

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYTIGA 250 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg abirateron-acetátot tartalmaz tablettánként, ami 223 mg abirateronnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok

198,65 mg laktóz-monohidrátot és 6,8 mg nátriumot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér-törtfehér, ovális formájú tableta (15,9 mm hosszú × 9,5 mm széles), egyik oldalon „AA250” vésett jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ZYTIGA prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban

- újonnan diagnosztizált, magas kockázatú, metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarák (*metastatic hormone sensitive prostate cancer – mHSPC*) kezelésére javallott felnőtt férfiaknál, androgén-deprivációs kezeléssel (ADT) kombinálva (lásd 5.1 pont);
- olyan metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (*metastatic castration resistant prostate cancer – mCRPC*) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akik sikertelen androgén-deprivációs kezelést követően tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és akiknél a klinikai állapot alapján a kemoterápiás kezelés még nem javallott (lásd 5.1 pont);
- olyan mCRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akiknek a betegsége docetaxel alapú kemoterápia mellett vagy azt követően progresszív.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert megfelelő egészségügyi szakembernek kell rendelnie.

Adagolás

Az ajánlott adag 1000 mg, napi egyszeri dózisban (négy darab 250 mg-os tableta), amit tilos étkezéssel együtt bevenni (lásd lent „Az alkalmazás módja”-t). A tabletták étellel együtt történő bevétele emeli az abirateron szisztémás expozícióját (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A prednizon vagy prednizolon adagolása

A metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarák esetén a ZYTIGA-t napi 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

A metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarák esetén a ZYTIGA-t napi 10 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

A kezelés alatt olyan betegeknél, akiket nem sebészeti eljárással kasztráltak, a luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) analógokkal végzett gyógyszeres kasztrációt folytatni kell.

Javasolt monitorozás

A szérum-transzaminázszintek értékeit a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta mérni kell. Havonta kell ellenőrizni a vérnyomást, a szérumkáliumszintet, illetve a folyadékretenciót. Azonban az olyan betegeket, akiknél a pangásos szívelégtelenség magas kockázata áll fenn, a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta kell ellenőrizni (lásd 4.4 pont).

A beteg szérumkáliumszintjét 4 mmol/l vagy magasabb szinten kell tartani az olyan betegeknél, akiknél már a kezelést megelőzően hypokalaemia áll fenn, vagy a ZYTIGA-kezelés alatt hypokalaemia fejlődik ki.

A ZYTIGA-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni azoknál a betegeknél, akiknél ≥ 3 -as súlyossági fokú toxicitás fejlődik ki, beleértve a hipertenziót, oedemát és más, nem mineralokortikoid toxicitást. A ZYTIGA-kezelés nem kezdhető újra, amíg a toxicitás tünetei 1-es súlyossági fokúra enyhülnek vagy a kiindulási értékre állnak vissza.

A ZYTIGA, a prednizon vagy a prednizolon napi adagjának kihagyása esetén a kezelést a következő napon, a szokásos napi adaggal kell folytatni.

Hepatotoxicitás

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés alatt alakul ki hepatotoxicitás (a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] szintje a normálérték felső határának [ULN (Upper Limit of Normal)] ötszöröse fölé emelkedik), a kezelést azonnal abba kell hagyni (lásd 4.4 pont). A májfunkciós vizsgálatok eredményeinek normalizálódását követően a kezelés folytatható csökkentett, napi egyszeri 500 mg-os adaggal (két tablettával). Az ismételten kezelt betegek szérum-transzaminázszintjeit három hónapon át legalább kéthetente, majd ezt követően havonta ellenőrizni kell. Amennyiben hepatotoxicitás ismételten kialakul a csökkentett, napi 500 mg-os adag mellett, a kezelést abba kell hagyni.

Amennyiben a kezelés során bármikor súlyos hepatotoxicitás lép fel (a GPT vagy a GOT értéke a normálérték felső határának hússzorosa), a kezelést abba kell hagyni, és a beteg kezelése nem kezdhető újra.

