. Djelotvornost i sigurnost kada se uzima s hranom nisu ustanovljene, stoga se ovaj lijek ne smije uzimati s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

##### Interakcije s drugim lijekovima

###### *Mogući utjecaj drugih lijekova na izloženost abirateronu*

U kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, u zdravih ispitanika koji su prethodno primali jaki CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg dnevno tijekom 6 dana, zatim jednokratnu dozu abirateronacetata 1000 mg, prosječna izloženost  $AUC_{\infty}$  abiraterona u plazmi je smanjena za 55%.

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitala, Gospine trave [*Hypericum perforatum*]) tijekom liječenja treba izbjegavati, osim ako nema terapijske alternative.

U odvojenom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija u zdravih ispitanika, istodobna primjena ketokonazola, snažnog CYP3A4 inhibitora nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku abiraterona.

###### *Mogući utjecaj na izloženost drugim lijekovima*

Abirateron je inhibitor jetrenih enzima koji sudjeluju u biotransformaciji lijekova, CYP2D6 i CYP2C8. U ispitivanju u kojem su se trebali utvrditi učinci abirateronacetata (uz prednizon) na jednu dozu dekstrometorfana, supstrata CYP2D6, sustavna izloženost (AUC) dekstrometorfanu povećala se približno 2,9 puta.  $AUC_{24}$  dekstromorfana, aktivnog metabolita dekstrometorfana, povećala se za približno 33%.

Preporučuje se oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se aktiviraju ili metaboliziraju putem CYP2D6, a osobito s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjenje doze lijekova s uskim terapijskim indeksom koji se metaboliziraju putem CYP2D6. Neki od lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 su metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (posljednja tri lijeka trebaju CYP2D6 za stvaranje svojih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko djelovanje).

U ispitivanju interakcija lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C8 u zdravih ispitanika, kada se pioglitazon davao zajedno s jednom dozom od 1000 mg abirateronacetata, AUC pioglitazona je bila povećana za 46%, a AUC M-III i M-IV, aktivnih metabolita pioglitazona, svaka smanjena za 10%. Iako ovi rezultati ukazuju da se ne očekuju klinički značajna povećanja izloženosti kada se lijek ZYTIGA kombinira s lijekovima koji se eliminiraju pretežno putem CYP2C8, kada se primjenjuju istodobno, bolesnike se mora pratiti na znakove toksičnosti povezane s CYP2C8 supstaratom s uskim terapijskim indeksom.

*In vitro* je pokazano da glavni metaboliti abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat inhibiraju OATP1B1 transporter unosa u jetru što posljedično može povisiti koncentracije lijekova koji se eliminiraju putem OATP1B1. Nema dostupnih kliničkih podataka koji potvrđuju interakcije temeljene na transporteru.

###### *Primjena s lijekovima poznatim po produljenju QT intervala*

Budući da liječenje androgenom deprivacijom može produljiti QT interval, savjetuje se oprez kad se lijek ZYTIGA primjenjuje s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili s lijekovima koji mogu inducirati *torsades de pointes* poput antiaritmika skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadona, moksifloksacina, antipsihotika, itd.

#### *Primjena sa spironolaktonom*

Spironolakton se veže na androgene receptore i može povisiti razine prostatičnog specifičnog antigena (PSA). Primjena s lijekom ZYTIGA se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Nema podataka o primjeni lijeka ZYTIGA u trudnoći u ljudi, a lijek nije namijenjen za primjenu u žena reproduktivne dobi.

#### Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je koristiti kondom ako bolesnik ima spolni odnos s trudnicom. Ako bolesnik ima spolni odnos sa ženom reproduktivne dobi, potrebno je koristiti kondom zajedno s još nekom učinkovitom metodom kontracepcije. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

#### Trudnoća

ZYTIGA nije namijenjena za primjenu u žena i kontraindicirana je u žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

#### Dojenje

ZYTIGA nije namijenjena za primjenu u žena.

#### Plodnost

Abirateron je utjecao na plodnost u mužjaka i ženki štakora, ali taj je učinak bio potpuno reverzibilan (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

ZYTIGA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

U analizi nuspojava u ispitivanjima faze 3 s lijekom ZYTIGA, nuspojave koje su bile zabilježene u  $\geq 10\%$  bolesnika bile su periferni edem, hipokalemija, hipertenzija, infekcija mokraćnih puteva i povišena alanin aminotransferaza i/ili povišena aspartat aminotransferaza. Druge važne nuspojave uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis.

Kao farmakodinamičku posljedicu mehanizma djelovanja lijeka, ZYTIGA može prouzročiti hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine. U ispitivanjima faze 3 očekivane mineralokortikoidne nuspojave zabilježene su češće u bolesnika liječenih abirateronacetatom nego u bolesnika koji su primali placebo: hipokalemija (18% naspram 8%), hipertenzija (22% naspram 16%) i retencija tekućine (periferni edem) (23% naspram 17%). U bolesnika liječenih abirateronacetatom, hipokalemija stupnja 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE (verzija 4.0)) zabilježena je u 6%, odnosno 2% bolesnika, hipertenzija stupnja 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) u zabilježena je u 8%, odnosno 5% bolesnika, a retencija tekućine (periferni edem) stupnja 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je u 1%, odnosno 1% bolesnika. Mineralokortikoidne reakcije općenito su se mogle uspješno liječiti. Istodobna primjena kortikosteroida smanjuje incidenciju i težinu tih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

#### Tablični popis nuspojava

U ispitivanjima bolesnika s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate koji su liječeni analogom LHRH-a, ili su ranije podvrgnuti orhidektomiji, ZYTIGA je primjenjena u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona (bilo 5 ili 10 mg na dan ovisno o indikaciji).

U tablici su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet popisane prema kategorijama učestalosti, definiranim kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava i učestalost
<b>Infekcije i infestacije</b>	vrlo često: infekcija mokraćnih puteva često: sepsa
<b>Endokrini poremećaji</b>	manje često: adrenalna insuficijencija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	vrlo često: hipokalemija često: hipertrigliceridemija
<b>Srčani poremećaji</b>	često: zatajenje srca*, angina pectoris, fibrilacija atrijska, tahikardija manje često: ostale aritmije nepoznato: infarkt miokarda, produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
<b>Krvožilni poremećaji</b>	vrlo često: hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	rijetko: alergijski alveolitis <sup>a</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	vrlo često: proljev često: dispepsija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	vrlo često: povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze <sup>b</sup> rijetko: fulminantni hepatitis, akutno zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	često: osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	manje često: miopatija, rabdomioliza
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	često: hematurija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	vrlo često: periferni edem
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	često: frakture**

\* Zatajenje srca uključuje i kongestivno zatajenje srca, poremećaj funkcije lijeve klijetke i smanjenu ejectivesku frakciju.

\*\* Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture uz iznimku patoloških fraktura.

<sup>a</sup> Spontane prijave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>b</sup> Povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze uključuje povišen ALT, povišen AST i poremećaj funkcije jetre.

U bolesnika liječenih abirateronacetatom nastupile su sljedeće nuspojave stupnja 3 prema CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija u 5%; infekcija mokraćnih puteva u 2%; povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze u 4%; hipertenzija u 6%; frakture u 2%; periferni edemi, zatajenje srca i fibrilacija atrijska, svaka u 1% bolesnika. Hipertrigliceridemija i angina pectoris stupnja 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se u  $< 1\%$  bolesnika. Infekcija mokraćnih puteva, povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze, hipokalemija, zatajenje srca, atrijska fibrilacija i frakture stupnja 4 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se u  $< 1\%$  bolesnika.

Viša incidencija hipertenzije i hipokalemije bila je zabilježena u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011). Hipertenzija je bila prijavljena u 36,7% bolesnika u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u usporedbi s 11,8% i 20,2% u ispitivanjima 301, odnosno 302. Hipokalemija je bila



zabilježena u 20,4% bolesnika u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u usporedbi s 19,2% i 14,9% u ispitivanjima 301, odnosno 302).

Incidencija i težina nuspojava bila je veća u podskupini bolesnika s početnom vrijednosti funkcionalnog stanja prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) jednakoj 2, te također i u starijih bolesnika ( $\geq 75$  godina).

### Opis odabranih nuspojava

#### *Kardiovaskularne reakcije*

Ni u jedno od tri ispitivanja faze 3 nisu uključivani bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestirala infarktomiokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom te bolesnici sa zatajavanjem srca NYHA stupnja III i IV (ispitivanje 301) ili zatajavanjem srca stupnja II do IV (ispitivanja 3011 i 302) ili ejekcijskom frakcijom srca  $< 50\%$ . Svi uključeni bolesnici (i oni koji su primali lijek i oni koji su primali placebo) istodobno su liječeni androgenom deprivacijom, najčešće primjenom LHRH-analoga, a ta je terapija bila povezana s dijabetesom, infarktomiokarda, cerebrovaskularnim događajima i slučajevima iznenadne srčane smrti. Incidencije kardiovaskularnih nuspojava u ispitivanjima faze 3 u bolesnika koji uzimaju abirateronacetat u odnosu na bolesnike koji uzimaju placebo bile su sljedeće: atrijska fibrilacija 2,6% naspram 2,0%, tahikardija 1,9% naspram 1,0%, angina pectoris 1,7% naspram 0,8%, zatajenje srca 0,7% naspram 0,2% i aritmija 0,7% naspram 0,5%.

#### *Hepatotoksičnost*

U bolesnika liječenih abirateronacetatom zabilježena je hepatotoksičnost karakterizirana povišenim razinama ALT-a, AST-a i ukupnog bilirubina. Hepatotoksičnosti stupnja 3 i 4 (npr. ALT ili AST povišen  $> 5$  x iznad gornje granice normale (GGN) ili bilirubin povišen  $> 1,5$  x GGN) zabilježene su u približno 6% bolesnika koji su primali abirateronacetat ukupno u kliničkim ispitivanjima faze 3, a tipično bi se javljale u prva 3 mjeseca nakon započinjanja liječenja. U ispitivanju 3011, hepatotoksičnosti stupnja 3 i 4 bile su zabilježene u 8,4% bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA. U deset bolesnika koji su uzimali lijek ZYTIGA lijek je ukinut iz terapije radi hepatotoksičnosti; dvoje ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 2, šest ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 3, a dvoje ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 4. Niti jedan bolesnik nije umro radi hepatotoksičnosti u ispitivanju 3011. U kliničkim ispitivanjima faze 3 bilo je vjerojatnije da će se porast vrijednosti testova jetrene funkcije javiti u bolesnika koji su imali povišeni ALT ili AST na početku ispitivanja nego u onih čije su početne vrijednosti bile normalne. Kad je uočen porast ALT-a ili AST-a  $> 5$  x GGN, ili povišenje vrijednosti bilirubina  $> 3$  x GGN, liječenje abirateronacetatom je privremeno ili trajno prekinuto. U dva slučaja nastupilo je izraženo povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4). U ta dva bolesnika, koja su na početku imala normalnu jetrenu funkciju, došlo je do porasta ALT-a ili AST-a 15 do 40 x GGN, a bilirubina 2 do 6 x GGN. Nakon prekida liječenja, u oba su se bolesnika normalizirale vrijednosti testova jetrene funkcije, a u jednog je bolesnika ZYTIGA ponovno uvedena u liječenje, bez naknadnog porasta vrijednosti testova jetrene funkcije. U ispitivanju 302 u 35 (6,5%) bolesnika liječenih abirateronacetatom, primijećen je porast razina ALT ili AST stupnja 3 ili 4. Porast aminotransferaza povukao se kod svih osim kod 3 bolesnika (2 su imala nove višestruke metastaze u jetri, a 1 porast AST približno 3 tjedna nakon posljednje doze abirateronacetata). U kliničkim ispitivanjima faze 3, prekidi liječenja zbog povišenja ALT i AST ili poremećaja funkcije jetre prijavljeni su u 1,1% bolesnika liječenih abirateronacetatom odnosno 0,6% bolesnika koji su primali placebo; nije prijavljena nijedna smrt zbog hepatotoksičnosti.

U kliničkim je ispitivanjima rizik od hepatotoksičnosti umanjen činjenicom da nisu uključivani bolesnici s postojećim hepatitisom ili značajnim abnormalnostima testova jetrene funkcije. Iz ispitivanja 3011, bili su isključeni bolesnici s početnom vrijednosti ALT-a i AST-a  $> 2,5$  x GGN, bilirubin  $> 1,5$  x GGN ili oni s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili kroničnom bolesti jetre; ascitesom ili poremećajima krvarenja sekundarnima u odnosu na disfunkciju jetre. Iz ispitivanja 301, isključeni su bolesnici s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a  $\geq 2,5$  x GGN ako nije bilo metastaza u jetri, odnosno  $> 5$  x GGN ako su bile prisutne metastaze u jetri. U ispitivanju 302, bolesnici s metastazama u jetri nisu bili prikladni, a bolesnici s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a  $\geq 2,5$  x GGN, bili su isključeni. Povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije u bolesnika koji su

sudjelovali u kliničkim ispitivanjima rješavalo se odlučno prekidanjem liječenja, a ponovno uvođenje lijeka dozvoljeno je tek nakon što su se vrijednosti testova jetrene funkcije vratile na one koje je bolesnik imao prije početka ispitivanja (vidjeti dio 4.2). U bolesnika u kojih su ALT ili AST bili povišeni > 20 x GGN liječenje nije ponovno započeto. Nije poznata sigurnost ponovne primjene lijeka u tih bolesnika. Mehanizam nastanka hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Iskustva u ljudi vezano uz predoziranje lijekom ZYTIGA su ograničena.

Ne postoji specifični antidot. U slučaju predoziranja, treba zaustaviti primjenu lijeka i primijeniti opće potporne mjere, uključujući nadzor zbog moguće pojave aritmije, hipokalemije te znakova i simptoma retencije tekućine. Treba procijeniti i funkciju jetre.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, ostali antagonisti hormona i srodni lijekovi, ATK oznaka: L02BX03

#### Mehanizam djelovanja

Abirateronacetat (ZYTIGA) se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 $\alpha$ -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Taj je enzim aktivan i potreban za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate. CYP17 katalizira konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 $\alpha$ -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cijepanjem veze C17,20 u prekursor androstenedion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećanog stvaranja mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama (vidjeti dio 4.4).

Karcinom prostate osjetljiv na androgene odgovara na liječenje kojim se snižavaju razine androgena. Liječenja androgenom deprivacijom, poput liječenja analogima LHRH ili orhidektomijom, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utječu na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlijezdama niti u tumoru. Liječenje lijekom ZYTIGA snižava koncentracije testosterona u serumu ispod razine detekcije (komercijalno dostupnim testovima) kad se primjenjuje zajedno s analogima LHRH (ili orhidektomijom).

#### Farmakodinamički učinci

ZYTIGA snižava razinu testosterona i drugih androgena u serumu na vrijednosti niže od onih koje se postižu primjenom samo LHRH- analoga ili orhidektomijom. To je rezultat selektivne inhibicije enzima CYP17, potrebnog za biosintezu androgena. PSA služi kao tumorski biljeg u bolesnika s karcinomom prostate. U kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu kemoterapiju taksanom, u 38% bolesnika liječenih abirateronacetatom te u 10% bolesnika koji su primali placebo zabilježeno je najmanje 50%-tno sniženje razine PSA u odnosu na početne vrijednosti.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost je ustanovljena u tri randomizirana placebom kontrolirana multicentrična klinička ispitivanja faze 3 (ispitivanja 3011, 302 i 301), provedena u bolesnika s mHSPC-om i mCRPC-om. U ispitivanje 3011 bili su uključeni bolesnici s novodijagnosticiranim mHSPC-om (unutar 3 mjeseca od randomizacije) koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Prognoza visokog rizika bila je

definirana s najmanje 2 od sljedeća 3 faktora rizika: (1) Gleasonov zbroj  $\geq 8$ ; (2) prisutnost 3 ili više lezija na snimki kostiju; (3) prisutnost mjerljivih visceralnih (isključujući bolest limfnih čvorova) metastaza. U aktivnoj skupini, ZYTIGA je primijenjena u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona od 5 mg jedanput na dan dodatno uz terapiju deprivacijom androgena, ADT (LHRH agonist ili orhidektomija), što je bilo standardno liječenje. Bolesnici u kontrolnoj skupini primili su ADT i placebo umjesto lijeka ZYTIGA i prednizona. U ispitivanje 302 uključeni su bolesnici koji nisu prethodno primali docetaksel, dok su u ispitivanje 301 uključeni bolesnici su prethodno bili primali docetaksel. Bolesnici su primali neki LHRH-analog ili su prethodno podvrgnuti orhidektomiji. U skupini koja je aktivno liječena, ZYTIGA je primijenjena u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona od 5 mg dvaput na dan. Bolesnici u kontrolnoj skupini primali su placebo i nisku dozu prednizona ili prednizolona od 5 mg dvaput na dan.

Promjene koncentracije PSA u serumu ne pretkazuju uvijek kliničku korist. Stoga je u svim ispitivanjima preporučeno da bolesnici nastave s liječenjem u ispitivanju dok se ne ustanove kriteriji za prekid primjene, prema specifičnim zahtjevima za pojedino ispitivanje, navedenim niže.

U svim ispitivanjima primjena spironolaktona nije bila dopuštena, budući da se spironolakton veže na androgene receptore i može povisiti razine PSA.

### ***Ispitivanje 3011 (bolesnici s novodijagnosticiranim mHSPC-om visokog rizika)***

U ispitivanju 3011, (n=1199) medijan dobi uključenih bolesnika bio je 67 godina. Raspodjela bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 832 bijelca (69,4%), 246 azijata (20,5%), 25 crne rase ili afroamerikanaca (2,1%) i 80 ostalih (6,7%), nepoznato/neprijavljeno 13 (1,1%) i 3 američka indijanca ili domoroca s Aljaske (0,3%). Za 97% bolesnika ECOG funkcionalno stanje bilo je 0 ili 1. Bolesnici s utvrđenim metastazama na mozgu, nekontroliranom hipertenzijom, značajnom bolesti srca ili zatajenjem srca NYHA stupnja II-IV bili su isključeni. Bolesnici koji su bili prethodno liječeni farmakoterapijom, radioterapijom ili kirurškim zahvatom metastatskog raka prostate bili su isključeni s iznimkom od najviše 3 mjeseca ADT-a ili 1 ciklusa palijativne radijacije ili kirurškog zahvata za liječenje simptoma koji su rezultat metastatske bolesti. Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez radiografske progresije (od engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS) Medijan početne vrijednosti rezultata boli, mjereno prema Kratkom upitniku o boli (od engl. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) bio je 2,0 i u liječenoj i u placebo skupini. Dodatno uz koprimaryne mjere ishoda, korist je procijenjena i pomoću vremena do pojave koštanih događaja, vremena do sljedeće terapije za rak prostate, vremena do započinjanja kemoterapije, vremena do progresije boli i vremena do progresije PSA. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljenje bez radiografske progresije bilo je definirano kao vrijeme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti radi bilo kojeg uzroka. Radiografska progresija uključila je progresiju prema snimci kosti (prema modicifiranim PCWG2 kriterijima) ili progresiju lezija mekog tkiva prema CT-u ili MR-u (prema RECIST 1,1 kriterijima).

Bila je zabilježena značajna razlika u rPFS između dvije liječene skupine (vidjeti Tablicu 2 i Sliku 1).

**Tablica 2: Preživljenje bez radiografske progresije – Stratificirana analiza; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)**

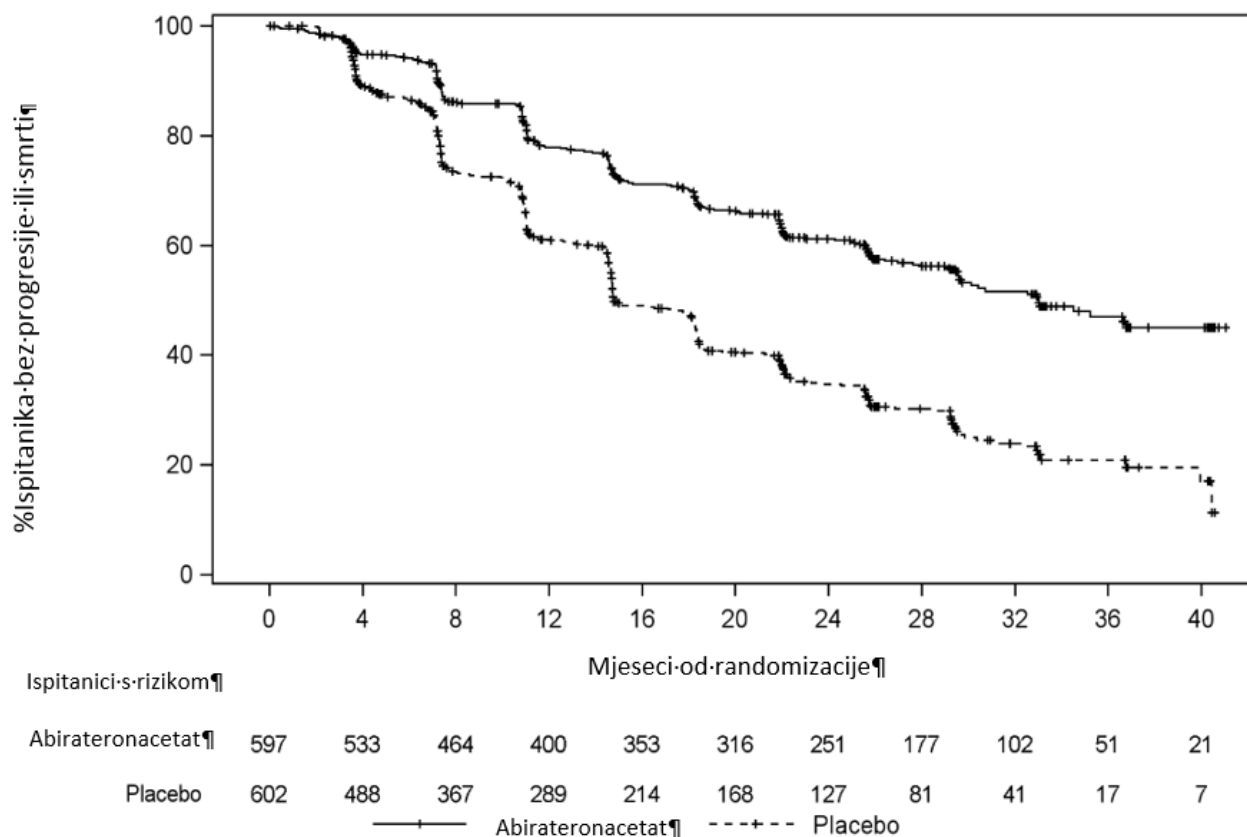
	AA-P	Placebo
Randomizirani ispitanici	597	602
Događaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurirano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Vrijeme do događaja (mjeseci)		
Medijan (95% CI)	33,02 (29,57, NP)	14,78 (14,69, 18,27)
Raspon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p vrijednost <sup>a</sup>	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Napomena: += cenzurirano opažanje, NP=nije procjenjivo. Radiografska progresija i smrt uzeti su u obzir pri definiranju rPFS događaja. AA-P= ispitanici koji su primili abirateronacetat i prednizon.

<sup>a</sup> p vrijednost je iz log-rang testa stratificiranog prema ECOG funkcionalnom stanju (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

<sup>b</sup> Omjer hazarda je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 u korist AA-P.

**Slika 1: Kaplan-Meierov grafički prikaz preživljenja bez radiografske progresije; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)**



Statistički značajno poboljšanje za OS u korist za AA-P uz ADT bilo je zabilježeno uz 38%-tno smanjenje rizika od smrti u usporedbi s placebom uz ADT (HR=0,621; 95% CI: 0,509, 0,756; p<0,0001), prelazeći unaprijed definiranu granicu za OS u interim analizi 1 od 0,010) (vidjeti Tablicu 3 i Sliku 2).

**Tablica 3: Ukupno preživljenje, Stratificirana analiza; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)**

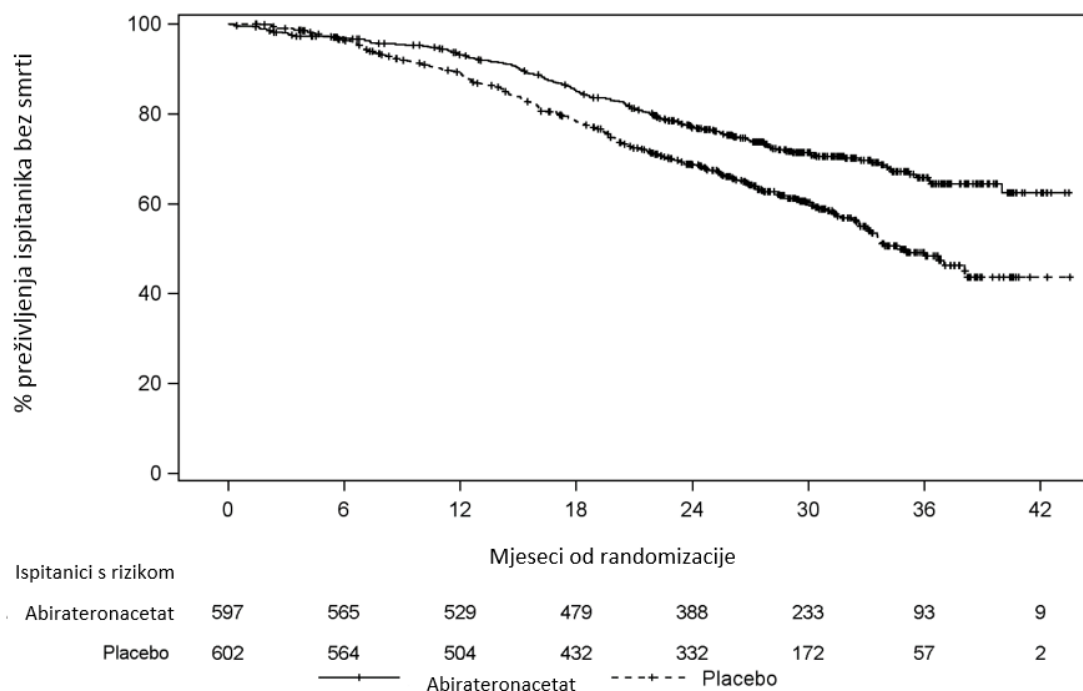
	AA-P	Placebo
Randomizirani ispitanici	597	602
Događaj	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Cenzurirano	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Ukupno preživljenje (mjeseci)		
Medijan (95% CI)	NP (NP, NP)	34,73 (33,05, NP)
Raspon	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p vrijednost <sup>a</sup>	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) <sup>b</sup>	0,621 (0,509, 0,756)	

Napomena: += cenzurirano opažanje, NP = nije procjenjivo. AA-P= ispitanici koji su primili abirateronacetat i prednizon

<sup>a</sup> p vrijednost je iz log-rang testa stratificiranog prema ECOG funkcionalnom stanju (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

<sup>b</sup> Omjer hazarda je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 u korist AA-P.

**Slika 2: Kaplan-Meierov grafički prikaz ukupnog preživljenja; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)**



Analize podskupina dosljedno su dale prednost liječenju lijekom ZYTIGA. Učinak AA-P liječenja na rPFS i OS kroz unaprijed definirane podskupine bio je pozitivan i konzistentan u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podskupinu ECOG rezultata 2 gdje nije zabilježen trend prema koristi, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka.

Dodatno na zabilježena poboljšanja ukupnog preživljenja i rPFS-a, korist je dokazana za lijek ZYTIGA naspram liječenja placebo u svim prospektivno definiranim sekundarnim mjerama ishoda kako slijedi:

**Vrijeme do pojave koštanog događaja:** Rizik za nastanak koštanih događaja smanjen je za 30% (HR = 0,703; 95% CI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Medijan vremena do pojave koštanog događaja nije postignut za ispitivanu skupinu s lijekom ZYTIGA ili placebo.

**Vrijeme do progresije PSA temeljeno na PCWG2 kriterijima:** Medijan vremena do progresije PSA bio je 33,2 mjeseca za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA i 7,4 mjeseci za bolesnike koji primaju placebo (HR = 0,299; 95% CI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

**Vrijeme do sljedeće terapije:** Medijan vremena do sljedeće terapije u vrijeme interim analize nije postignut za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA i bio je 21,6 mjeseci za bolesnike koji primaju placebo (HR = 0,415; 95% CI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

**Vrijeme do započinjanja kemoterapije:** Medijan vremena do započinjanja kemoterapije nije postignut za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA i bio je 38,9 mjeseci za bolesnike koji primaju placebo (HR = 0,443; 95% CI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

**Vrijeme do progresije boli:** Medijan vremena do progresije boli nije postignut za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA i bio je 16,6 mjeseci za bolesnike koji primaju placebo (HR = 0,695; 95% CI: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Većina eksplorativnih mjera ishoda bilo je u korist liječenju abirateronacetatom i prednizonom (AA-P) u odnosu na placebo.

*Ispitivanje 302 (bolesnici koji prethodno nisu primili kemoterapiju)*

Ovo ispitivanje uključilo je bolesnike koji prethodno nisu primili kemoterapiju, koji su bili asimptomatski ili s blagim simptomima, te bolesnike kojima kemoterapija još nije bila klinički indicirana. Rezultat 0-1 na Kratkom upitniku o boli (BPI-SF, od engl. Brief Pain Inventory-Short Form) za najjaču bol u posljednja 24 sata smatrao se asimptomatskim, a rezultat 2-3 blago simptomatskim.

U ispitivanju 302, (n=1088) medijan dobi uključenih bolesnika bio je 71 godina za bolesnike koji su bili liječeni lijekom ZYTIGA uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za bolesnike koji su bili liječeni placebom uz prednizon ili prednizolon. Raspodjela bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 520 bijelaca (95,4%), 15 crnaca (2,8%), 4 azijata (0,7%) i 6 ostalih (1,1%). Funkcionalno stanje prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bilo je 0 za 76% bolesnika i 1 za 24% bolesnika u obje skupine. Pedeset posto bolesnika imalo je metastaze samo u kostima, dodatnih 31% bolesnika imalo je metastaze u kostima i mekim tkivima ili metastaze u limfnim čvorovima, a 19% bolesnika imalo je metastaze jedino u mekim tkivima ili limfnim čvorovima. Bolesnici s visceralnim metastazama bili su isključeni. Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bili su ukupno preživljenje i preživljenje bez radiografske progresije (rPFS, od engl. radiographic progression-free survival). Dodatno uz koprimaryne mjere ishoda, korist liječenja je također procijenjena prema vremenu potrebnom za primjenu opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla, te prema vremenu do početka citotoksične kemoterapije, prema vremenu do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke  $\geq 1$ , te prema vremenu do progresije PSA utemeljene na kriterijima Radne skupine za karcinom prostate-2 (PCWG2, od engl. Prostate Cancer Working Group-2). Liječenja iz ispitivanja prekinuta su u trenutku nedvosmislene kliničke progresije. Liječenja su također mogla biti prekinuta radi potvrđene radiografske progresije po odluci ispitivača.

Preživljenje bez radiografske progresije (engl. *Radiographic progression free survival*, rPFS) bilo je procijenjeno uz primjenu istraživanja sekvencijskih slika (od engl. sequential imaging studies), definirano prema kriterijima PCWG2 (za lezije na kostima) i modificiranom Kriteriju za procjenu odgovora u solidnim tumorima (RECIST, od engl. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (za lezije u mekim tkivima). U analizi rPFS korišten je centralni pregled radiografske procjene progresije.

Pri planiranoj rPFS analizi bio je 401 događaj; 150 (28%) bolesnika liječenih s lijekom ZYTIGA i 251 (46%) bolesnika liječenih s placebom imalo je radiografski dokaz progresije ili je umrlo. Primijećena je značajna razlika u rPFS između liječenih skupina (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 3).

**Tablica 4: Ispitivanje 302: Preživljenje bez radiografske progresije bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**

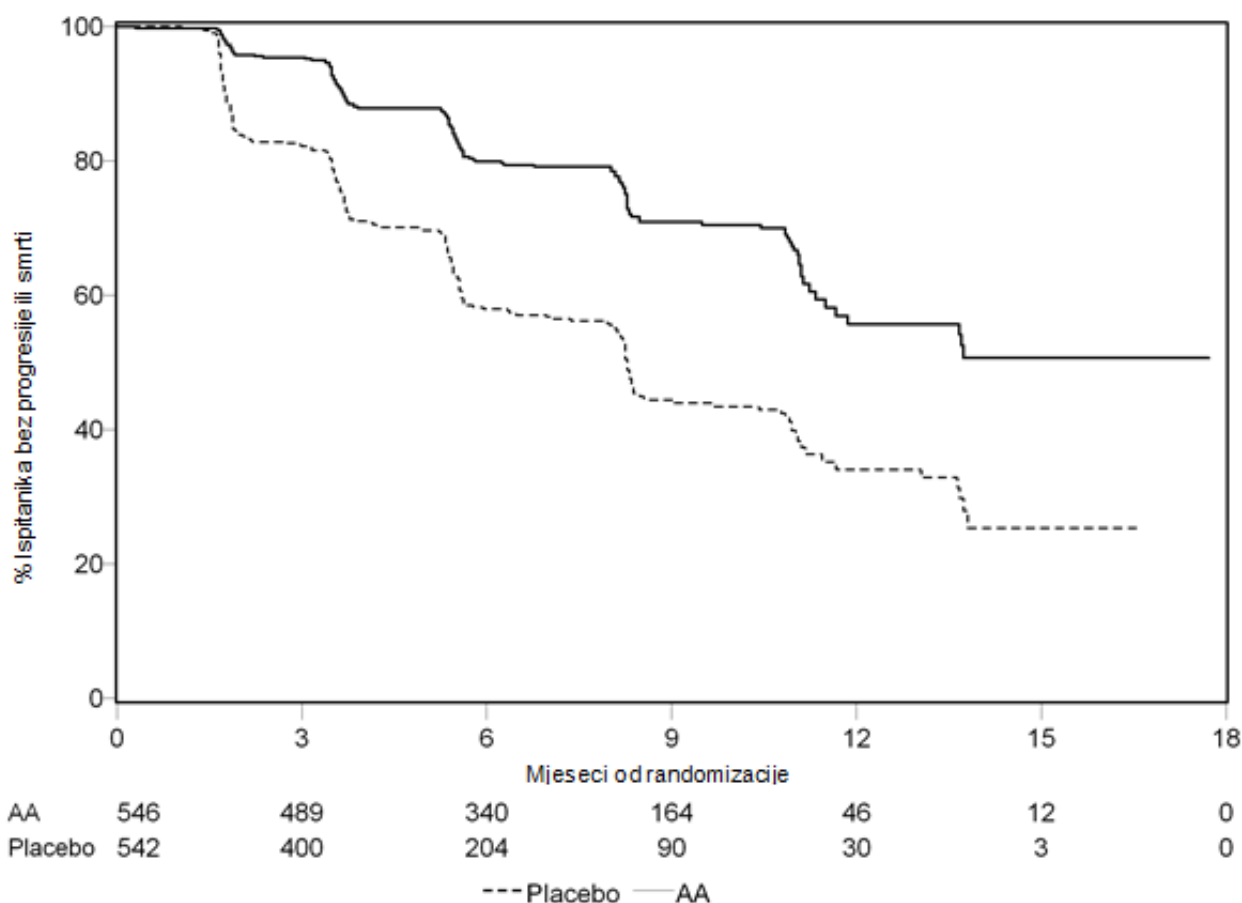
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Preživljenje bez radiografske progresije (rPFS)</b>		
progresija ili smrt	150 (28%)	251 (46%)
medijan rPFS u mjesecima (95% CI)	nije dostignuto (11,66; NP)	8,3 (8,12; 8,54)
p-vrijednost*	< 0,0001	
omjer hazarda** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NP=Nije procijenjeno

\* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

\*\* Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka ZYTIGA

**Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**



AA=ZYTIGA

Međutim, podaci iz ispitivanja nastavili su se prikupljati do druge interim analize ukupnog preživljenja (engl. overall survival). Radiografski pregled ispitivača rPFS proveden kao nastavna analiza osjetljivosti, prikazan je u Tablici 5 i na Slici 4.

Šeststosedam (607) ispitanika imalo je radiografsku progresiju ili je umrlo: 271 (50%) u skupini koja je primala abirateronacetat i 336 (62%) u skupini koja je primala placebo. Liječenje abirateronacetatom smanjilo je rizik za radiografsku progresiju ili smrt za 47% u usporedbi s placebo (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). Medijan rPFS bio je 16,5 mjeseci u skupini koja je primala abirateronacetat i 8,3 mjeseci u skupini koja je primala placebo.

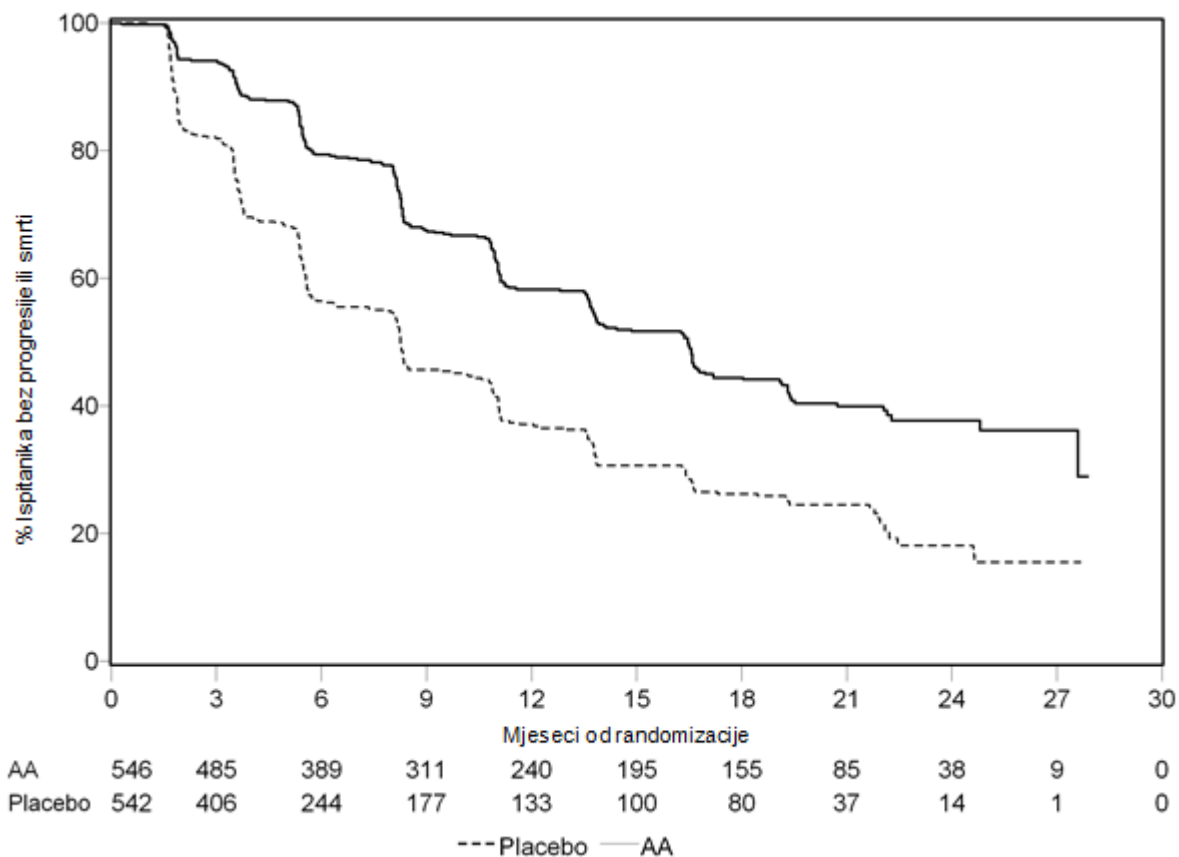
**Tablica 5: Ispitivanje 302: Preživljenje bez radiografske progresije bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz LHRH analoge ili prethodnu orhidektomiju (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)**

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Preživljenje bez radiografske progresije (rPFS)</b>		
progresija ili smrt	271 (50%)	336 (62%)
medijan rPFS u mjesecima	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-vrijednost*	$< 0,0001$	
omjer hazarda**	0,530 (0,451; 0,623)	
(95% CI)		

\* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

\*\* Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka ZYTIGA

**Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)**



AA=ZYTIGA

Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) provedena je nakon zabilježene 333 smrti. Ispitivanje je bilo otkriveno (engl. *unblinded*) radi značaja uočene kliničke koristi, te je bolesnicima u placebo skupini bilo ponuđeno liječenje lijekom ZYTIGA. Ukupno preživljenje bilo je dulje uz lijek ZYTIGA nego uz placebo sa smanjenjem rizika od smrti od 25% (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), ali podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli i rezultati interim analize nisu dostigli unaprijed definiranu granicu prekida za statističku značajnost (vidjeti Tablicu 6). Nastavlja se praćenje preživljenja nakon ove privremene analize.

Planirana završna analiza za ukupno preživljenje provedena je nakon što je zabilježena 741 smrt (medijan praćenja od 49 mjeseci). Umrlo je šezdeset i pet posto (354 od 546) bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA, u usporedbi sa 71% (387 od 542) bolesnika koji su primali placebo. Pokazana je statistički značajna korist ukupnog preživljenja u korist skupine liječene lijekom ZYTIGA sa smanjenjem rizika od smrti od 19,4% (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) i poboljšanjem medijana ukupnog preživljenja od 4,4 mjeseca (ZYTIGA 34,7 mjeseci, placebo 30,3 mjeseca) (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je pokazano unatoč tome što je 44% bolesnika u placebo skupini primilo lijek ZYTIGA kao nastavno liječenje.