Májkárosodás

Az adag módosítása nem szükséges a kezelést megelőzően enyhe, Child–Pugh A stádiumú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A közepesen súlyos fokú májkárosodás (Child–Pugh B stádium) körülbelül négyszeresére növelte az abirateron szisztémás expozícióját 1000 mg abirateron-acetát egyszeri *per os* alkalmazását követően (lásd 5.2 pont). A közepesen súlyos fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B és C stádium) betegeknél ismételt adagolással alkalmazott abirateron hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az adag módosítása előre nem határozható meg. A ZYTIGA óvatosan adható közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont). A ZYTIGA-t nem szabad adni súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Azonban nincs klinikai tapasztalat prosztatarákban és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezeknél a betegeknél elővigyázatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A ZYTIGA-nak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A ZYTIGA szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettákat egy adagban kell bevenni naponta egyszer, éhgyomorral. A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után kell bevenni és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után. A ZYTIGA tablettákat vízzel, egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- terhes vagy fogamzóképes nők (lásd 4.6 pont);
- súlyos májkárosodás [Child–Pugh C stádium (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont)];
- a ZYTIGA prednizonnal vagy prednizolonnal együttadva, Ra-223-mal kombinációban ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mineralokortikoid-túlsúly okozta hipertensio, hypokalaemia, folyadékretenció és szívelégtelenség

A ZYTIGA a CYP17-gátlás miatt megemelkedett mineralokortikoid-szintek (lásd 5.1 pont) következményeként hipertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat (lásd 4.8 pont). A kortikoszteroid egyidejű alkalmazása elnyomja az adrenokortikotrop hormon (ACTH) hatását, ami csökkenti ezen mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát. Körültekintően kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiknél az alapbetegséget súlyosbíthatja a vérnyomás emelkedése, a hypokalaemia (pl. szívglikozidokkal történő kezelés) vagy a folyadékretenció (pl. a szívelégtelenség, súlyos vagy instabil angina pectoris, a közelmúltban lezajlott szívinfarktus vagy kamrai ritmuszavar, illetve súlyos vesekárosodás).

A ZYTIGA fokozott körültekintéssel adható olyan betegnek, akinek kórelőzményében cardiovascularis betegség szerepel. A ZYTIGA-val végzett III. fázisú vizsgálataiból kizárták a következő állapotok valamelyikében szenvedő betegeket: nem kontrollált hipertensio, klinikailag jelentős szívbetegség, mint például bizonyított myocardialis infarctus vagy 6 hónapon belüli artériás thromboticus esemény, súlyos vagy instabil angina pectoris vagy NYHA III., ill. IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat) vagy 50% alatti ejekciós frakció. A 3011-es és 302-es vizsgálatból kizárták a gyógyszeres kezelést igénylő pitvarfibrillációban vagy más szívritmuszavarban szenvedő betegeket. A biztonságosságot nem igazolták < 50%-os balkamrai ejekciós frakció (Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF) vagy NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat) esetén (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A ZYTIGA-kezelés megkezdése előtt a szív működést vizsgálni kell (pl. echokardiográfia) olyan betegeknél, akiknél a pangásos szívelégtelenség magas kockázata áll fenn (pl. szívelégtelenség a kórelőzményben, nem kontrollált hipertensio, szíveredetű események, mint az ischaemias szívbetegség). A ZYTIGA-kezelés megkezdése előtt a szívelégtelenséget kezelni, a szív működést optimalizálni kell. A hipertenziót, hypokalaemiát és a folyadékretenciót korrigálni és beállítani kell. A kezelés alatt a vérnyomást, a szérumban lévő káliumszintjét, a folyadékretenciót (testsúly növekedése, perifériás oedema), valamint a pangásos szívelégtelenségre utaló jeleket és tüneteket a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta monitorozni kell, valamint korrigálni kell az eltéréseket. Azoknál a betegeknél, akiknél a ZYTIGA-kezeléssel összefüggésben hypokalaemiát észleltek, QT-megnyúlást figyeltek meg. A szív működést a klinikum alapján kell vizsgálni, megfelelő ellátást kell biztosítani, és amennyiben a kardiológiai funkciók jelentősen csökkennek, meg kell fontolni ennek a kezelésnek a megszakítását (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás és májkárosodás