**Tablica 6: Ispitivanje 302: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**

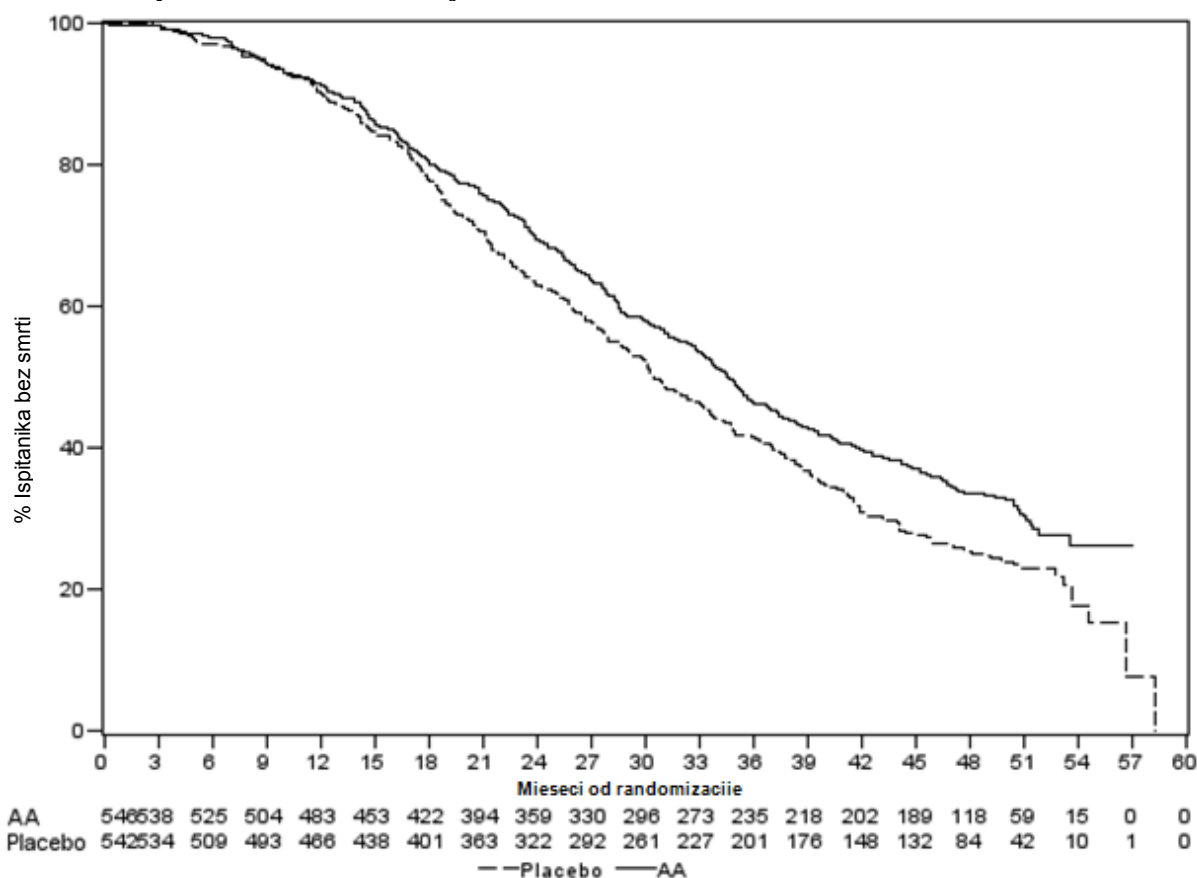
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>Placebo (N=542)</b>
<b>Interim analiza preživljenja</b>		
smrt (%)	147 (27%)	186 (34%)
medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	nije dostignuto (NP; NP)	27,2 (25,95; NP)
p-vrijednost*	0,0097	
omjer hazarda** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Završna analiza preživljenja</b>		
Smrt	354 (65%)	387 (71%)
medijan ukupnog preživljenja izražen u mjesecima (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-vrijednost*	0,0033	
omjer hazarda** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NP=Nije procijenjeno

\* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

\*\* Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka ZYTIGA

**Slika 5: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju, završna analiza**



AA=ZYTIGA

Osim opaženog poboljšanja ukupnog preživljenja i rPFS, uz lijek ZYTIGA u odnosu na liječenje placebo, zabilježena je korist za sve sekundarne parametre ishoda, prema slijedećem:

Vrijeme do progresije PSA temeljeno na kriterijima PCWG2: Medijan vremena do progresije PSA bio je 11,1 mjeseci u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA, a 5,6 mjeseci u bolesnika koji su primali

placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Vrijeme do progresije PSA bilo je približno udvostručeno uz liječenje lijekom ZYTIGA (HR=0,488). Udio ispitanika s potvrđenim PSA odgovorom bio je veći u skupini s lijekom ZYTIGA nego u placebo skupini (62% napram 24%;  $p < 0,0001$ ). U bolesnika s mjerljivim bolestima mekih tkiva, uz lijek ZYTIGA značajno je povećan broj potpunih i parcijalnih tumorskih odgovora na liječenje.

Vrijeme do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla: Medijan vremena do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla u vrijeme završne analize bio je 33,4 mjeseca za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA, a za bolesnike koji uzimaju placebo iznosio je 23,4 mjeseca (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Vrijeme do početka citotoksične kemoterapije: Medijan vremena do početka citotoksične kemoterapije iznosio je 25,2 mjeseca za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA, a za bolesnike koji uzimaju placebo iznosio je 16,8 mjeseci (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Vrijeme do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke  $\geq 1$ : Medijan vremena do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke  $\geq 1$  iznosio je 12,3 mjeseci za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA, a 10,9 mjeseci za bolesnike koji uzimaju placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943],  $p=0,0053$ ).

Slijedeći ishodi ispitivanja pokazali su statistički značajnu prednost u korist liječenja lijekom ZYTIGA:

**Objektivni odgovor:** Objektivni odgovor definiran je kao udio ispitanika s mjerljivom bolesti, koji postižu potpuni ili parcijalni odgovor prema kriteriju RECIST (da bi se limfni čvor promatrao kao ciljna lezija, njegova veličina na početku trebala je biti  $\geq 2$  cm). Udio ispitanika s mjerljivom bolesti na početku, koji su imali objektivni odgovor bio je 36% u skupini s lijekom ZYTIGA i 16% u placebo skupini ( $p < 0,0001$ ).

**Bol:** Liječenje lijekom ZYTIGA značajno je smanjilo rizik za pojavu progresije intenziteta prosječne boli za 18% u usporedbi s placebom ( $p=0,0490$ ). Medijan vremena do progresije bio je 26,7 mjeseci u skupini s lijekom ZYTIGA i 18,4 mjeseci u placebo skupini.

Vrijeme do smanjenja FACT-P (od engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) (ukupni rezultat): Liječenje lijekom ZYTIGA je smanjilo rizik za degradaciju FACT-P (ukupni rezultat) za 22% u usporedbi s placebom ( $p=0,0028$ ). Medijan vremena do degradacije u FACT-P (ukupni rezultat) bio je 12,7 mjeseci u skupini s lijekom ZYTIGA i 8,3 mjeseci u placebo skupini.

#### *Ispitivanje 301 (bolesnici koji su prethodno primili kemoterapiju)*

Ispitivanje 301 uključilo je bolesnike koji su prethodno primili docetaksel. Kod bolesnika se nije moralo doći do progresije bolesti dok su na docetakselu, jer je zbog toksičnosti ove kemoterapije moglo doći do prestanka primjene lijeka. Bolesnike se održavalo na lijekovima u ispitivanju do progresije PSA (potvrđen 25%-tni porast u odnosu na bolesnikove početne vrijednosti/nadir) uz protokol definirane radiografske progresije i simptomatske ili kliničke progresije. Bolesnici koji su karcinom prostate prethodno liječili ketokonazolom nisu uključivani u ovo ispitivanje. Primarna mjera ishoda djelotvornosti ispitivanja bilo je ukupno preživljenje.

Medijan dobi uključenih bolesnika bio je 69 godina (raspon 39-95). Raspodjela bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 737 bijelaca (93,2%), 28 crnaca (3,5%), 11 azijata (1,4%) i 14 ostalih (1,8%). Opće stanje 11% uključenih bolesnika ocijenjeno je ocjenom 2 na ECOG ljestvici; 70% bolesnika imalo je radiografski dokaz progresije bolesti s ili bez progresije PSA; 70% bolesnika prethodno je primilo jednu, a 30% dvije citotoksične kemoterapije. Metastaze u jetri bile su prisutne u 11% bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA.

U planiranoj analizi provedenoj nakon 552 zabilježena smrtna ishoda, ustanovljeno je da je umrlo 42% (333 od 797) bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA u odnosu na 55% (219 od 398) bolesnika koji

su primali placebo. U bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA uočeno je statistički značajno poboljšanje medijana ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 7).

**Tablica 7: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**

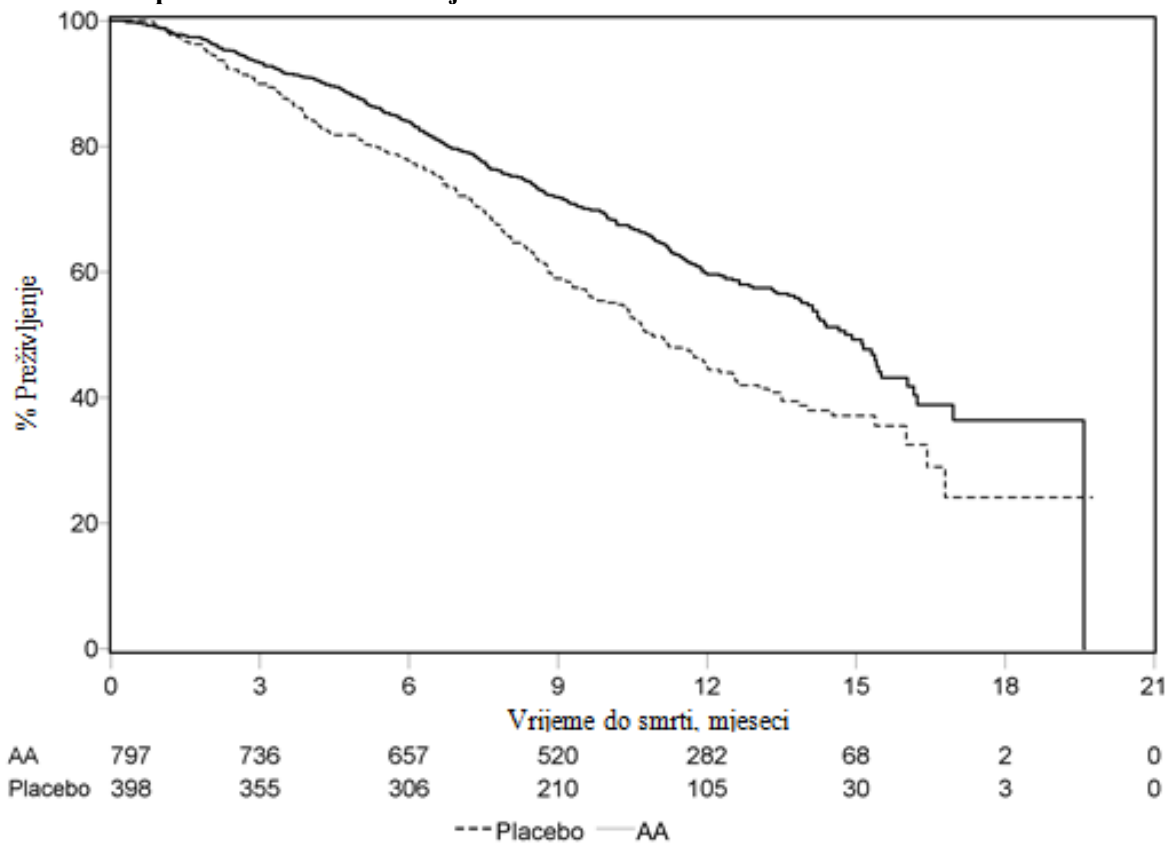
	<b>ZYTIGA (N=797)</b>	<b>Placebo (n=398)</b>
<b>Primarna analiza preživljenja</b>		
smrt (%)	333 (42%)	219 (55 %)
medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-vrijednost <sup>a</sup>	< 0,0001	
omjer hazarda (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Dopunjena analiza preživljenja</b>		
smrt (%)	501 (63%)	274 (69%)
medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
omjer hazarda (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema funkcionalnom stanju bolesnika po ECOG ljestvici (0-1 ili 2), boli (odsutna ili prisutna), broju prethodnih režima kemoterapije (1 ili 2) i vrsti progresije bolesti (samo PSA ili i radiološka)

<sup>b</sup> omjer hazarda dobiven je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka ZYTIGA.

U svim vremenskim točkama u kojima su ocjenjivani rezultati nakon prvih mjeseci liječenja, preživio je veći udio bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA u odnosu na udio bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Sliku 6).

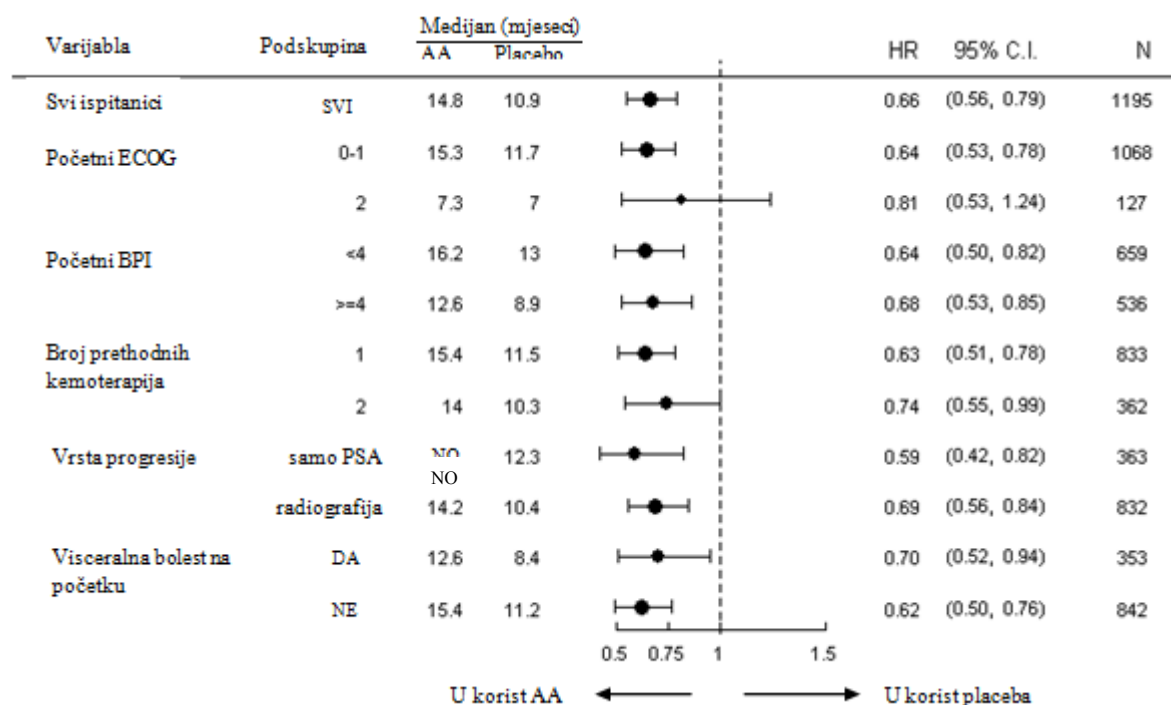
**Slika 6: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**



AA=ZYTIGA

Analiza preživljenja po podskupinama pokazala je dosljednu korist liječenja lijekom ZYTIGA za preživljenje (vidjeti Sliku 7).

**Slika 7: Ukupno preživljenje po podskupinama: omjer hazarda i 95%-tni interval pouzdanosti**



AA=ZYTIGA; BPI=Kratki upitnik o boli; C.I.=interval pouzdanosti; ECOG=opće stanje bolesnika prema ljestvici Eastern Cooperative Oncology Group; HR=omjer hazarda; NO=nije se moglo ocijeniti

Osim opaženog poboljšanja ukupnog preživljenja, sve sekundarne mjere ishoda išle su u korist lijeka ZYTIGA i bile su statistički značajne nakon prilagodbe za višestruke testove, kako slijedi:

Bolesnici koji su primali lijek ZYTIGA imali su značajno veći odgovor na liječenje mjeren vrijednošću PSA (definiran kao smanjenje  $\geq 50\%$  u odnosu na početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 38% naspram 10%,  $p < 0,0001$ .

Medijan vremena do progresije PSA bio je 10,2 mjeseca u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA, a 6,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Medijan preživljenja bez radiološki dokazane progresije bolesti iznosio je 5,6 mjeseci u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA te 3,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Bol

Udio bolesnika s ublaženim simptomima boli bio je statistički značajno veći u skupini liječenoj lijekom ZYTIGA nego u skupini koja je primala placebo (44% naspram 27%,  $p=0,0002$ ). Bolesnik koji je odgovorio na ublažavanje boli definiran je kao onaj bolesnik koji je tijekom prethodna 24 sata osjetio najmanje 30%-tno smanjenje najjače boli u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o boli bez povećanja doze analgetika u dvije uzastopne posjete u razmaku od četiri tjedna. Ublažavanje boli analizirano je samo u bolesnika s početnim intenzitetom boli  $\geq 4$  i najmanje jednim rezultatom procjene boli nakon početka liječenja (N=512).

Progresiju boli imao je manji udio bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo nakon 6 (22% naspram 28%), 12 (30% naspram 38%) i 18 mjeseci (35% naspram 46%). Progresija boli definirana je kao  $\geq 30\%$ -tni porast najjačeg inteziteta boli tijekom prethodna 24 sata u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o boli bez smanjenja doze analgetika zabilježen

u dvije uzastopne posjete, ili  $\geq 30\%$ -tno povećanje doze analgetika zabilježeno u dvije uzastopne posjete. Vrijeme do progresije boli na 25. percentili bilo je 7,4 mjeseca u skupini liječenoj lijekom ZYTIGA u odnosu na 4,7 mjeseci u skupini koja je primala placebo.

#### Koštani događaji

Manji udio bolesnika u u skupini liječenoj lijekom ZYTIGA nego u skupini koja je primala placebo imao je koštane događaje nakon 6 mjeseci (18% naspram 28%), 12 mjeseci (30% naspram 40%) i 18 mjeseci (35% naspram 40%). Vrijeme do nastupa prvog koštanog događaja na 25. percentili u skupini liječenoj lijekom ZYTIGA bilo je dva puta dulje nego u kontrolnoj skupini - 9,9 mjeseci naspram 4,9 mjeseci. Koštani događaj definiran je kao patološka fraktura, kompresija ledne moždine, palijativno zračenje kosti ili kirurški zahvat na kosti.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ZYTIGA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u uznapređovalom karcinomu prostate. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon primjene abirateronacetata, farmakokinetika abiraterona i abirateronacetata ispitana je u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s metastatskim uznapređovalim karcinomom prostate te u osoba s oštećenjem jetre ili bubrega koje ne boluju od karcinoma. Abirateronacetat *in vivo* brzo prelazi u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (vidjeti dio 5.1).

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene abirateronacetata natašte vrijeme do postizanja vršne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primjena abirateronacetata s hranom, u usporedbi s primjenom natašte, rezultira do 10 puta (AUC), odnosno do 17 puta ( $C_{max}$ ) većom srednjom sustavnom izloženosti abirateronu, ovisno o sadržaju masnoće u obroku. S obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje lijeka ZYTIGA s hranom može rezultirati vrlo različitim razinama izloženosti lijeku. Stoga se ZYTIGA ne smije uzimati s hranom. Lijek se mora uzeti najmanje dva sata nakon jela i ne smije se jesti ništa najmanje sat vremena nakon uzimanja lijeka ZYTIGA. Tablete je potrebno progutati cijele s vodom (vidjeti dio 4.2).

#### Distribucija

Vežanje  $^{14}C$ -abiraterona na proteine plazme u ljudi iznosi 99,8%. Prividni volumen distribucije je približno 5,630 l, što ukazuje da se abirateron u velikoj mjeri raspodjeljuje u periferna tkiva.

#### Biotransformacija

Nakon peroralne primjene  $^{14}C$ -abirateronacetata u obliku kapsula, abirateronacetat se hidrolizira u abirateron, koji se zatim primarno metabolizira u jetri sulfacijom, hidroksilacijom i oksidacijom. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (oko 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 metabolita koji se mogu pronaći, svaki od 2 glavna metabolita, abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat, predstavlja približno 43% ukupne radioaktivnosti.

#### Eliminacija

Srednji poluvijek abiraterona u plazmi iznosi oko 15 sati, na temelju podataka prikupljenih u zdravih ispitanika. Nakon peroralne primjene  $^{14}C$ -abirateronacetata u dozi od 1000 mg, približno 88% radioaktivne doze nađe se u stolici, a približno 5% u mokraći. Glavni spojevi prisutni u stolici su nepromijenjeni abirateronacetat i abirateron (približno 55%, odnosno 22% primijenjene doze).

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetika abirateronacetata ispitana je u ispitanika s postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A, odnosno B) i u zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini. Sustavna izloženost abirateronu nakon pojedinačne peroralne doze od 1000 mg povećala se za

približno 11% u ispitanika s postojećim blagim te za približno 260% u ispitanika s postojećim umjerenim oštećenjem jetre. Srednje poluvrijeme raspada abiraterona produljeno je na oko 18 sati u ispitanika s blagim oštećenjem jetre, odnosno na oko 19 sati u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre.

U drugom ispitivanju, farmakokinetika abiraterona ispitana je u ispitanika s postojećim teškim (n=8) oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C), te u 8 zdravih ispitanika kontrolne skupine s normalnom funkcijom jetre. AUC abirateronu povećana je za približno 600%, te je slobodna frakcija lijeka povećana približno 80% u ispitanika s teškim oštećenjem jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s postojećim blagim oštećenjem jetre. Primjenu abirateronacetata mora se pažljivo procijeniti u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Abirateronacetat se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

U bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvije hepatotoksičnost možda će biti potrebno prekinuti liječenje i prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje bubrega

Farmakokinetika abirateronacetata ispitana je u ispitanika u zadnjem stadiju bubrežne bolesti na redovitoj hemodijalizi i u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nije se povećala sustavna izloženost abirateronu nakon primjene pojedinačne peroralne doze od 1000 mg u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi. Nije potrebno smanjivati dozu kod primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.2). Međutim, nema kliničkog iskustva u bolesnika s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. U tih se bolesnika savjetuje oprez.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U svim istraživanjima toksičnosti na životinjama koncentracija testosterona u cirkulaciji bila je znatno snižena. Kao rezultat toga opaženo je smanjenje mase organa te morfološke i/ili histopatološke promjene spolnih organa, hipofize, nadbubrežnih i mliječnih žlijezda. Sve su promjene bile potpuno ili djelomično reverzibilne. Promjene na spolnim organima i organima osjetljivima na androgene u skladu su s farmakologijom abiraterona. Sve su se hormonske promjene povezane s liječenjem povukle ili se vidjelo poboljšanje nakon 4-tjednog razdoblja oporavka.

U ispitivanjima plodnosti, i u mužjaka i u ženki štakora abirateronacetat je smanjio plodnost, što je u potpunosti bilo reverzibilno 4 do 16 tjedana nakon prestanka primjene abirateronacetata.

U ispitivanju razvojne toksičnosti u štakora, abirateronacetat je utjecao na trudnoću uključujući smanjenje fetalne težine i preživljenje. Uočeni su učinci na vanjske spolne organe, premda abirateronacetat nije bio teratogen.

U ovim ispitivanjima plodnosti i ispitivanjima razvojne toksičnosti koja su provedene na štakorima, svi učinci su bili povezani s farmakološkom aktivnosti abiraterona.

Osim promjena na spolnim organima opaženima u toksikološkim istraživanjima na životinjama, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Abirateronacetat nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju u transgeničnih (Tg.rasH2) miševa. U 24-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti u štakora, abirateronacetat je povećao incidenciju neoplazmi intersticijskih stanica u testisima. Smatra se da je ovaj nalaz, specifičan za štakore, povezan s farmakološkim djelovanjem abiraterona. Abirateronacetat nije bio kancerogen u ženki štakora.

Djelatna tvar, abirateron, predstavlja rizik za vodeni okoliš, posebno za ribu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

mikrokristalična celuloza  
umrežena karmelozanatrij  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
povidon (K29/K32)  
koloidni bezvodni silicijev dioksid  
natrijev laurilsulfat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Okrugle, bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koje sadrže 120 tableta. Svako pakiranje sadrži jednu bocu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

S obzirom na mehanizam djelovanja, ovaj lijek može naštetiti razvoju fetusa; stoga žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne ne smiju rukovati lijekom bez zaštite, npr. rukavica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 5.3).

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/714/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05. rujna 2011.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. svibnja 2016.



## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

ZYTIGA 500 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg abirateronacetata.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 253,2 mg laktoze i 13,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Ljubičaste filmom obložene tablete ovalnog oblika (20 mm dužine sa 10 mm širine), s utisnutom oznakom "AA" na jednoj strani i "500" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

ZYTIGA je indicirana u kombinaciji s prednizonom ili prednizonom za:

- liječenje novodijagnosticiranog hormonski osjetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (engl. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) u odraslih muškaraca u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) (vidjeti dio 5.1)
- liječenje metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (engl. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) u odraslih muškaraca koji nemaju simptome ili imaju blage simptome nakon neuspješne terapije deprivacijom androgena, u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana (vidjeti dio 5.1)
- liječenje mCRPC-a u odraslih muškaraca čija je bolest napredovala tijekom ili nakon kemoterapijskog protokola temeljenog na docetakselu.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora biti propisan od strane odgovarajućeg zdravstvenog radnika.

#### Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (dvije tablete od 500 mg) primijenjeno u jednoj dnevnoj dozi koja se ne smije uzimati s hranom (vidjeti "Način primjene" u nastavku). Uzimanje tableta s hranom povećava sustavnu izloženost abirateronu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

#### *Doziranje prednizona ili prednizolona*

Kod mHSPC-a, ZYTIGA se uzima s 5 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Kod mCRPC-a, ZYTIGA se uzima s 10 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Medicinska kastracija analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) mora se nastaviti tijekom liječenja u bolesnika koji nisu kastrirani operativnim zahvatom.

#### *Preporučeno praćenje*

Vrijednosti serumskih transaminaza potrebno je odrediti prije početka liječenja, svaka dva tjedna u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Krvni tlak, razinu kalija u serumu i retenciju tekućine potrebno je kontrolirati jednom mjesečno (vidjeti dio 4.4). Međutim, bolesnike koji imaju značajan rizik kongestivnog zatajenja srca potrebno je kontrolirati svaka 2 tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s postojećom hipokalemijom ili u onih kod kojih se razvije hipokalemija tijekom liječenja lijekom ZYTIGA, razmotrite održavanje razine kalija u bolesnika na  $\geq 4,0$  mM.

Za bolesnike koji razviju toksičnosti stupnja  $\geq 3$  uključujući hipertenziju, hipokalemiju, edem i druge nemineralokortikoidne toksičnosti, liječenje treba prekinuti te uvesti prikladnu medicinsku skrb. Liječenje lijekom ZYTIGA ne treba ponovno uvoditi dok se simptomi toksičnosti ne smanje do stupnja 1, ili povuku na početne vrijednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza lijeka ZYTIGA, prednizona ili prednizolona, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

#### *Hepatotoksičnost*

U bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvije hepatotoksičnost (porast razine alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od 5 puta iznad gornje granice normale [GGN]), liječenje se mora odmah zaustaviti (vidjeti dio 4.4). Nakon povratka vrijednosti jetrenih enzima na početne, liječenje se može ponovno započeti smanjenom dozom od 500 mg (jedna tableta) jedanput dnevno. U bolesnika u kojih se ponovno započinje liječenje, razine transaminaza u serumu treba kontrolirati najmanje svaka dva tjedna u prva tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se i pri smanjenoj dozi od 500 mg na dan ponovno pojavi hepatotoksičnost, liječenje treba prekinuti.

Ako se u bolesnika bilo kada tijekom terapije razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta GGN), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s postojećim blagim oštećenjem jetre, Child-Pugh stadij A.

Pokazalo se da umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh stadij B) povećava sustavnu izloženost abirateronu približno četiri puta nakon primjene pojedinačnih oralnih doza abirateronacetata od 1000 mg (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i učinkovitosti primjene višekratnih doza abirateronacetata u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadija B ili C). Primjenu lijeka ZYTIGA mora se pažljivo procijeniti u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik, (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). ZYTIGA se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva u bolesnika s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. U tih se bolesnika savjetuje oprez (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene lijeka ZYTIGA u pedijatrijskoj populaciji.

#### Način primjene

ZYTIGA se primjenjuje peroralnim putem.

Tablete se moraju uzimati najmanje dva sata nakon jela i najmanje sat vremena nakon uzimanja tableta ne smije se uzeti nikakva hrana. Tablete treba progutati cijele s vodom.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dio 4.6).

- Teško oštećenje jetre [Child-Pugh stadij C (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2)].
- ZYTIGA s prednizonom ili prednizolonom je kontraindicirana u kombinaciji s Ra-223.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Hipertenzija, hipokalemija, retencija tekućine i zatajenje srca zbog prekomjerne razine mineralokortikoida

ZYTIGA može uzrokovati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine (vidjeti dio 4.8) kao posljedicu povećane razine mineralokortikoida uslijed inhibicije enzima CYP17 (vidjeti dio 5.1). Istodobna primjena kortikosteroida suprimira djelovanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH), što dovodi do smanjene incidencije i težine ovih nuspojava. Potreban je oprez u liječenju bolesnika čije se postojeće bolesti mogu pogoršati zbog povišenja krvnog tlaka, hipokalemije (npr. bolesnici koji uzimaju srčane glikozide) ili retencije tekućine (npr. bolesnici sa zatajenjem srca, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktomiokarda ili ventrikularnom aritmijom, te bolesnici s teškim oštećenjem bubrega).

ZYTIGA se treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anamnezom kardiovaskularnih bolesti. U ispitivanjima faze 3 provedenim s lijekom ZYTIGA nisu uključivani bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestirala infarktomiokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom te bolesnici sa zatajivanjem srca stupnja III i IV (ispitivanje 301) ili sa zatajivanjem srca stupnja II do IV (ispitivanja 3011 i 302), prema New York Heart Association (NYHA) ili e젝cijskom frakcijom srca < 50%. Iz ispitivanja 3011 i 302, isključeni su bolesnici s atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama, koji zahtijevaju medicinsko liječenje. Nije bila ustanovljena sigurnost primjene u bolesnika s e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) < 50% niti u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA stupnja III ili IV (u ispitivanju 301), niti sa zatajivanjem srca NYHA stupnja II do IV (u ispitivanjima 3011 i 302), (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Prije liječenja bolesnika sa značajnim rizikom za nastanak kongestivnog zatajenja srca (npr. zatajenje srca, nekontrolirana hipertenzija ili srčani događaji poput ishemijske bolesti srca u anamnezi), razmotrite procjenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Prije liječenja lijekom ZYTIGA, potrebno je liječiti zatajenje srca, te optimizirati funkciju srca. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine treba korigirati i kontrolirati. Tijekom liječenja treba kontrolirati krvni tlak, kalij u serumu, zadržavanje tekućine (povećanje težine, periferni edemi) i druge znakove i simptome kongestivnog zatajenja srca, svaka 2 tjedna tijekom tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno i korigirati primijećena odstupanja. Produljenje QT intervala zabilježeno je u bolesnika s hipokalemijom vezanom uz liječenje lijekom ZYTIGA. Procijenite srčanu funkciju, prema kliničkim indikacijama, uvedite prikladno liječenje i uzmite u obzir prekid ovog liječenja, ako dođe do klinički značajnog smanjenja srčane funkcije (vidjeti dio 4.2).

##### Hepatotoksičnost i oštećenje jetre

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto u situacijama izrazitog povećanja razine jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Razine transaminaza u serumu treba izmjeriti prije liječenja, svaka dva tjedna u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znakovi koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah je potrebno izmjeriti razine serumskih transaminaza. Ako bilo kada tijekom liječenja ALT ili AST naraste više od 5 puta GGN, liječenje treba odmah prekinuti i pažljivo nadzirati funkciju jetre. Liječenje se može ponovno započeti tek kada se vrijednosti jetrenih enzima vrata na početne, i to sa smanjenom dozom (vidjeti dio 4.2).

Ako se u bolesnika bilo kada tijekom liječenja razvije ozbiljna hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta GGN), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

Bolesnici s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga, nema podataka koji bi opravdali primjenu lijeka ZYTIGA u toj populaciji.

Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti višestrukih doza abirateronacetata kada ga uzimaju bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C). Primjenu lijeka

ZYTIGA u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik, mora se pažljivo procijeniti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). ZYTIGA se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljeni akutno zatajenje jetre i fulminantni hepatitis, neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

#### Ukidanje kortikosteroida i pokrivanje stresnih situacija

Preporučuje se oprez i potreban je nadzor moguće adrenokortikalne insuficijencije ako bolesnik prestane uzimati prednizon ili prednizolon. Ako se liječenje lijekom ZYTIGA nastavi nakon ukidanja kortikosteroida, bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili simptomi prekomjerne razine mineralokortikoida (vidjeti gore u tekstu).

U bolesnika na prednizonu ili prednizolonu koji su izloženi nesvakidašnjem stresu, može biti indicirana primjena povišenih doza kortikosteroida prije, za vrijeme i nakon stresne situacije.

#### Gustoća kostiju

U muškaraca s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate može doći do smanjenja gustoće kostiju. Primjena lijeka ZYTIGA u kombinaciji s glukokortikoidom može pojačati taj učinak.

#### Prethodna primjena ketokonazola

U bolesnika koji su prethodno liječili karcinom prostate ketokonazolom mogu se očekivati manje stope odgovora na liječenje.

#### Hiperglikemija

Primjena glukokortikoida može pojačati hiperglikemiju, stoga bolesnicima s dijabetesom treba redovito mjeriti šećer u krvi.

#### Primjena s kemoterapijom

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene lijeka ZYTIGA sa citotoksičnom kemoterapijom nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

#### Nepodnošenje pomoćnih tvari

Ovaj lijek sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadržava i više od 1,18 mmol (odnosno 27 mg) natrija po dozi od dvije tablete. To treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na režimu prehrane s kontroliranim unosom natrija.

#### Mogući rizici

U muškaraca s metastatskim karcinomom prostate, uključujući i one koji se liječe lijekom ZYTIGA, mogu se javiti anemija i seksualna disfunkcija.

#### Učinci na poprečno prugaste mišiće

U bolesnika koji su liječeni lijekom ZYTIGA prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina se tih slučajeva razvila tijekom prvih 6 mjeseci liječenja uz oporavak nakon prekida uzimanja lijeka ZYTIGA. Preporučeno je oprez u bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima poznate povezanosti s miopatijom/rabdomiolizom.

#### Interakcije s drugim lijekovima

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 tijekom liječenja treba izbjegavati, osim ako ne postoji terapijska alternativa, obzirom na rizik smanjenja izloženosti abirateronu (vidjeti dio 4.5).

#### Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona s Ra-223

Liječenje abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji s Ra-223 je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3) radi povećanog rizika fraktura i trenda povećane smrtnosti među bolesnicima s rakom prostate bez simptoma ili s blagim simptomima, kako je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima.

Sljedeće liječenje s Ra-223 nije preporučeno započinjati barem 5 dana nakon zadnje primjene lijeka ZYTIGA u kombinaciji s prednisonom/prednizolonom.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Djelovanje hrane na abirateronacetat

Primjena s hranom značajno povećava apsorpciju abirateronacetata. Djelotvornost i sigurnost kada se uzima s hranom nisu ustanovljene, stoga se ovaj lijek ne smije uzimati s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

##### Interakcije s drugim lijekovima

###### *Mogući utjecaj drugih lijekova na izloženost abirateronu*

U kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, u zdravih ispitanika koji su prethodno primali jaki CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg dnevno tijekom 6 dana, zatim jednokratnu dozu abirateronacetata 1000 mg, prosječna izloženost  $AUC_{\infty}$  abiraterona u plazmi je smanjena za 55%.

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitala, Gospine trave [*Hypericum perforatum*]) tijekom liječenja treba izbjegavati, osim ako nema terapijske alternative.

U odvojenom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija u zdravih ispitanika, istodobna primjena ketokonazola, snažnog CYP3A4 inhibitora nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku abiraterona.

###### *Mogući utjecaj na izloženost drugim lijekovima*

Abirateron je inhibitor jetrenih enzima koji sudjeluju u biotransformaciji lijekova, CYP2D6 i CYP2C8. U ispitivanju u kojem su se trebali utvrditi učinci abirateronacetata (uz prednizon) na jednu dozu dekstrometorfana, supstrata CYP2D6, sustavna izloženost (AUC) dekstrometorfanu povećala se približno 2,9 puta.  $AUC_{24}$  dekstromorfana, aktivnog metabolita dekstrometorfana, povećala se za približno 33%.

Preporučuje se oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se aktiviraju ili metaboliziraju putem CYP2D6, a osobito s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjenje doze lijekova s uskim terapijskim indeksom koji se metaboliziraju putem CYP2D6. Neki od lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 su metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (posljednja tri lijeka trebaju CYP2D6 za stvaranje svojih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko djelovanje).

U ispitivanju interakcija lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C8 u zdravih ispitanika, kada se pioglitazon davao zajedno s jednom dozom od 1000 mg abirateronacetata, AUC pioglitazona je bila povećana za 46%, a AUC M-III i M-IV, aktivnih metabolita pioglitazona, svaka smanjena za 10%. Iako ovi rezultati ukazuju da se ne očekuju klinički značajna povećanja izloženosti kada se lijek ZYTIGA kombinira s lijekovima koji se eliminiraju pretežno putem CYP2C8, kada se primjenjuju istodobno, bolesnike se mora pratiti na znakove toksičnosti povezane s CYP2C8 supstaratom s uskim terapijskim indeksom.

*In vitro* je pokazano da glavni metaboliti abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat inhibiraju OATP1B1 transporter unosa u jetru što posljedično može povisiti koncentracije lijekova koji se eliminiraju putem OATP1B1. Nema dostupnih kliničkih podataka koji potvrđuju interakcije temeljene na transporteru.

###### *Primjena s lijekovima poznatim po produljenju QT intervala*

Budući da liječenje androgenom deprivacijom može produljiti QT interval, savjetuje se oprez kad se lijek ZYTIGA primjenjuje s lijekovima za koje se zna da produljuju QT interval ili s lijekovima koji mogu inducirati *torsades de pointes* poput antiaritmika skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadona, moksifloksacina, antipsihotika, itd.

### *Primjena sa spironolaktonom*

Spironolakton se veže na androgene receptore i može povisiti razine prostatičnog specifičnog antigena (PSA). Primjena s lijekom ZYTIGA se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Nema podataka o primjeni lijeka ZYTIGA u trudnoći u ljudi, a lijek nije namijenjen za primjenu u žena reproduktivne dobi.

### Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je koristiti kondom ako bolesnik ima spolni odnos s trudnicom. Ako bolesnik ima spolni odnos sa ženom reproduktivne dobi, potrebno je koristiti kondom zajedno s još nekom učinkovitom metodom kontracepcije. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

### Trudnoća

ZYTIGA nije namijenjena za primjenu u žena i kontraindicirana je u žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

### Dojenje

ZYTIGA nije namijenjena za primjenu u žena.

### Plodnost

Abirateron je utjecao na plodnost u mužjaka i ženki štakora, ali taj je učinak bio potpuno reverzibilan (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

ZYTIGA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

U analizi nuspojava u ispitivanjima faze 3 s lijekom ZYTIGA, nuspojave koje su bile zabilježene u  $\geq 10\%$  bolesnika bile su periferni edem, hipokalemija, hipertenzija, infekcija mokraćnih puteva i povišena alanin aminotransferaza i/ili povišena aspartat aminotransferaza. Druge važne nuspojave uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis.

Kao farmakodinamičku posljedicu mehanizma djelovanja lijeka, ZYTIGA može prouzročiti hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine. U ispitivanjima faze 3 očekivane mineralokortikoidne nuspojave zabilježene su češće u bolesnika liječenih abirateronacetatom nego u bolesnika koji su primali placebo: hipokalemija (18% naspram 8%), hipertenzija (22% naspram 16%) i retencija tekućine (periferni edem) (23% naspram 17%). U bolesnika liječenih abirateronacetatom, hipokalemija stupnja 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE (verzija 4.0)) zabilježena je u 6%, odnosno 2% bolesnika, hipertenzija stupnja 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) u zabilježena je u 8%, odnosno 5% bolesnika, a retencija tekućine (periferni edem) stupnja 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je u 1%, odnosno 1% bolesnika. Mineralokortikoidne reakcije općenito su se mogle uspješno liječiti. Istodobna primjena kortikosteroida smanjuje incidenciju i težinu tih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

### Tablični popis nuspojava

U ispitivanjima bolesnika s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate koji su liječeni analogom LHRH-a, ili su ranije podvrgnuti orhidektomiji, ZYTIGA je primjenjena u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona (bilo 5 ili 10 mg na dan ovisno o indikaciji).

U tablici su nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet popisane prema kategorijama učestalosti, definiranim kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava i učestalost
<b>Infekcije i infestacije</b>	vrlo često: infekcija mokraćnih puteva često: sepsa
<b>Endokrini poremećaji</b>	manje često: adrenalna insuficijencija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	vrlo često: hipokalemija često: hipertrigliceridemija
<b>Srčani poremećaji</b>	često: zatajenje srca*, angina pectoris, fibrilacija atrijska, tahikardija manje često: ostale aritmije nepoznato: infarkt miokarda, produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
<b>Krvožilni poremećaji</b>	vrlo često: hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	rijetko: alergijski alveolitis <sup>a</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	vrlo često: proljev često: dispepsija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	vrlo često: povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze <sup>b</sup> rijetko: fulminantni hepatitis, akutno zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	često: osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	manje često: miopatija, rabdomioliza
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	često: hematurija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	vrlo često: periferni edem
<b>Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	često: frakture**

\* Zatajenje srca uključuje i kongestivno zatajenje srca, poremećaj funkcije lijeve klijetke i smanjenu ejekcijsku frakciju.

\*\* Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture uz iznimku patoloških fraktura.