A kontrollált klinikai vizsgálatokban előfordult a kezelés megszakítását vagy az adag módosítását igénylő, jelentős májenzim-szint-emelkedés (lásd 4.8 pont). A szérumban lévő transzaminázszinteket a kezelés megkezdése előtt, majd három hónapon át kéthetente, ezt követően havonta kell ellenőrizni. Amennyiben hepatotoxicitásra utaló klinikai tünetek vagy jelek fordulnak elő, a szérumban lévő transzaminázszintek azonnali mérése szükséges. Amennyiben a GPT- vagy GOT-érték bármikor a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó mértékben megnő, a kezelést azonnal meg kell

szakítani, és a májfunkciót szigorúan ellenőrizni kell. A kezelés csökkentett adaggal csak akkor folytatható, ha a májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a beteg kiindulási értékeire (lásd 4.2 pont).

Amennyiben a betegnél bármikor súlyos hepatotoxicitás alakul ki (a GPT vagy GOT értéke a normálérték felső határának hússzorosa), a kezelést azonnal abba kell hagyni, és a beteg kezelése nem kezdhető újra.

A klinikai vizsgálatokból kizárták az aktív vagy tünetekkel járó vírusos hepatitis-fertőzésben szenvedő betegeket, ezért a ZYTIGA ezen betegcsoportban történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Közepesen súlyos fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B és C stádium) betegeknél az ismételt adagolással alkalmazott abirateron-acetát klinikai biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. A ZYTIGA óvatosan adható közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek, akiknél a kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont). A ZYTIGA-t nem szabad adni súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

A forgalomba hozatalt követően ritkán akut májelégtelenséget és fulmináns hepatitist jelentettek, néhányat halálos kimenetellel (lásd 4.8 pont).

Kortikoszteroid-megvonás és a stresszhelyzetek kezelése

A prednizon vagy prednizolon megvonásakor körültekintéssel kell eljárni, és ellenőrizni kell a mellékvesekéreg-elégtelenség esetleges előfordulását. Amennyiben a ZYTIGA-kezelést a kortikoszteroid-megvonást követően is folytatják, a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a mineralokortikoid-túlsúly tüneteit (lásd a fenti információkat).

Prednizonnal vagy prednizolonnal kezelt, szokatlan stressznek kitett betegeknél nagyobb kortikoszteroid-adagra lehet szükség a stresszhelyzetet megelőzően, az alatt és azt követően.

Csontsűrűség

A metasztatizáló előrehaladott prosztatatarákban szenvedő férfiaknál előfordulhat a csontsűrűség csökkenése. A ZYTIGA glükokortikoidokkal kombinált alkalmazása növelheti ezt a hatást.

Korábban alkalmazott ketokonazol

Alacsonyabb válaszarány várható olyan betegeknél, akiket a prosztatatarák miatt előzőleg ketokonazzal kezeltek.

Hyperglykaemia

A glükokortikoidok alkalmazása növelheti a hyperglykaemia előfordulását, ezért diabeteses betegek vércukorszintjét gyakran kell mérni.

Hypoglykaemia

Hypoglykaemia eseteit jelentették ZYTIGA és prednizon/prednizolon adása kapcsán olyan, megelőzően fennálló diabetesben szenvedő betegeknél, akik pioglitazont vagy repaglinidet kaptak (lásd 4.5 pont); ezért a diabeteses betegek vércukorszintjét monitorozni kell.