<sup>a</sup> Spontane prijave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>b</sup> Povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze uključuje povišen ALT, povišen AST i poremećaj funkcije jetre.

U bolesnika liječenih abirateronacetatom nastupile su sljedeće nuspojave stupnja 3 prema CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija u 5%; infekcija mokraćnih puteva u 2%; povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze u 4%; hipertenzija u 6%; frakture u 2%; periferni edemi, zatajenje srca i fibrilacija atrijska, svaka u 1% bolesnika. Hipertrigliceridemija i angina pectoris stupnja 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se u  $< 1\%$  bolesnika. Infekcija mokraćnih puteva, povišena razina alanin aminotransferaze i/ili povišena razina aspartat aminotransferaze, hipokalemija, zatajenje srca, atrijska fibrilacija i frakture stupnja 4 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se u  $< 1\%$  bolesnika.

Viša incidencija hipertenzije i hipokalemije bila je zabilježena u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011). Hipertenzija je bila prijavljena u 36,7% bolesnika u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u usporedbi s 11,8% i 20,2% u ispitivanjima 301 odnosno 302. Hipokalemija je bila



zabilježena u 20,4% bolesnika u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u usporedbi s 19,2% i 14,9% u ispitivanjima 301, odnosno 302).

Incidencija i težina nuspojava bila je veća u podskupini bolesnika s početnom vrijednosti funkcionalnog stanja prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) jednakoj 2, te također i u starijih bolesnika ( $\geq 75$  godina).

### Opis odabranih nuspojava

#### *Kardiovaskularne reakcije*

Ni u jedno od tri ispitivanja faze 3 nisu uključivani bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestirala infarktom miokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, bolesnici s teškom ili nestabilnom anginom te bolesnici sa zatajavanjem srca NYHA stupnja III i IV (ispitivanje 301) ili zatajenjem srca stupnja II do IV (ispitivanja 3011 i 302) ili ejekcijskom frakcijom srca  $< 50\%$ . Svi uključeni bolesnici (i oni koji su primali lijek i oni koji su primali placebo) istodobno su liječeni androgenom deprivacijom, najčešće primjenom LHRH-analoga, a ta je terapija bila povezana s dijabetesom, infarktom miokarda, cerebrovaskularnim događajima i slučajevima iznenadne srčane smrti. Incidencije kardiovaskularnih nuspojava u ispitivanjima faze 3 u bolesnika koji uzimaju abirateronacetat u odnosu na bolesnike koji uzimaju placebo bile su slijedeće: atrijska fibrilacija 2,6% naspram 2,0%, tahikardija 1,9% naspram 1,0%, angina pectoris 1,7% naspram 0,8%, zatajenje srca 0,7% naspram 0,2% i aritmija 0,7% naspram 0,5%.

#### *Hepatotoksičnost*

U bolesnika liječenih abirateronacetatom zabilježena je hepatotoksičnost karakterizirana povišenim razinama ALT-a, AST-a i ukupnog bilirubina. Hepatotoksičnosti stupnja 3 i 4 (npr. ALT ili AST povišen  $> 5$  x iznad gornje granice normale (GGN) ili bilirubin povišen  $> 1,5$  x GGN) zabilježene su u približno 6% bolesnika koji su primali abirateronacetat ukupno u kliničkim ispitivanjima faze 3, a tipično bi se javljale u prva 3 mjeseca nakon započinjanja liječenja. U ispitivanju 3011, hepatotoksičnosti stupnja 3 i 4 bile su zabilježene u 8,4% bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA. U deset bolesnika koji su uzimali lijek ZYTIGA lijek je ukinut iz terapije radi hepatotoksičnosti; dvoje ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 2, šest ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 3, a dvoje ih je imalo hepatotoksičnost stupnja 4. Niti jedan bolesnik nije umro radi hepatotoksičnosti u ispitivanju 3011. U kliničkim ispitivanjima faze 3 bilo je vjerojatnije da će se porast vrijednosti testova jetrene funkcije javiti u bolesnika koji su imali povišeni ALT ili AST na početku ispitivanja nego u onih čije su početne vrijednosti bile normalne. Kad je uočen porast ALT-a ili AST-a  $> 5$  x GGN, ili povišenje vrijednosti bilirubina  $> 3$  x GGN, liječenje abirateronacetatom je privremeno ili trajno prekinuto. U dva slučaja nastupilo je izraženo povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4). U ta dva bolesnika, koja su na početku imala normalnu jetrenu funkciju, došlo je do porasta ALT-a ili AST-a 15 do 40 x GGN, a bilirubina 2 do 6 x GGN. Nakon prekida liječenja, u oba su se bolesnika normalizirale vrijednosti testova jetrene funkcije, a u jednog je bolesnika ZYTIGA ponovno uvedena u liječenje, bez naknadnog porasta vrijednosti testova jetrene funkcije. U ispitivanju 302 u 35 (6,5%) bolesnika liječenih abirateronacetatom, primijećen je porast razina ALT ili AST stupnja 3 ili 4. Porast aminotransferaza povukao se kod svih osim kod 3 bolesnika (2 su imala nove višestruke metastaze u jetri, a 1 porast AST približno 3 tjedna nakon posljednje doze abirateronacetata). U kliničkim ispitivanjima faze 3, prekidi liječenja zbog povišenja ALT i AST ili poremećaja funkcije jetre prijavljeni su u 1,1% bolesnika liječenih abirateronacetatom odnosno 0,6% bolesnika koji su primali placebo; nije prijavljena nijedna smrt zbog hepatotoksičnosti.

U kliničkim je ispitivanjima rizik od hepatotoksičnosti umanjen činjenicom da nisu uključivani bolesnici s postojećim hepatitisom ili značajnim abnormalnostima testova jetrene funkcije. Iz ispitivanja 3011, bili su isključeni bolesnici s početnom vrijednosti ALT-a i AST-a  $> 2,5$  X GGN, bilirubin  $> 1,5$  X GGN ili oni s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili kroničnom bolesti jetre; ascitesom ili poremećajima krvarenja sekundarnima u odnosu na disfunkciju jetre. Iz ispitivanja 301, isključeni su bolesnici s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a  $\geq 2,5$  x GGN ako nije bilo metastaza u jetri, odnosno  $> 5$  x GGN ako su bile prisutne metastaze u jetri. U ispitivanju 302, bolesnici s metastazama u jetri nisu bili prikladni, a bolesnici s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a  $\geq 2,5$  x GGN, bili su isključeni. Povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije u bolesnika koji su

sudjelovali u kliničkim ispitivanjima rješavalo se odlučno prekidanjem liječenja, a ponovno uvođenje lijeka dozvoljeno je tek nakon što su se vrijednosti testova jetrene funkcije vratile na one koje je bolesnik imao prije početka ispitivanja (vidjeti dio 4.2). U bolesnika u kojih su ALT ili AST bili povišeni > 20 x GGN liječenje nije ponovno započeto. Nije poznata sigurnost ponovne primjene lijeka u tih bolesnika. Mehanizam nastanka hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Iskustva u ljudi vezano uz predoziranje lijekom ZYTIGA su ograničena.

Ne postoji specifični antidot. U slučaju predoziranja, treba zaustaviti primjenu lijeka i primijeniti opće potporne mjere, uključujući nadzor zbog moguće pojave aritmije, hipokalemije te znakova i simptoma retencije tekućine. Treba procijeniti i funkciju jetre.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, ostali antagonisti hormona i srodni lijekovi, ATK  
oznaka: L02BX03

#### Mehanizam djelovanja

Abirateronacetat (ZYTIGA) se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 $\alpha$ -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Taj je enzim aktivan i potreban za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate. CYP17 katalizira konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 $\alpha$ -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cijepanjem veze C17,20 u prekursor androstenedion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećanog stvaranja mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama (vidjeti dio 4.4).

Karcinom prostate osjetljiv na androgene odgovara na liječenje kojim se snižavaju razine androgena. Liječenja androgenom deprivacijom, poput liječenja analogima LHRH ili orhidektomijom, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utječu na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlijezdama niti u tumoru. Liječenje lijekom ZYTIGA snižava koncentracije testosterona u serumu ispod razine detekcije (komercijalno dostupnim testovima) kad se primjenjuje zajedno s analogima LHRH (ili orhidektomijom).

#### Farmakodinamički učinci

ZYTIGA snižava razinu testosterona i drugih androgena u serumu na vrijednosti niže od onih koje se postižu primjenom samo LHRH- analoga ili orhidektomijom. To je rezultat selektivne inhibicije enzima CYP17, potrebnog za biosintezu androgena. PSA služi kao tumorski biljeg u bolesnika s karcinomom prostate. U kliničkom ispitivanju faze 3 u bolesnika koji nisu odgovorili na prethodnu kemoterapiju taksanom, u 38% bolesnika liječenih abirateronacetatom te u 10% bolesnika koji su primali placebo zabilježeno je najmanje 50%-tno sniženje razine PSA u odnosu na početne vrijednosti.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost je ustanovljena u tri randomizirana placebom kontrolirana multicentrična klinička ispitivanja faze 3 (ispitivanja 3011, 302 i 301), provedena u bolesnika s mHSPC-om i mCRPC-om. U ispitivanje 3011 bili su uključeni bolesnici s novodijagnosticiranim mHSPC-om (unutar 3 mjeseca od randomizacije) koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Prognoza visokog rizika bila je

definirana s najmanje 2 od sljedeća 3 faktora rizika: (1) Gleasonov zbroj  $\geq 8$ ; (2) prisutnost 3 ili više lezija na snimki kostiju; (3) prisutnost mjerljivih visceralnih (isključujući bolest limfnih čvorova) metastaza. U aktivnoj skupini, ZYTIGA je primijenjena u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona od 5 mg jedanput na dan dodatno uz terapiju deprivacijom androgena, ADT (LHRH agonist ili orhidektomija), što je bilo standardno liječenje. Bolesnici u kontrolnoj skupini primili su ADT i placebo umjesto lijeka ZYTIGA i prednizona. U ispitivanje 302 uključeni su bolesnici koji nisu prethodno primali docetaksel, dok su u ispitivanje 301 uključeni bolesnici su prethodno bili primali docetaksel. Bolesnici su primali neki LHRH-analog ili su prethodno podvrgnuti orhidektomiji. U skupini koja je aktivno liječena, ZYTIGA je primijenjena u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona od 5 mg dvaput na dan. Bolesnici u kontrolnoj skupini primali su placebo i nisku dozu prednizona ili prednizolona od 5 mg dvaput na dan.

Promjene koncentracije PSA u serumu ne pretkazuju uvijek kliničku korist. Stoga je u svim ispitivanjima preporučeno da bolesnici nastave s liječenjem u ispitivanju dok se ne ustanove kriteriji za prekid primjene, prema specifičnim zahtjevima za pojedino ispitivanje, navedenim niže.

U svim ispitivanjima primjena spironolaktona nije bila dopuštena, budući da se spironolakton veže na androgene receptore i može povisiti razine PSA.

### ***Ispitivanje 3011 (bolesnici s novodijagnosticiranim mHSPC -om visokog rizika)***

U ispitivanju 3011, (n=1199) medijan dobi uključenih bolesnika bio je 67 godina. Raspodjela bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 832 bijelca (69,4%), 246 azijata (20,5%), 25 crne rase ili afroamerikanaca (2,1%) i 80 ostalih (6,7%), nepoznato/neprijavljeno 13 (1,1%) i 3 američka indijanca ili domoroca s Aljaske (0,3%). Za 97% bolesnika ECOG funkcionalno stanje bilo je 0 ili 1. Bolesnici s utvrđenim metastazama na mozgu, nekontroliranom hipertenzijom, značajnom bolesti srca ili zatajenjem srca NYHA stupnja II-IV bili su isključeni. Bolesnici koji su bili prethodno liječeni farmakoterapijom, radioterapijom ili kirurškim zahvatom metastatskog raka prostate bili su isključeni s iznimkom od najviše 3 mjeseca ADT-a ili 1 ciklusa palijativne radijacije ili kirurškog zahvata za liječenje simptoma koji su rezultat metastatske bolesti. Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez radiografske progresije (od engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS) Medijan početne vrijednosti rezultata boli, mjereno prema Kratkom upitniku o boli (od engl. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) bio je 2,0 i u liječenoj i u placebo skupini. Dodatno uz koprimaryne mjere ishoda, korist je procijenjena i pomoću vremena do pojave koštanih događaja, vremena do sljedeće terapije za rak prostate, vremena do započinjanja kemoterapije, vremena do progresije boli i vremena do progresije PSA. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljenje bez radiografske progresije bilo je definirano kao vrijeme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti radi bilo kojeg uzroka. Radiografska progresija uključila je progresiju prema snimci kosti (prema modicifiranim PCWG2 kriterijima) ili progresiju lezija mekog tkiva prema CT-u ili MR-u (prema RECIST 1,1 kriterijima).

Bila je zabilježena značajna razlika u rPFS između dvije liječene skupine (vidjeti Tablicu 2 i Sliku 1).

**Tablica 2: Preživljenje bez radiografske progresije – Stratificirana analiza; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)**

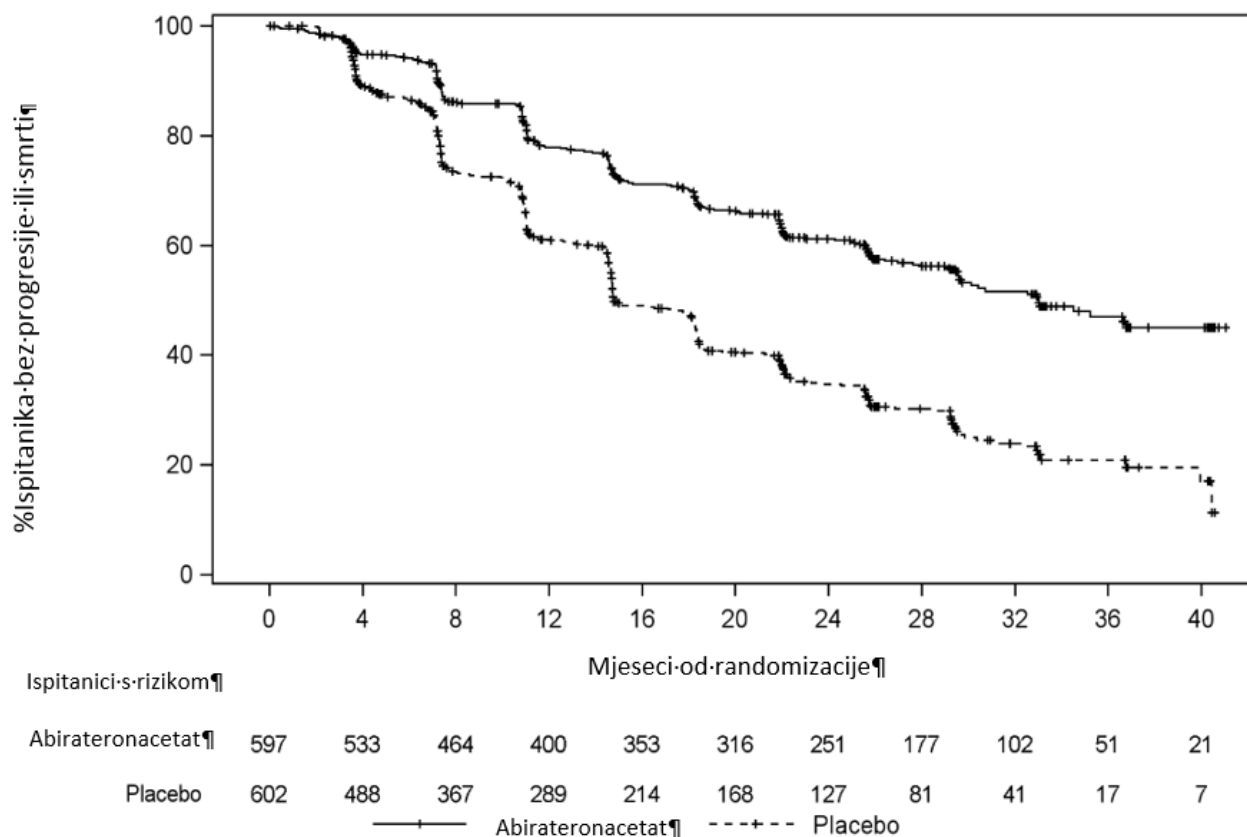
	AA-P	Placebo
Randomizirani ispitanici	597	602
Događaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurirano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Vrijeme do događaja (mjeseci)		
Medijan (95% CI)	33,02 (29,57, NP)	14,78 (14,69, 18,27)
Raspon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p vrijednost <sup>a</sup>	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Napomena: += cenzurirano opažanje, NP=nije procjenjivo. Radiografska progresija i smrt uzeti su u obzir pri definiranju rPFS događaja. AA-P= ispitanici koji su primili abirateronacetat i prednizon.

<sup>a</sup> p vrijednost je iz log-rang testa stratificiranog prema ECOG funkcionalnom stanju (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

<sup>b</sup> Omjer hazarda je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 u korist AA-P.

**Slika 1: Kaplan-Meierov grafički prikaz preživljenja bez radiografske progresije; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)**



Statistički značajno poboljšanje za OS u korist za AA-P uz ADT bilo je zabilježeno uz 38%-tno smanjenje rizika od smrti u usporedbi s placebom uz ADT (HR=0,621; 95% CI: 0,509, 0,756; p<0,0001), prelazeći unaprijed definiranu granicu za OS u interim analizi 1 od 0,010) (vidjeti Tablicu 3 i Sliku 2).

**Tablica 3: Ukupno preživljenje, Stratificirana analiza; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)**

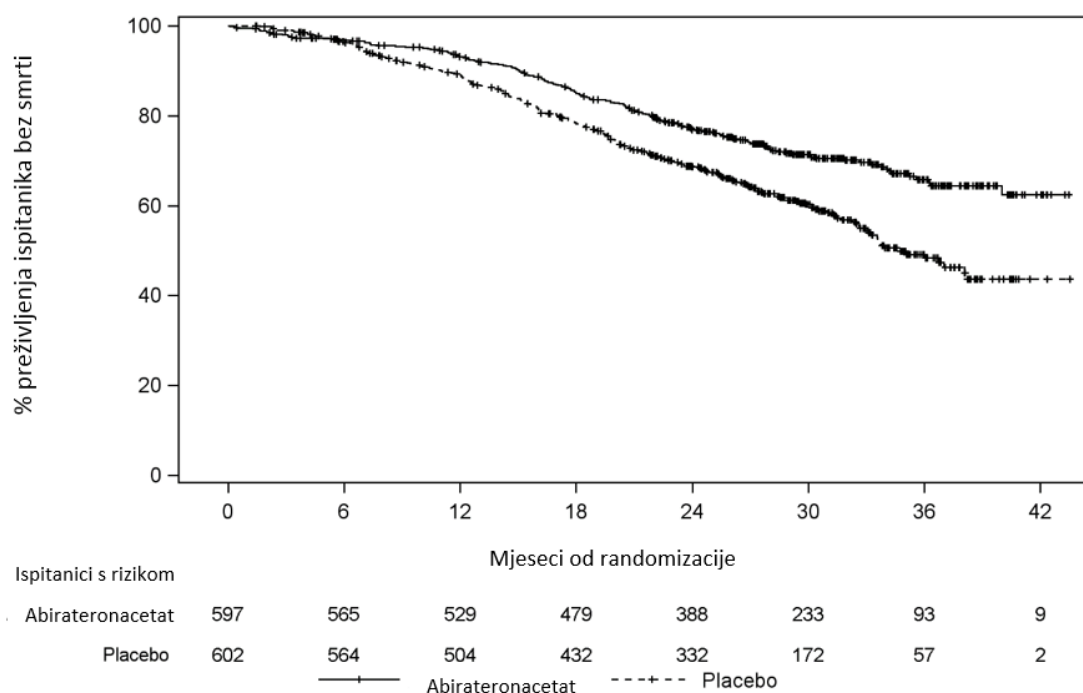
	AA-P	Placebo
Randomizirani ispitanici	597	602
Događaj	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Cenzurirano	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Ukupno preživljenje (mjeseci)		
Medijan (95% CI)	NP (NP, NP)	34,73 (33,05, NP)
Raspon	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p vrijednost <sup>a</sup>	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) <sup>b</sup>	0,621 (0,509, 0,756)	

Napomena: += cenzurirano opažanje, NP = nije procjenjivo. AA-P= ispitanici koji su primili abirateronacetat i prednizon

<sup>a</sup> p vrijednost je iz log-rang testa stratificiranog prema ECOG funkcionalnom stanju (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

<sup>b</sup> Omjer hazarda je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 u korist AA-P.

**Slika 2: Kaplan-Meierov grafički prikaz ukupnog preživljenja; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)**



Analize podskupina dosljedno su dale prednost liječenju lijekom ZYTIGA. Učinak AA-P liječenja na rPFS i OS kroz unaprijed definirane podskupine bio je pozitivan i konzistentan u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podskupinu ECOG rezultata 2 gdje nije zabilježen trend prema koristi, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka.

Dodatno na zabilježena poboljšanja ukupnog preživljenja i rPFS-a, korist je dokazana za lijek ZYTIGA naspram liječenja placebo u svim prospektivno definiranim sekundarnim mjerama ishoda kako slijedi:

**Vrijeme do pojave koštanog događaja:** Rizik za nastanak koštanih događaja smanjen je za 30% (HR = 0,703; 95% CI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Medijan vremena do pojave koštanog događaja nije postignut za ispitivanu skupinu s lijekom ZYTIGA ili placebo.

**Vrijeme do progresije PSA temeljeno na PCWG2 kriterijima:** Medijan vremena do progresije PSA bio je 33,2 mjeseca za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA i 7,4 mjeseci za bolesnike koji primaju placebo (HR = 0,299; 95% CI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

**Vrijeme do sljedeće terapije:** Medijan vremena do sljedeće terapije u vrijeme interim analize nije postignut za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA i bio je 21,6 mjeseci za bolesnike koji primaju placebo (HR = 0,415; 95% CI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

**Vrijeme do započinjanja kemoterapije:** Medijan vremena do započinjanja kemoterapije nije postignut za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA i bio je 38,9 mjeseci za bolesnike koji primaju placebo (HR = 0,443; 95% CI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

**Vrijeme do progresije boli:** Medijan vremena do progresije boli nije postignut za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA i bio je 16,6 mjeseci za bolesnike koji primaju placebo (HR = 0,695; 95% CI: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Većina eksplorativnih mjera ishoda bilo je u korist liječenju abirateronacetatom i prednizonom (AA-P) u odnosu na placebo.

### Ispitivanje 302 (bolesnici koji prethodno nisu primili kemoterapiju)

Ovo ispitivanje uključilo je bolesnike koji prethodno nisu primili kemoterapiju, koji su bili asimptomatski ili s blagim simptomima, te bolesnike kojima kemoterapija još nije bila klinički indicirana. Rezultat 0-1 na Kratkom upitniku o boli (BPI-SF, od engl. Brief Pain Inventory-Short Form) za najjaču bol u posljednja 24 sata smatrao se asimptomatskim, a rezultat 2-3 blago simptomatskim.

U ispitivanju 302, (n=1088) medijan dobi uključenih bolesnika bio je 71 godina za bolesnike koji su bili liječeni lijekom ZYTIGA uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za bolesnike koji su bili liječeni placebom uz prednizon ili prednizolon. Raspodjela bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 520 bijelaca (95,4%), 15 crnaca (2,8%), 4 azijata (0,7%) i 6 ostalih (1,1%). Funkcionalno stanje prema ljestvici Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bilo je 0 za 76% bolesnika i 1 za 24% bolesnika u obje skupine. Pedeset posto bolesnika imalo je metastaze samo u kostima, dodatnih 31% bolesnika imalo je metastaze u kostima i mekim tkivima ili metastaze u limfnim čvorovima, a 19% bolesnika imalo je metastaze jedino u mekim tkivima ili limfnim čvorovima. Bolesnici s visceralnim metastazama bili su isključeni. Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bili su ukupno preživljenje i preživljenje bez radiografske progresije (rPFS, od engl. radiographic progression-free survival). Dodatno uz koprimaryne mjere ishoda, korist liječenja je također procijenjena prema vremenu potrebnom za primjenu opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla, te prema vremenu do početka citotoksične kemoterapije, prema vremenu do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke  $\geq 1$ , te prema vremenu do progresije PSA utemeljene na kriterijima Radne skupine za karcinom prostate-2 (PCWG2, od engl. Prostate Cancer Working Group-2). Liječenja iz ispitivanja prekinuta su u trenutku nedvosmislene kliničke progresije. Liječenja su također mogla biti prekinuta radi potvrđene radiografske progresije po odluci ispitivača.

Preživljenje bez radiografske progresije (engl. *Radiographic progression free survival*, rPFS) bilo je procijenjeno uz primjenu istraživanja sekvencijskih slika (od engl. sequential imaging studies), definirano prema kriterijima PCWG2 (za lezije na kostima) i modificiranom Kriteriju za procjenu odgovora u solidnim tumorima (RECIST, od engl. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (za lezije u mekim tkivima). U analizi rPFS korišten je centralni pregled radiografske procjene progresije.

Pri planiranoj rPFS analizi bio je 401 događaj; 150 (28%) bolesnika liječenih s lijekom ZYTIGA i 251 (46%) bolesnika liječenih s placebom imalo je radiografski dokaz progresije ili je umrlo. Primijećena je značajna razlika u rPFS između liječenih skupina (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 3).

**Tablica 4: Ispitivanje 302: Preživljenje bez radiografske progresije bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**

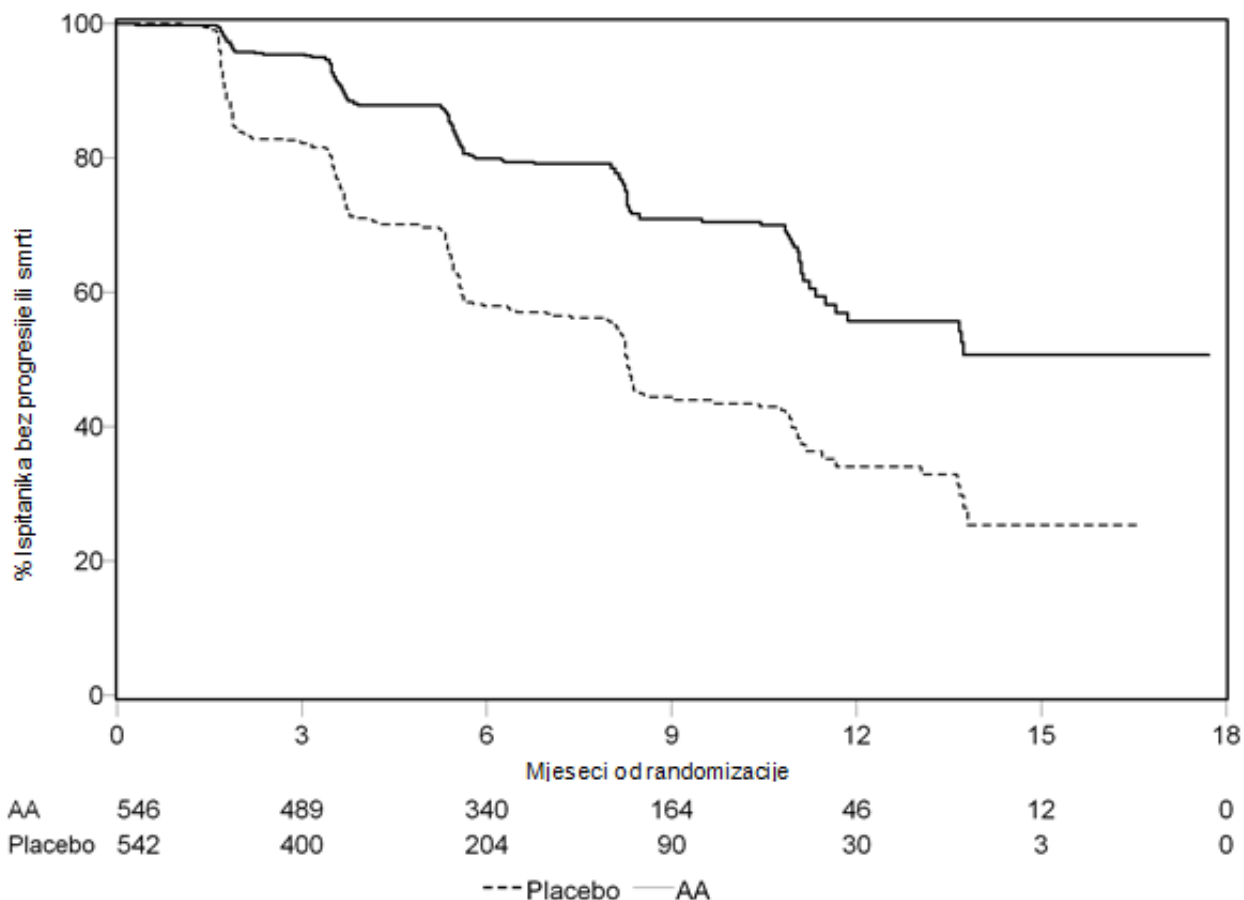
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Preživljenje bez radiografske progresije (rPFS)</b>		
progresija ili smrt	150 (28%)	251 (46%)
medijan rPFS u mjesecima (95% CI)	nije dostignuto (11,66; NP)	8,3 (8,12; 8,54)
p-vrijednost*	< 0,0001	
omjer hazarda** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NP=Nije procijenjeno

\* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

\*\* Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka ZYTIGA

**Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**



AA=ZYTIGA

Međutim, podaci iz ispitivanja nastavili su se prikupljati do druge interim analize ukupnog preživljenja (engl. overall survival). Radiografski pregled ispitivača rPFS proveden kao nastavna analiza osjetljivosti, prikazan je u Tablici 5 i na Slici 4.

Šeststosedam (607) ispitanika imalo je radiografsku progresiju ili je umrlo: 271 (50%) u skupini koja je primala abirateronacetat i 336 (62%) u skupini koja je primala placebo. Liječenje abirateronacetatom smanjilo je rizik za radiografsku progresiju ili smrt za 47% u usporedbi s placebo (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). Medijan rPFS bio je 16,5 mjeseci u skupini koja je primala abirateronacetat i 8,3 mjeseci u skupini koja je primala placebo.

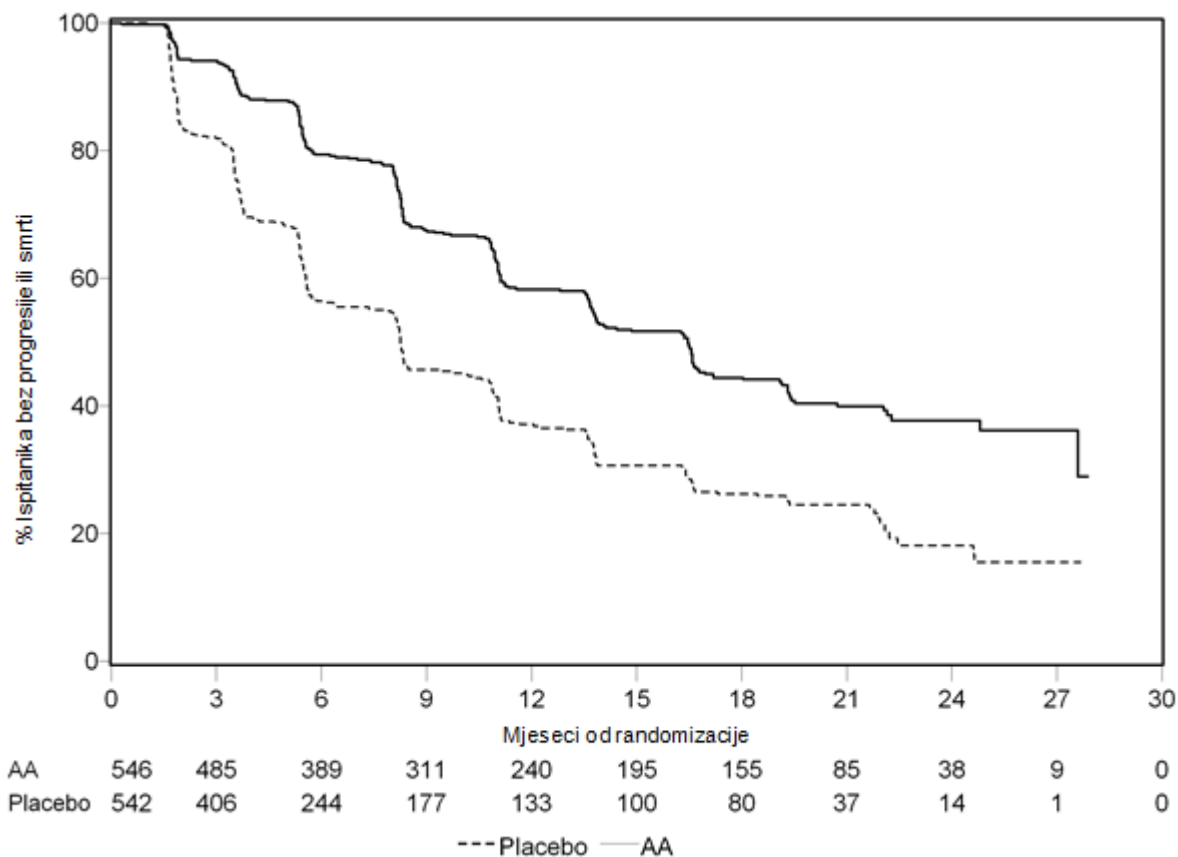
**Tablica 5: Ispitivanje 302: Preživljenje bez radiografske progresije bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz LHRH analoge ili prethodnu orhidektomiju (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)**

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Preživljenje bez radiografske progresije (rPFS)</b>		
progresija ili smrt	271 (50%)	336 (62%)
medijan rPFS u mjesecima	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-vrijednost*	$< 0,0001$	
omjer hazarda**	0,530 (0,451; 0,623)	
(95% CI)		

\* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

\*\* Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka ZYTIGA

**Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)**



AA=ZYTIGA

Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) provedena je nakon zabilježene 333 smrti. Ispitivanje je bilo otkriveno (engl. *unblinded*) radi značaja uočene kliničke koristi, te je bolesnicima u placebo skupini bilo ponuđeno liječenje lijekom ZYTIGA. Ukupno preživljenje bilo je dulje uz lijek ZYTIGA nego uz placebo sa smanjenjem rizika od smrti od 25% (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), ali podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli i rezultati interim analize nisu dostigli unaprijed definiranu granicu prekida za statističku značajnost (vidjeti Tablicu 6). Nastavlja se praćenje preživljenja nakon ove privremene analize.

Planirana završna analiza za ukupno preživljenje provedena je nakon što je zabilježena 741 smrt (medijan praćenja od 49 mjeseci). Umrlo je šezdeset i pet posto (354 od 546) bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA, u usporedbi sa 71% (387 od 542) bolesnika koji su primali placebo. Pokazana je statistički značajna korist ukupnog preživljenja u korist skupine liječene lijekom ZYTIGA sa smanjenjem rizika od smrti od 19,4% (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) i poboljšanjem medijana ukupnog preživljenja od 4,4 mjeseca (ZYTIGA 34,7 mjeseci, placebo 30,3 mjeseca) (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je pokazano unatoč tome što je 44% bolesnika u placebo skupini primilo lijek ZYTIGA kao nastavno liječenje.



**Tablica 6: Ispitivanje 302: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**

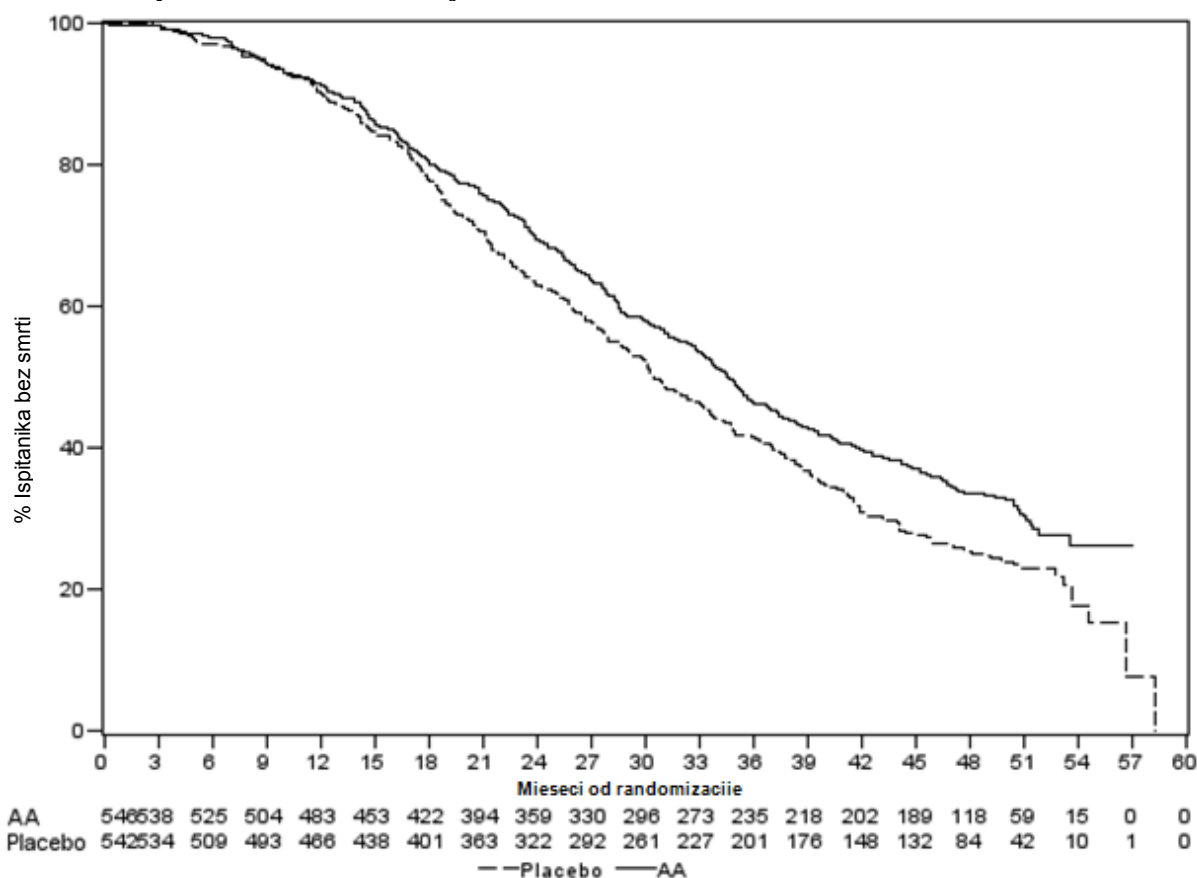
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>Placebo (N=542)</b>
<b>Interim analiza preživljenja</b>		
smrt (%)	147 (27%)	186 (34%)
medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	nije dostignuto (NP; NP)	27,2 (25,95; NP)
p-vrijednost*	0,0097	
omjer hazarda** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Završna analiza preživljenja</b>		
Smrt	354 (65%)	387 (71%)
medijan ukupnog preživljenja izražen u mjesecima (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-vrijednost*	0,0033	
omjer hazarda** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NP=Nije procijenjeno

\* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

\*\* Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka ZYTIGA

**Slika 5: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju, završna analiza**



AA=ZYTIGA

Osim opaženog poboljšanja ukupnog preživljenja i rPFS, uz lijek ZYTIGA u odnosu na liječenje placebom, zabilježena je korist za sve sekundarne parametre ishoda, prema slijedećem:

Vrijeme do progresije PSA temeljeno na kriterijima PCWG2: Medijan vremena do progresije PSA bio je 11,1 mjeseci u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA, a 5,6 mjeseci u bolesnika koji su primali

placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Vrijeme do progresije PSA bilo je približno udvostručeno uz liječenje lijekom ZYTIGA (HR=0,488). Udio ispitanika s potvrđenim PSA odgovorom bio je veći u skupini s lijekom ZYTIGA nego u placebo skupini (62% napram 24%;  $p < 0,0001$ ). U bolesnika s mjerljivim bolestima mekih tkiva, uz lijek ZYTIGA značajno je povećan broj potpunih i parcijalnih tumorskih odgovora na liječenje.

Vrijeme do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla: Medijan vremena do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla u vrijeme završne analize bio je 33,4 mjeseca za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA, a za bolesnike koji uzimaju placebo iznosio je 23,4 mjeseca (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Vrijeme do početka citotoksične kemoterapije: Medijan vremena do početka citotoksične kemoterapije iznosio je 25,2 mjeseca za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA, a za bolesnike koji uzimaju placebo iznosio je 16,8 mjeseci (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Vrijeme do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke  $\geq 1$ : Medijan vremena do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa do točke  $\geq 1$  iznosio je 12,3 mjeseci za bolesnike koji uzimaju lijek ZYTIGA, a 10,9 mjeseci za bolesnike koji uzimaju placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943],  $p=0,0053$ ).

Slijedeći ishodi ispitivanja pokazali su statistički značajnu prednost u korist liječenja lijekom ZYTIGA:

**Objektivni odgovor:** Objektivni odgovor definiran je kao udio ispitanika s mjerljivom bolesti, koji postižu potpuni ili parcijalni odgovor prema kriteriju RECIST (da bi se limfni čvor promatrao kao ciljna lezija, njegova veličina na početku trebala je biti  $\geq 2$  cm). Udio ispitanika s mjerljivom bolesti na početku, koji su imali objektivni odgovor bio je 36% u skupini s lijekom ZYTIGA i 16% u placebo skupini ( $p < 0,0001$ ).

**Bol:** Liječenje lijekom ZYTIGA značajno je smanjilo rizik za pojavu progresije intenziteta prosječne boli za 18% u usporedbi s placebom ( $p=0,0490$ ). Medijan vremena do progresije bio je 26,7 mjeseci u skupini s lijekom ZYTIGA i 18,4 mjeseci u placebo skupini.

Vrijeme do smanjenja FACT-P (od engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) (ukupni rezultat): Liječenje lijekom ZYTIGA je smanjilo rizik za degradaciju FACT-P (ukupni rezultat) za 22% u usporedbi s placebom ( $p=0,0028$ ). Medijan vremena do degradacije u FACT-P (ukupni rezultat) bio je 12,7 mjeseci u skupini s lijekom ZYTIGA i 8,3 mjeseci u placebo skupini.