Kemoterápiával történő együttes alkalmazás

A ZYTIGA biztonságosságát és hatásosságát citotoxikus kemoterápiával történő egyidejű alkalmazáskor nem igazolták (lásd 5.1 pont).

Segédanyagokkal szembeni intolerancia

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer 27,2 mg (1,18 mmol) nátriumot tartalmaz adagonként (négy tablettát), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,36% ának felnőtteknél.

Lehetséges kockázatok

Anaemia és szexuális diszfunkció fordulhat elő metasztatizáló prosztatarákban szenvedő felnőtt férfiaknál, beleértve a ZYTIGA-kezelésben részesülőket is.

A vázizomzatra gyakorolt hatások

ZYTIGA-val kezelt betegeknél myopathia és rhabdomyolysis eseteit jelentették. Az esetek többsége a kezelés megkezdését követő első 6 hónapban alakult ki, és a ZYTIGA-kezelés megszakítását követően rendeződött. Elővigyázatosság ajánlott olyan betegeknél, akiket egyidejűleg ismerten myopathiával/rhabdomyolississel kapcsolatba hozott gyógyszerekkel kezelnek.

Gyógyszerkölsönhatások

Az abirateron-expozíció csökkenésének kockázata miatt a kezelés alatt kerülni kell a CYP3A4 erős induktorainak alkalmazását, hacsak nincs más kezelési lehetőség (lásd 4.5 pont).

Abirateron és prednizon/prednizolon kombinációja Ra-223-mal

Amint azt a klinikai vizsgálatokban megfigyelték, a tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató prosztatarákos betegeknél a törések fokozott kockázata és az emelkedett mortalitási tendencia miatt az abirateron és prednizon/prednizolon kombinációs kezelés Ra-223-mal ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A ZYTIGA és prednizon/prednizolon kombináció utolsó adagja után legalább 5 napig nem javasolt megkezdeni a Ra-223-mal történő, későbbi kezelést.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az étkezés hatása az abirateronra

Étkezéssel együtt történő adagolásakor jelentősen megnő az abirateron felszívódása. Amikor étkezéssel együtt alkalmazzák, a hatásosság és biztonságosság nem igazolt, ezért ezt a gyógyszert tilos étkezéssel együtt bevenni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyógyszerkölsönhatások egyéb gyógyszerekkel

Egyéb gyógyszerek abirateron-expozícióra kifejtett hatásai

Egy farmakokinetikai interakciós klinikai vizsgálatban, amelyben az egészséges önkénteseket erős CYP3A4-induktor rifampicinnel 6 napon át, naponta 600 mg adaggal előkezelték, majd ezt követően egyszeri adagban 1000 mg abirateron-acetátot adtak, az abirateron átlagos plazma-AUC_∞-értéke 55%-kal csökkent.

Az erős CYP3A4-induktorok (pl.: fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) alkalmazása a kezelés alatt kerülendő, hacsak nincs más kezelési lehetőség.

A ketokonazol – egy erős CYP3A4-gátló – egyidejű alkalmazásának nem volt klinikailag jelentős hatása az abirateron farmakokinetikájára egy másik, egészséges önkéntesek bevonásával végzett klinikai farmakokinetikai interakciós vizsgálatban.

Egyéb gyógyszerek expozíciójára kifejtett hatás

Az abirateron gátolja a máj CYP2D6 és CYP2C8 gyógyszermetabolizáló enzimeit. Az abirateron-acetátnak (és prednizonnak) az egyszeri adagban adott CYP2D6-szubsztrát dextrometorfánra gyakorolt hatásának megállapítására elvégzett vizsgálatban a dextrometorfán szisztémás expozíciója (AUC) megközelítőleg 2,9-szeresre emelkedett. A dextrometorfán aktív metabolitjának, a dextrorfánnak az AUC₂₄-értéke megközelítőleg 33%-kal emelkedett.