#### *Ispitivanje 301 (bolesnici koji su prethodno primili kemoterapiju)*

Ispitivanje 301 uključilo je bolesnike koji su prethodno primili docetaksel. Kod bolesnika se nije moralo doći do progresije bolesti dok su na docetakselu, jer je zbog toksičnosti ove kemoterapije moglo doći do prestanka primjene lijeka. Bolesnike se održavalo na lijekovima u ispitivanju do progresije PSA (potvrđen 25%-tni porast u odnosu na bolesnikove početne vrijednosti/nadir) uz protokol definirane radiografske progresije i simptomatske ili kliničke progresije. Bolesnici koji su karcinom prostate prethodno liječili ketokonazolom nisu uključivani u ovo ispitivanje. Primarna mjera ishoda djelotvornosti ispitivanja bilo je ukupno preživljenje.

Medijan dobi uključenih bolesnika bio je 69 godina (raspon 39-95). Raspodjela bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 737 bijelaca (93,2%), 28 crnaca (3,5%), 11 azijata (1,4%) i 14 ostalih (1,8%). Opće stanje 11% uključenih bolesnika ocijenjeno je ocjenom 2 na ECOG ljestvici; 70% bolesnika imalo je radiografski dokaz progresije bolesti s ili bez progresije PSA; 70% bolesnika prethodno je primilo jednu, a 30% dvije citotoksične kemoterapije. Metastaze u jetri bile su prisutne u 11% bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA.

U planiranoj analizi provedenoj nakon 552 zabilježena smrtna ishoda, ustanovljeno je da je umrlo 42% (333 od 797) bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA u odnosu na 55% (219 od 398) bolesnika koji

su primali placebo. U bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA uočeno je statistički značajno poboljšanje medijana ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 7).

**Tablica 7: Ukupno preživljenje bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**

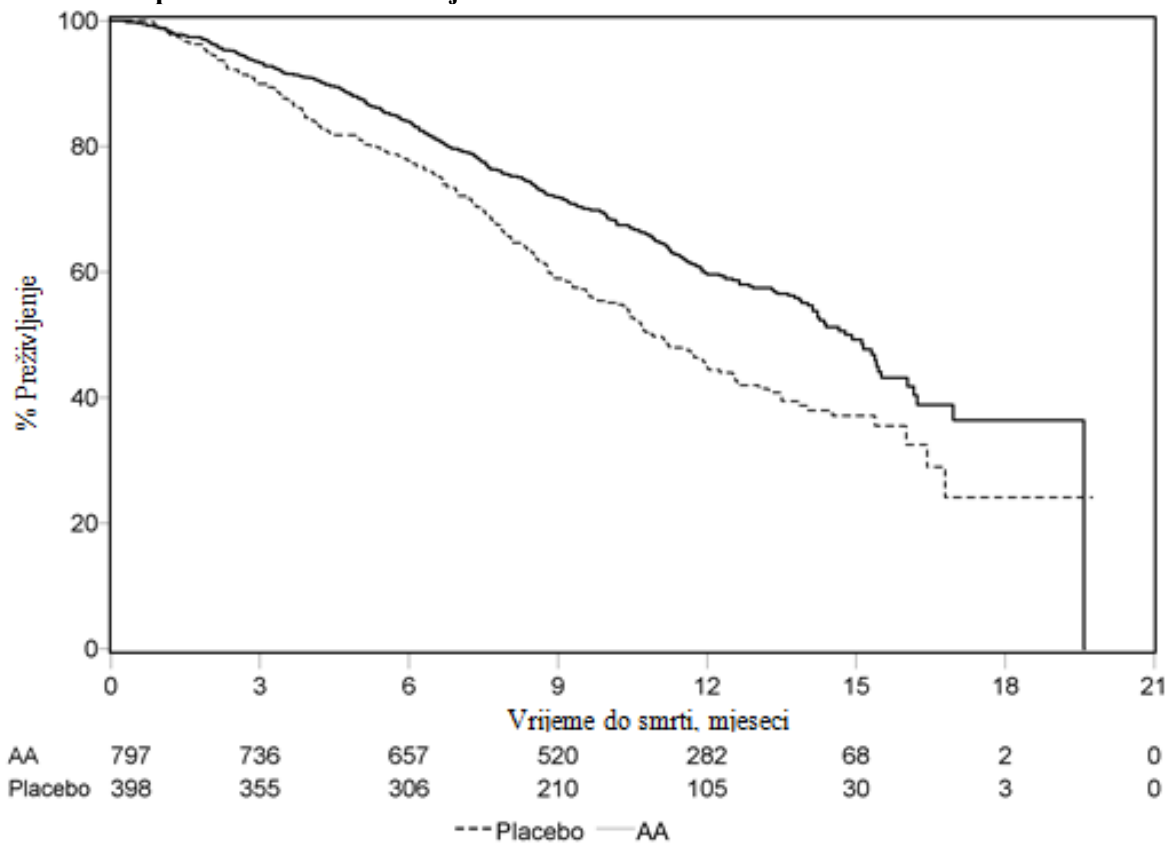
	<b>ZYTIGA (N=797)</b>	<b>Placebo (n=398)</b>
<b>Primarna analiza preživljenja</b>		
smrt (%)	333 (42%)	219 (55 %)
medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-vrijednost <sup>a</sup>	< 0,0001	
omjer hazarda (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Dopunjena analiza preživljenja</b>		
smrt (%)	501 (63%)	274 (69%)
medijan preživljenja (mjeseci) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
omjer hazarda (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema funkcionalnom stanju bolesnika po ECOG ljestvici (0-1 ili 2), boli (odsutna ili prisutna), broju prethodnih režima kemoterapije (1 ili 2) i vrsti progresije bolesti (samo PSA ili i radiološka)

<sup>b</sup> omjer hazarda dobiven je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 ide u korist lijeka ZYTIGA.

U svim vremenskim točkama u kojima su ocjenjivani rezultati nakon prvih mjeseci liječenja, preživio je veći udio bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA u odnosu na udio bolesnika koji su primali placebo (vidjeti Sliku 6).

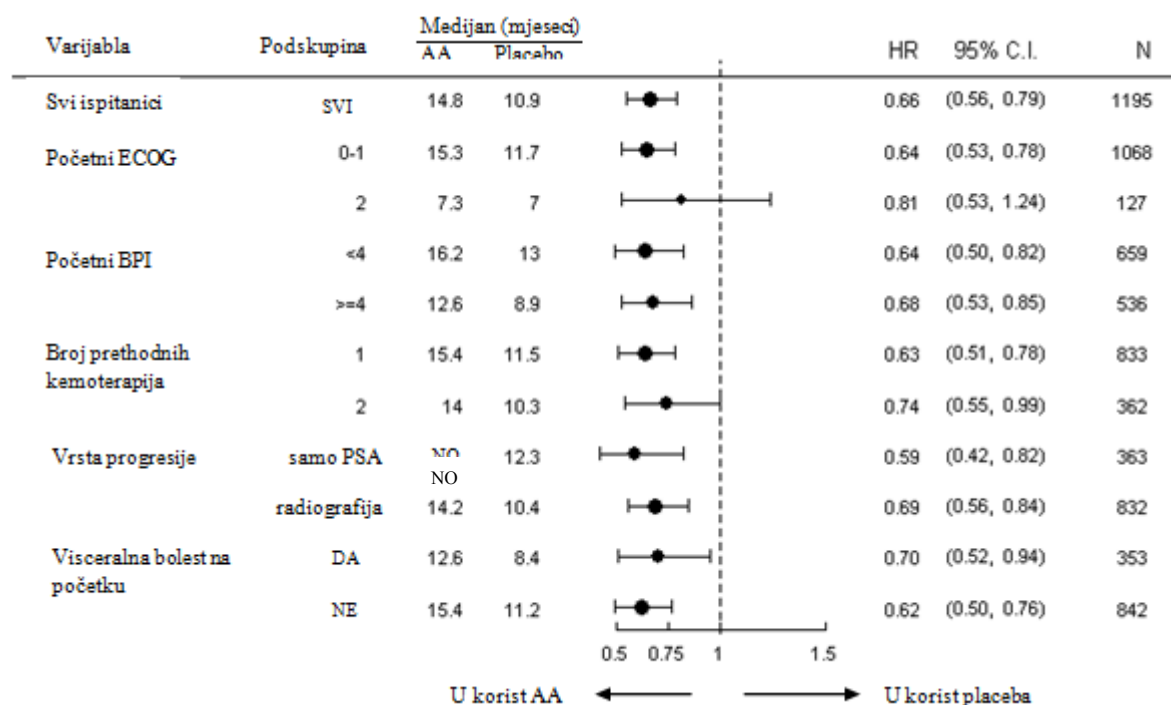
**Slika 6: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju**



AA=ZYTIGA

Analiza preživljenja po podskupinama pokazala je dosljednu korist liječenja lijekom ZYTIGA za preživljenje (vidjeti Sliku 7).

**Slika 7: Ukupno preživljenje po podskupinama: omjer hazarda i 95%-tni interval pouzdanosti**



AA=ZYTIGA; BPI=Kratki upitnik o boli; C.I.=interval pouzdanosti; ECOG=opće stanje bolesnika prema ljestvici Eastern Cooperative Oncology Group; HR=omjer hazarda; NO=nije se moglo ocijeniti

Osim opaženog poboljšanja ukupnog preživljenja, sve sekundarne mjere ishoda išle su u korist lijeka ZYTIGA i bile su statistički značajne nakon prilagodbe za višestruke testove, kako slijedi:

Bolesnici koji su primali lijek ZYTIGA imali su značajno veći odgovor na liječenje mjeren vrijednošću PSA (definiran kao smanjenje  $\geq 50\%$  u odnosu na početne vrijednosti), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, 38% naspram 10%,  $p < 0,0001$ .

Medijan vremena do progresije PSA bio je 10,2 mjeseca u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA, a 6,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Medijan preživljenja bez radiološki dokazane progresije bolesti iznosio je 5,6 mjeseci u bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA te 3,6 mjeseci u bolesnika koji su primali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Bol

Udio bolesnika s ublaženim simptomima boli bio je statistički značajno veći u skupini liječenoj lijekom ZYTIGA nego u skupini koja je primala placebo (44% naspram 27%,  $p=0,0002$ ). Bolesnik koji je odgovorio na ublažavanje boli definiran je kao onaj bolesnik koji je tijekom prethodna 24 sata osjetio najmanje 30%-tno smanjenje najjače boli u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o boli bez povećanja doze analgetika u dvije uzastopne posjete u razmaku od četiri tjedna. Ublažavanje boli analizirano je samo u bolesnika s početnim intenzitetom boli  $\geq 4$  i najmanje jednim rezultatom procjene boli nakon početka liječenja (N=512).

Progresiju boli imao je manji udio bolesnika liječenih lijekom ZYTIGA u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo nakon 6 (22% naspram 28%), 12 (30% naspram 38%) i 18 mjeseci (35% naspram 46%). Progresija boli definirana je kao  $\geq 30\%$ -tni porast najjačeg inteziteta boli tijekom prethodna 24 sata u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o boli bez smanjenja doze analgetika zabilježen

u dvije uzastopne posjete, ili  $\geq 30\%$ -tno povećanje doze analgetika zabilježeno u dvije uzastopne posjete. Vrijeme do progresije boli na 25. percentili bilo je 7,4 mjeseca u skupini liječenoj lijekom ZYTIGA u odnosu na 4,7 mjeseci u skupini koja je primala placebo.

#### Koštani događaji

Manji udio bolesnika u u skupini liječenoj lijekom ZYTIGA nego u skupini koja je primala placebo imao je koštane događaje nakon 6 mjeseci (18% naspram 28%), 12 mjeseci (30% naspram 40%) i 18 mjeseci (35% naspram 40%). Vrijeme do nastupa prvog koštanog događaja na 25. percentili u skupini liječenoj lijekom ZYTIGA bilo je dva puta dulje nego u kontrolnoj skupini - 9,9 mjeseci naspram 4,9 mjeseci. Koštani događaj definiran je kao patološka fraktura, kompresija ledne moždine, palijativno zračenje kosti ili kirurški zahvat na kosti.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ZYTIGA u svim podskupinama pedijatrijske populacije u uznapređovalom karcinomu prostate. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nakon primjene abirateronacetata, farmakokinetika abiraterona i abirateronacetata ispitana je u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s metastatskim uznapređovalim karcinomom prostate te u osoba s oštećenjem jetre ili bubrega koje ne boluju od karcinoma. Abirateronacetat *in vivo* brzo prelazi u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (vidjeti dio 5.1).

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene abirateronacetata natašte vrijeme do postizanja vršne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primjena abirateronacetata s hranom, u usporedbi s primjenom natašte, rezultira do 10 puta (AUC), odnosno do 17 puta ( $C_{max}$ ) većom srednjom sustavnom izloženosti abirateronu, ovisno o sadržaju masnoće u obroku. S obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje lijeka ZYTIGA s hranom može rezultirati vrlo različitim razinama izloženosti lijeku. Stoga se ZYTIGA ne smije uzimati s hranom. Lijek se mora uzeti najmanje dva sata nakon jela i ne smije se jesti ništa najmanje sat vremena nakon uzimanja lijeka ZYTIGA. Tablete je potrebno progutati cijele s vodom (vidjeti dio 4.2).

#### Distribucija

Vežanje  $^{14}C$ -abiraterona na proteine plazme u ljudi iznosi 99,8%. Prividni volumen distribucije je približno 5,630 l, što ukazuje da se abirateron u velikoj mjeri raspodjeljuje u periferna tkiva.

#### Biotransformacija

Nakon peroralne primjene  $^{14}C$ -abirateronacetata u obliku kapsula, abirateronacetat se hidrolizira u abirateron, koji se zatim primarno metabolizira u jetri sulfacijom, hidroksilacijom i oksidacijom. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (oko 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 metabolita koji se mogu pronaći, svaki od 2 glavna metabolita, abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat, predstavlja približno 43% ukupne radioaktivnosti.

#### Eliminacija

Srednji poluvijek abiraterona u plazmi iznosi oko 15 sati, na temelju podataka prikupljenih u zdravih ispitanika. Nakon peroralne primjene  $^{14}C$ -abirateronacetata u dozi od 1000 mg, približno 88% radioaktivne doze nađe se u stolici, a približno 5% u mokraći. Glavni spojevi prisutni u stolici su nepromijenjeni abirateronacetat i abirateron (približno 55%, odnosno 22% primijenjene doze).

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetika abirateronacetata ispitana je u ispitanika s postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A, odnosno B) i u zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini. Sustavna izloženost abirateronu nakon pojedinačne peroralne doze od 1000 mg povećala se za

približno 11% u ispitanika s postojećim blagim te za približno 260% u ispitanika s postojećim umjerenim oštećenjem jetre. Srednje poluvrijeme raspada abiraterona produljeno je na oko 18 sati u ispitanika s blagim oštećenjem jetre, odnosno na oko 19 sati u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre.

U drugom ispitivanju, farmakokinetika abiraterona ispitana je u ispitanika s postojećim teškim (n=8) oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C), te u 8 zdravih ispitanika kontrolne skupine s normalnom funkcijom jetre. AUC abirateronu povećana je za približno 600%, te je slobodna frakcija lijeka povećana približno 80% u ispitanika s teškim oštećenjem jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s postojećim blagim oštećenjem jetre. Primjenu abirateronacetata mora se pažljivo procijeniti u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Abirateronacetat se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

U bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvije hepatotoksičnost možda će biti potrebno prekinuti liječenje i prilagoditi dozu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje bubrega

Farmakokinetika abirateronacetata ispitana je u ispitanika u zadnjem stadiju bubrežne bolesti na redovitoj hemodijalizi i u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nije se povećala sustavna izloženost abirateronu nakon primjene pojedinačne peroralne doze od 1000 mg u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi. Nije potrebno smanjivati dozu kod primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.2). Međutim, nema kliničkog iskustva u bolesnika s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. U tih se bolesnika savjetuje oprez.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U svim istraživanjima toksičnosti na životinjama koncentracija testosterona u cirkulaciji bila je znatno snižena. Kao rezultat toga opaženo je smanjenje mase organa te morfološke i/ili histopatološke promjene spolnih organa, hipofize, nadbubrežnih i mliječnih žlijezda. Sve su promjene bile potpuno ili djelomično reverzibilne. Promjene na spolnim organima i organima osjetljivima na androgene u skladu su s farmakologijom abiraterona. Sve su se hormonske promjene povezane s liječenjem povukle ili se vidjelo poboljšanje nakon 4-tjednog razdoblja oporavka.

U ispitivanjima plodnosti, i u mužjaka i u ženki štakora abirateronacetat je smanjio plodnost, što je u potpunosti bilo reverzibilno 4 do 16 tjedana nakon prestanka primjene abirateronacetata.

U ispitivanju razvojne toksičnosti u štakora, abirateronacetat je utjecao na trudnoću uključujući smanjenje fetalne težine i preživljenje. Uočeni su učinci na vanjske spolne organe, premda abirateronacetat nije bio teratogen.

U ovim ispitivanjima plodnosti i ispitivanjima razvojne toksičnosti koja su provedene na štakorima, svi učinci su bili povezani s farmakološkom aktivnosti abiraterona.

Osim promjena na spolnim organima opaženima u toksikološkim istraživanjima na životinjama, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Abirateronacetat nije bio kancerogen u 6-mjesečnom ispitivanju u transgeničnih (Tg.rasH2) miševa. U 24-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti u štakora, abirateronacetat je povećao incidenciju neoplazmi intersticijskih stanica u testisima. Smatra se da je ovaj nalaz, specifičan za štakore, povezan s farmakološkim djelovanjem abiraterona. Abirateronacetat nije bio kancerogen u ženki štakora.

Djelatna tvar, abirateron, predstavlja rizik za vodeni okoliš, posebno za ribu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (silicirana)  
umrežena karmelozanatrij  
hipromeloza 2910 (15 mPa.S)  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
koloidni bezvodni silicijev dioksid  
natrijev laurilsulfat

#### Film-ovojnica

željezov oksid, crni (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)  
makrogol 3350  
poli(vinilni alkohol)  
talk  
titanijev dioksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVdC/PE/PVC/aluminijski blister s 14 filmom obloženih tableta u kartonskom omotu. Svaka kutija sadrži (56 filmom obloženih tableta) 4 omota.

PVdC/PE/PVC/aluminijski blister s 12 filmom obloženih tableta u kartonskom omotu. Svaka kutija sadrži (60 filmom obloženih tableta) 5 omota.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 5.3).

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/714/002 - 56 filmom obloženih tableta (4 omota s 14)



EU/1/11/714/003 - 60 filmom obloženih tableta (5 omota s 12)

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05. rujna 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. svibnja 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA 250 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

ZYTIGA 250 mg tablete  
abirateronacetat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tableta sadrži 250 mg abirateronacetata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i natrij.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

120 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Lijek ZYTIGA uzmite najmanje dva sata nakon jela i nemojte ništa jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ZYTIGA.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne ne smiju rukovati lijekom ZYTIGA bez rukavica.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni sadržaj potrebno je odgovarajuće zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/714/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ZYTIGA 250 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOCE 250 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

ZYTIGA 250 mg tablete  
abirateronacetat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tableta sadrži 250 mg abirateronacetata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i natrij.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

120 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Lijek ZYTIGA uzmite najmanje dva sata nakon jela i nemojte ništa jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ZYTIGA.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne ne smiju rukovati lijekom ZYTIGA bez rukavica.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni sadržaj potrebno je odgovarajuće zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/714/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA 500 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

ZYTIGA 500 mg filmom obložene tablete  
abirateronacetat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg abirateronacetata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i natrij.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta  
60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Lijek ZYTIGA uzmite najmanje dva sata nakon jela i nemojte ništa jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ZYTIGA.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni sadržaj potrebno je odgovarajuće zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/714/002 (56 filmom obloženih tableta)  
EU/1/11/714/003 (60 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ZYTIGA 500 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OMOT za 500 mg (30 dana)**

**1. NAZIV LIJEKA**

ZYTIGA 500 mg filmom obložene tablete  
abirateronacetat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg abirateronacetata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

12 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ispunite dane u tjednu

Početni datum:

Dan

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lijek ZYTIGA uzmite najmanje dva sata nakon jela i nemojte ništa jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ZYTIGA.

Tablete progutajte cijele s vodom.

Nemojte lomiti tablete.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni sadržaj potrebno je odgovarajuće zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/714/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ZYTIGA 500 mg

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OMOT za 500 mg (28 dana)**

**1. NAZIV LIJEKA**

ZYTIGA 500 mg filmom obložene tablete  
abirateronacetat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg abirateronacetata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Lijek ZYTIGA uzmite najmanje dva sata nakon jela i nemojte ništa jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ZYTIGA.

Tablete progutajte cijele s vodom.

Nemojte lomiti tablete.

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni sadržaj potrebno je odgovarajuće zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/714/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ZYTIGA 500 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER 500 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

ZYTIGA 500 mg filmom obložene tablete  
abirateronacetat

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### ZYTIGA 250 mg tablete abirateronacetat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je ZYTIGA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ZYTIGA
3. Kako uzimati lijek ZYTIGA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ZYTIGA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je ZYTIGA i za što se koristi**

ZYTIGA sadrži lijek koji se zove abirateronacetat. Koristi se za liječenje karcinoma prostate u odraslih muškaraca koji se proširio u druge dijelove tijela. ZYTIGA zaustavlja stvaranje testosterona u organizmu, što može usporiti rast karcinoma prostate.

Kada se ZYTIGA propisuje u ranom stadiju bolesti pri kojem još odgovara na hormonsko liječenje, koristi se uz liječenje koje snižava testosteron (liječenje deprivacijom androgena).

Kad uzimate ovaj lijek, liječnik će Vam propisati i drugi lijek koji se zove prednizon ili prednizolon kako bi se smanjila vjerojatnost za razvoj visokog krvnog tlaka, nakupljanje vode u tijelu (zadržavanje tekućine) ili sniženje razine kalija u krvi.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ZYTIGA**

##### **Nemojte uzimati lijek ZYTIGA**

- ako ste alergični na abirateronacetat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste žena, a posebice ako ste trudni. ZYTIGA je namijenjena za primjenu isključivo kod muških bolesnika.
- ako imate teško oštećenje jetre.
- u kombinaciji s Ra-223 (koji se koristi za liječenje raka prostate).

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:

- ako imate tegoba s jetrom
- ako Vam je rečeno da imate povišen krvni tlak ili zatajivanje srca ili nisku razinu kalija u krvi (niska razina kalija u krvi, može povisiti rizik od problema sa srčanim ritmom)
- ako ste imali drugih tegoba sa srcem ili krvnim žilama
- ako imate nepravilan ili ubrzan rad srca

- ako Vam nedostaje zraka
- ako Vam se povećala težina u kratkom vremenskom periodu
- ako Vam otiču stopala, gležnjevi ili noge
- ako ste ikada u prošlosti, za liječenje karcinoma prostate, uzeli lijek poznat pod imenom ketokonazol
- o potrebi uzimanja ovog lijeka s prednizonom ili prednizolonom
- o mogućim nuspojavama kostiju
- ako imate povišen šećer u krvi.

Recite svom liječniku ako Vam je rečeno da imate bilo koju bolest srca ili krvnih žila, uključujući probleme sa srčanim ritmom (aritmija), ili ako se liječite lijekovima za ova stanja.

Recite svom liječniku ako imate pojavu žute boje kože ili očiju, tamnog urina, ili teške mučnine ili povraćanja, budući da oni mogu biti znakovi ili simptomi problema s jetrom. Rijetko, može se pojaviti zatajenje funkcije jetre (nazvano akutno zatajenje jetre) koje može dovesti do smrti.

Može se javiti pad broja crvenih krvnih stanica, smanjen sploni nagon (libido), mišićna slabost i/ili bol u mišićima.

ZYTIGA se ne smije primjenjivati u kombinaciji s Ra-223 radi mogućeg porasta rizika od loma kostiju ili smrti.

Ako planirate uzeti Ra-223 nakon liječenja s lijekom ZYTIGA i prednizonom/prednizolonom, morate pričekati 5 dana prije započinjanja liječenja s Ra-223.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Krvne pretrage**

ZYTIGA može djelovati na jetru, a da ne izazove nikakve simptome. Dok uzimate ovaj lijek, liječnik će periodično zatražiti da obavite krvne pretrage kako bi se uočili učinci na jetru.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata. Ako dijete ili adolescent slučajno progutaju lijek ZYTIGA, odmah se javite u bolnicu i ponesite ovu uputu o lijeku sa sobom kako bi ju pokazali liječniku u hitnoj službi.

### **Drugi lijekovi i ZYTIGA**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je važno jer ZYTIGA može pojačati djelovanje brojnih lijekova uključujući djelovanje lijekova za srce, za smirenje biljnih lijekove (npr. Gospina trava) te drugih lijekova. Liječnik će možda htjeti promijeniti dozu tih lijekova. Osim toga, neki lijekovi mogu pojačati ili smanjiti djelovanje lijeka ZYTIGA. To može dovesti do nuspojava ili do toga da ZYTIGA ne djeluje kako bi trebala.

Liječenje androgenom deprivacijom može povisiti rizik od razvoja problema sa srčanim ritmom.

Recite svom liječniku ako primete lijekove

- koji se koriste za liječenje problema sa srčanim ritmom (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron i sotalol);
- za koje je poznato da povisuju rizik od nastanka problema sa srčanim ritmom [npr. metadon (koristi se za ublažavanje boli i kao dio detoksikacije kod ovisnosti o drogi), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotici (koriste se za ozbiljna mentalna oboljenja)].

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih iznad.

### **ZYTIGA s hranom**

- Ovaj lijek se ne smije uzimati s hranom (pogledajte dio 3, “Kako uzimati ovaj lijek”).
- Uzimanje lijeka ZYTIGA s hranom može izazvati nuspojave.

### **Trudnoća i dojenje**

**ZYTIGA nije namijenjena za primjenu u žena.**

- Ovaj lijek može naštetiti nerođenom djetetu ako ga uzimaju trudnice.
- Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne moraju nositi rukavice ako trebaju dodirivati ili rukovati lijekom ZYTIGA.
- Ako imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjeti, koristite kondom i još jednu učinkovitu metodu kontrole začeća.
- Ako imate spolni odnos s trudnicom, koristite kondom kako biste zaštitili nerođeno dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost vožnje i korištenja alata i strojeva.

### **ZYTIGA sadrži laktozu i natrij**

- ZYTIGA sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.
- Ovaj lijek sadrži i približno 27 mg natrija u dnevnoj dozi od četiri tablete. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

## **3. Kako uzimati lijek ZYTIGA**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko lijeka uzeti**

Preporučena doza je 1000 mg (četiri tablete) jednom na dan.

### **Kako uzimati ovaj lijek**

- Ovaj lijek uzmite kroz usta.
- **Nemojte uzimati lijek ZYTIGA s hranom.**
- **Lijek ZYTIGA uzmite najmanje dva sata nakon jela i nemojte ništa jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ZYTIGA (pogledajte dio 2: “ZYTIGA s hranom”).**
- Tablete progutajte cijele s vodom.
- Tablete nemojte lomiti.
- ZYTIGA se uzima s lijekom koji se zove prednizon ili prednizolon. Prednizon ili prednizolon uzmite točno onako kako Vam je rekao liječnik.
- Morate uzimati prednizon ili prednizolon svakog dana dok uzimate lijek ZYTIGA.
- Količina prednizona ili prednizolona koju uzimate možda će se morati promijeniti ako nastupi neko hitno medicinsko stanje. Liječnik će Vam reći ako budete trebali promijeniti količinu prednizona ili prednizolona koju uzimate. Nemojte prestati uzimati prednizon ili prednizolon osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Liječnik Vam može propisati i druge lijekove dok uzimate lijek ZYTIGA te prednizon ili prednizolon.

### **Ako uzmete više ZYTIGA tableta nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka nego što ste trebali, odmah porazgovarajte s liječnikom ili otidite u bolnicu.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek ZYTIGA**

- Ako zaboravite uzeti lijek ZYTIGA ili prednizon ili prednizolon, uzmite uobičajenu dozu sljedećeg dana.
- Ako zaboravite uzeti lijek ZYTIGA ili prednizon ili prednizolon dulje od jednog dana, bez odlaganja se javite liječniku.

## **Ako prestanete uzimati lijek ZYTIGA**

Nemojte prestati uzimati lijek ZYTIGA, niti prednizon ili prednizolon ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Prestanite uzimati lijek ZYTIGA i odmah se javite liječniku ako primijetite neki od sljedećih simptoma:**

- slabost u mišićima, trzaje mišića ili lupanje srca (palpitacije). To mogu biti znakovi niske razine kalija u krvi.

### **Ostale nuspojave uključuju:**

**Vrlo često** (mogu se javiti se u više od 1 na 10 osoba):

Nakupljanje vode u nogama ili stopalima, niska razina kalija u krvi, povišene vrijednosti testova jetrene funkcije, visoki krvni tlak, infekcije mokraćnih puteva, proljev.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Visoke razine masnoća u krvi, bol u prsnom košu, nepravilni otkucaji srca (treperenje srčanih pretkljetki), zatajenje srca, ubrzano kucanje srca, teške infekcije koje se nazivaju sepsa, prijelomi kostiju, probavne tegobe, krv u mokraći, osip.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Tegobe s nadbubrežnim žlijezdama (povezane s problemima s razinom soli i vode), poremećaj srčanog ritma (aritmija), slabost u mišićima i/ili bolovi u mišićima.

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Iritacija pluća (još se naziva alergijski alveolitis).

Zatajenje funkcije jetre (također nazvano akutno zatajenje jetre).

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Srčani udar, promjene u EKG-u - elektrokardiogramu (produljenje QT intervala).

U muškaraca koji se liječe od karcinoma prostate može doći do gubitka koštane mase. ZYTIGA u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom može povećati gubitak koštane mase.

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek ZYTIGA**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici boce iza oznake Rok valjanosti odnosno „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što ZYTIGA sadrži**

- Djelatna tvar je abirateronacetat. Svaka tableta sadrži 250 mg abirateronacetata.

- Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, povidon (K29/K32), koloidni bezvodni silicijev dioksid i natrijev laurilsulfat (pogledajte dio 2, "ZYTIGA sadrži laktozu i natrij").

#### **Kako ZYTIGA izgleda i sadržaj pakiranja**

- ZYTIGA tablete su bijele do bjelkaste, ovalnog oblika (15,9 mm dužine x 9,5 mm širine), s oznakom "AA250" utisnutom na jednoj strani.
- Tablete su dostupne u plastičnim bocama sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Svaka boca sadrži 120 tableta. Svaka kutija sadrži jednu bocu.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

#### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Lagoas Park - Edifício 92740-262 Porto Salvo  
Portugal  
Tel: +351 214 368 600

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u****Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### ZYTIGA 500 mg filmom obložene tablete abirateronacetat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ZYTIGA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ZYTIGA
3. Kako uzimati lijek ZYTIGA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ZYTIGA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je ZYTIGA i za što se koristi

ZYTIGA sadrži lijek koji se zove abirateronacetat. Koristi se za liječenje karcinoma prostate u odraslih muškaraca koji se proširio u druge dijelove tijela. ZYTIGA zaustavlja stvaranje testosterona u organizmu, što može usporiti rast karcinoma prostate.

Kada se ZYTIGA propisuje u ranom stadiju bolesti pri kojem još odgovara na hormonsko liječenje, koristi se uz liječenje koje snižava testosteron (liječenje deprivacijom androgena).

Kad uzimate ovaj lijek, liječnik će Vam propisati i drugi lijek koji se zove prednizon ili prednizolon kako bi se smanjila vjerojatnost za razvoj visokog krvnog tlaka, nakupljanje vode u tijelu (zadržavanje tekućine) ili sniženje razine kalija u krvi.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ZYTIGA

##### Nemojte uzimati lijek ZYTIGA

- ako ste alergični na abirateronacetat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste žena, a posebice ako ste trudni. ZYTIGA je namijenjena za primjenu isključivo kod muških bolesnika.
- ako imate teško oštećenje jetre.
- u kombinaciji s Ra-223 (koji se koristi za liječenje raka prostate).

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:

- ako imate tegoba s jetrom
- ako Vam je rečeno da imate povišen krvni tlak ili zatajivanje srca ili nisku razinu kalija u krvi (niska razina kalija u krvi, može povisiti rizik od problema sa srčanim ritmom)
- ako ste imali drugih tegoba sa srcem ili krvnim žilama
- ako imate nepravilan ili ubrzan rad srca

- ako Vam nedostaje zraka
- ako Vam se povećala težina u kratkom vremenskom periodu
- ako Vam otiču stopala, gležnjevi ili noge
- ako ste ikada u prošlosti, za liječenje karcinoma prostate, uzeli lijek poznat pod imenom ketokonazol
- o potrebi uzimanja ovog lijeka s prednizonom ili prednizolonom
- o mogućim nuspojavama kostiju
- ako imate povišen šećer u krvi.

Recite svom liječniku ako Vam je rečeno da imate bilo koju bolest srca ili krvnih žila, uključujući probleme sa srčanim ritmom (aritmija), ili ako se liječite lijekovima za ova stanja.

Recite svom liječniku ako imate pojavu žute boje kože ili očiju, tamnog urina, ili teške mučnine ili povraćanja, budući da oni mogu biti znakovi ili simptomi problema s jetrom. Rijetko, može se pojaviti zatajenje funkcije jetre (nazvano akutno zatajenje jetre) koje može dovesti do smrti.

Može se javiti pad broja crvenih krvnih stanica, smanjen sploni nagon (libido), mišićna slabost i/ili bol u mišićima.

ZYTIGA se ne smije primjenjivati u kombinaciji s Ra-223 radi mogućeg porasta rizika od loma kostiju ili smrti.

Ako planirate uzeti Ra-223 nakon liječenja s lijekom ZYTIGA i prednizonom/prednizolonom, morate pričekati 5 dana prije započinjanja liječenja s Ra-223.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Krvne pretrage**

ZYTIGA može djelovati na jetru, a da ne izazove nikakve simptome. Dok uzimate ovaj lijek, liječnik će periodično zatražiti da obavite krvne pretrage kako bi se uočili učinci na jetru.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata. Ako dijete ili adolescent slučajno progutaju lijek ZYTIGA, odmah se javite u bolnicu i ponesite ovu uputu o lijeku sa sobom kako bi ju pokazali liječniku u hitnoj službi.

### **Drugi lijekovi i ZYTIGA**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je važno jer ZYTIGA može pojačati djelovanje brojnih lijekova uključujući djelovanje lijekova za srce, za smirenje biljnih lijekove (npr. Gospina trava) te drugih lijekova. Liječnik će možda htjeti promijeniti dozu tih lijekova. Osim toga, neki lijekovi mogu pojačati ili smanjiti djelovanje lijeka ZYTIGA. To može dovesti do nuspojava ili do toga da ZYTIGA ne djeluje kako bi trebala.

Liječenje androgenom deprivacijom može povisiti rizik od razvoja problema sa srčanim ritmom.

Recite svom liječniku ako primete lijekove

- koji se koriste za liječenje problema sa srčanim ritmom (npr. kinidin, prokainamid, amiodaron i sotalol);
- za koje je poznato da povisuju rizik od nastanka problema sa srčanim ritmom [npr. metadon (koristi se za ublažavanje boli i kao dio detoksikacije kod ovisnosti o drogi), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotici (koriste se za ozbiljna mentalna oboljenja)].

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih iznad.

### **ZYTIGA s hranom**

- Ovaj lijek se ne smije uzimati s hranom (pogledajte dio 3, "Kako uzimati ovaj lijek").
- Uzimanje lijeka ZYTIGA s hranom može izazvati nuspojave.

### **Trudnoća i dojenje**

**ZYTIGA nije namijenjena za primjenu u žena.**

- **Ovaj lijek može naštetiti nerođenom djetetu ako ga uzimaju trudnice.**
- **Ako imate spolni odnos sa ženom koja može zatrudnjati, koristite kondom i još jednu učinkovitu metodu kontrole začeća.**
- **Ako imate spolni odnos s trudnicom, koristite kondom kako biste zaštilili nerođeno dijete.**

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost vožnje i korištenja alata i strojeva.

### **ZYTIGA sadrži laktozu i natrij**

- ZYTIGA sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.
- Ovaj lijek sadrži i približno 27 mg natrija u dnevnoj dozi od dvije tablete. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

## **3. Kako uzimati lijek ZYTIGA**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko lijeka uzeti**

Preporučena doza je 1000 mg (dvije tablete) jednom na dan.

### **Kako uzimati ovaj lijek**

- Ovaj lijek uzmite kroz usta.
- **Nemojte uzimati lijek ZYTIGA s hranom.**
- **Lijek ZYTIGA uzmite najmanje dva sata nakon jela i nemojte ništa jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ZYTIGA (pogledajte dio 2: "ZYTIGA s hranom").**
- Tablete progutajte cijele s vodom.
- Tablete nemojte lomiti.
- ZYTIGA se uzima s lijekom koji se zove prednizon ili prednizolon. Prednizon ili prednizolon uzmite točno onako kako Vam je rekao liječnik.
- Morate uzimati prednizon ili prednizolon svakog dana dok uzimate lijek ZYTIGA.
- Količina prednizona ili prednizolona koju uzimate možda će se morati promijeniti ako nastupi neko hitno medicinsko stanje. Liječnik će Vam reći ako budete trebali promijeniti količinu prednizona ili prednizolona koju uzimate. Nemojte prestati uzimati prednizon ili prednizolon osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Liječnik Vam može propisati i druge lijekove dok uzimate lijek ZYTIGA te prednizon ili prednizolon.

### **Ako uzmete više ZYTIGA tableta nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka nego što ste trebali, odmah porazgovarajte s liječnikom ili otidite u bolnicu.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek ZYTIGA**

- Ako zaboravite uzeti lijek ZYTIGA ili prednizon ili prednizolon, uzmite uobičajenu dozu sljedećeg dana.
- Ako zaboravite uzeti lijek ZYTIGA ili prednizon ili prednizolon dulje od jednog dana, bez odlaganja se javite liječniku.

### **Ako prestanete uzimati lijek ZYTIGA**

Nemojte prestati uzimati lijek ZYTIGA, niti prednizon ili prednizolon ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Prestanite uzimati lijek ZYTIGA i odmah se javite liječniku ako primijetite neki od sljedećih simptoma:**

- slabost u mišićima, trzaje mišića ili lupanje srca (palpitacije). To mogu biti znakovi niske razine kalija u krvi.

**Ostale nuspojave uključuju:**

**Vrlo često** (mogu se javiti se u više od 1 na 10 osoba):

Nakupljanje vode u nogama ili stopalima, niska razina kalija u krvi, povišene vrijednosti testova jetrene funkcije, visoki krvni tlak, infekcije mokraćnih puteva, proljev.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Visoke razine masnoća u krvi, bol u prsnoj koži, nepravilni otkucaji srca (treperenje srčanih pretkljetki), zatajenje srca, ubrzano kucanje srca, teške infekcije koje se nazivaju sepsa, prijelomi kostiju, probavne tegobe, krv u mokraći, osip.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Tegobe s nadbubrežnim žlijezdama (povezane s problemima s razinom soli i vode), poremećaj srčanog ritma (aritmija), slabost u mišićima i/ili bolovi u mišićima.

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Iritacija pluća (još se naziva alergijski alveolitis).

Zatajenje funkcije jetre (također nazvano akutno zatajenje jetre).

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Srčani udar, promjene u EKG-u - elektrokardiogramu (produljenje QT intervala).

U muškaraca koji se liječe od karcinoma prostate može doći do gubitka koštane mase. ZYTIGA u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom može povećati gubitak koštane mase.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati lijek ZYTIGA**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, kartonskom omotu i blisteru iza oznake Rok valjanosti odnosno „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

#### 6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što ZYTIGA sadrži**

- Djelatna tvar je abirateronacetat. Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg abirateronacetata.

- Pomoćne tvari su mikrokristalična celuloza (silicirana), umrežena karmelozanatrij, hipromeloza 2910 (15 mPa.S), laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid i natrijev laurilsulfat (pogledajte dio 2, "ZYTIGA sadrži laktozu i natrij"). Film ovojnica tablete sadrži željezov oksid, crni (E172); željezov oksid, crveni (E172), makrogol 3350, poli(vinilni alkohol), talk i titanijev dioksid.

#### **Kako ZYTIGA izgleda i sadržaj pakiranja**

- ZYTIGA su ljubičaste tablete ovalnog oblika (20 mm dužine sa 10 mm širine), s oznakom "AA" utisnutom na jednoj strani i "500" na drugoj strani.  
Svaka kutija za 28 dana sadrži 56 filmom obloženih tableta u 4 kartonska omota s po 14 filmom obloženih tableta.  
Svaka kutija za 30 dana sadrži 60 filmom obloženih tableta u 5 kartonskih omota s po 12 filmom obloženih tableta.

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

#### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Lagoas Park - Edifício 9  
2740-262 PORTO SALVO PORTUGAL  
Tel: +351 214 368 600

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u****Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**



### **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za abirateron, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Temeljem kumulativnog pregleda podataka vezanih uz latenciju slučajeva rabdomiolize/miopatije, gotovo pola od tih slučajeva se pojavilo 1 do 6 mjeseci nakon započinjanja liječenja s abirateronacetatom (AA). Temeljem tog uočenog trenda, potrebno je ažurirati informacije o lijeku (SmPC dio 4.4) kako bi se upozorilo da se rabdomioliza/miopatija mogu pojaviti 1 do 6 mjeseci nakon započinjanja liječenja s AA.

Štoviše, dijelove 4.3 i 4.4 SmPC-ja potrebno je izmijeniti kako bi se uvrstila kontraindikacija primjene lijeka Xofigo (Radij-223) u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom i povećan rizik za frakture i smrtnost u bolesnika liječenih s radijem-223 u kombinaciji s abirateronom.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za abirateron, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) abirateron nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.