Körültekintéssel kell eljárni, amikor az abirateront CYP2D6 enzimrendszeren aktiválódó vagy metabolizálódó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, különös tekintettel az alacsony terápiás indexű gyógyszerekre. A CYP2D6 enzimrendszeren metabolizálódó, alacsony terápiás indexű gyógyszerek adagjának csökkentése megfontolandó. A CYP2D6 enzimrendszeren metabolizálódó gyógyszerek például: metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaxin, haloperidol, riszperidon,

propafenon, flekainid, kodein, oxikodon és tramadol (az utóbbi három gyógyszernél a CYP2D6 enzimrendszer az aktív analgetikus metabolit kialakulásához szükséges).

Egészséges önkéntesek bevonásával végzett CYP2C8 gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatában pioglitazon és egyszeri adagban adott 1000 mg abirateron-acetát együttes alkalmazásakor a pioglitazon AUC-értéke 46%-kal emelkedett, az aktív pioglitazon-metabolitok, az M-III és az M-IV AUC-értékei 10-10%-kal csökkentek. A betegeknél szorosan monitorozni kell az egyidejűleg alkalmazott, alacsony terápiás indexű CYP2C8-szubsztráttal összefüggő toxicitás tüneteit. A CYP2C8 által metabolizált gyógyszerekre példa a pioglitazon és a repaglinid (lásd 4.4 pont).

In vitro a major abirateron-szulfát és N-oxid abirateron-szulfát metabolitok hepaticus OATP1B1-transzporter-gátló hatását mutatták ki, ennek következményeként az OATP1B1 által eliminált gyógyszerek koncentrációi emelkedhetnek. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a transzporterekkel összefüggő interakciókról.

Alkalmazása a QT-távolságot ismertén megnyújtó gyógyszerekkel

Mivel az androgén-deprivációs kezelés megnyújthatja a QT-távolságot, elővigyázatosság javasolt, amikor a ZYTIGA-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot, vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek képesek *torsades de pointes*-t indukálni, mint például az IA osztályba (pl. kinidin, dizopiramid) vagy a III. osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek (például az amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid), a metadon, a moxifloxacin, az antipszichotikumok, stb.

Alkalmazása spironolaktonnal

A spironolakton kötődik az androgénreceptorhoz, és megnövelheti a prosztata-specifikus antigén (PSA) szintjét. ZYTIGA-val történő alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A ZYTIGA terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, ez a gyógyszer nem alkalmazható fogamzóképes korú nőknél.

Fogamzásgátlás: férfiak és nők

Nem ismert, hogy az abirateron vagy metabolitjai megjelennek-e a spermában. Amennyiben a beteg terhes nővel kerül szexuális kapcsolatba, kondomot kell használnia. Amennyiben a beteg fogamzóképes korú nővel kerül szexuális kapcsolatba, kondomot és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A ZYTIGA nők kezelésére nem alkalmazható és a terhes vagy fogamzóképes nők számára ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Szoptatás

A ZYTIGA nők kezelésére nem alkalmazható.

Termékenység

Az abirateron-acetát befolyásolta a hím és nőstény patkányok fertilitását, azonban ezek a hatások teljes mértékben reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ZYTIGA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ZYTIGA-val végzett összevont III. fázisú vizsgálatok mellékhatásainak egy analizésében a betegek $\geq 10\%$ -ánál megfigyelt mellékhatások a perifériás oedema, a hypokalaemia, a hypertensio, a húgyúti fertőzés és az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és/vagy az emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint voltak. További fontos mellékhatások közé tartoznak a szívbetegségek, hepatotoxicitás, törések és az allergiás alveolitis.

A ZYTIGA-kezelés a hatásmechanizmus farmakodinámiás következményeként hypertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az abirateron-acetát-kezeléssel összefüggően a placebokezeléshez képest gyakrabban figyelték meg a mineralokortikoidok várható mellékhatásait: hypokalaemia 18% vs. 8%, hypertensio 22% vs. 16% és folyadékretenciós (perifériás oedema) 23% vs. 17%. Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél, szemben a placebóval kezelt betegekkel, a mellékhatásokra vonatkozó, közös terminológiai kritériumok (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*) (4.0 verzió) szerinti 3. és 4. fokozatú hypokalaemiát sorrendben a betegek 6% vs. 1%-ánál figyelték meg, CTCAE (4.0 verzió) 3. és 4. fokozatú hypertenziót 7% vs. 5%-ánál figyelték meg, és 3. és 4. fokozatú folyadékretenciós (perifériás oedema) 1% vs. 1%-ánál figyelték meg. A mineralokortikoid-reakciókat általában sikeresen kezelték gyógyszeresen. A kortikoszteroid egyidejű alkalmazása mérsékli ezen mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (lásd 4.4 pont).

Mellékhatások táblázatos felsorolása

Előrehaladott, metasztatizáló prosztatarákban szenvedő, korábban LHRH-analóggal vagy kasztrációval kezelt betegek klinikai vizsgálataiban a ZYTIGA-t naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták kis dózisú prednizzonnal vagy prednizolonnal (napi 5 vagy 10 mg, az indikációtól függően).

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás és gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	nagyon gyakori: húgyúti fertőzés gyakori: sepsis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem ismert: anaphylaxiás reakciók
Endokrin betegségek és tünetek	nem gyakori: mellékvese-elégtelenség
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori: hypokalaemia gyakori: hypertriglyceridaemia
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	gyakori: szívelégtelenség*, angina pectoris, pitvarfibrilláció, tachycardia nem gyakori: egyéb arrythmiák nem ismert: myocardialis infarctus, QT-megnyúlás (lásd 4.4 és 4.5 pont)
Érbetegségek és tünetek	nagyon gyakori: hypertensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	ritka: allergiás alveolitis ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori: diarrhoea gyakori: dyspepsia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	nagyon gyakori: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint ^b ritka: fulmináns hepatitis, akut májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori: bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nem gyakori: myopathia, rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	gyakori: haematuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori: perifériás oedema
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	gyakori: törések**

* A szívelégtelenséghez tartoznak még a következők: pangásos szívelégtelenség, balkamra-elégtelenség valamint csökkent ejekciós frakció

** A törésekhez tartozik az osteoporosis és a patológiás töréseken kívül minden más törés.

^a A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó spontán bejelentések.

^b Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, beleértve az emelkedett GPT-szintet, az emelkedett GOT-szintet és a kóros májfunkciót is.

Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél a következő CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú mellékhatások fordultak elő: hypokalaemia 5%; húgyúti fertőzés 2%, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint 4%, hypertensio 6%, törések 2%; perifériás oedema, szívelégtelenség és pitvarfibrilláció 1-1%. A CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú hypertriglyceridaemia és angina pectoris a betegek < 1%-ánál alakult ki. A CTCAE (4. verzió) szerinti 4-es súlyossági fokú húgyúti fertőzés, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és/vagy emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, hypokalaemia, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és törés a betegek < 1%-ánál fordult elő.

A hormonszenzitív betegcsoportban a hypertensio és a hypokalaemia magasabb incidenciáját figyelték meg (3011-es vizsgálat). Hypertenziót a hormonszenzitív betegcsoport (3011-es vizsgálat) betegeinek 36,7%-ánál jelentettek, szemben a 301-es és 302-es vizsgálat betegeinek sorrendben 11,8%-ával és 20,2%-ával. Hypokalaemiát a hormonszenzitív betegcsoport (3011-es vizsgálat) betegeinek 20,4%-ánál figyeltek meg, szemben a 301-es és 302-es vizsgálat betegeinek sorrendben 19,2%-ával és 14,9%-ával.

A nemkívánatos események incidenciája és súlyossági foka magasabb volt azoknak a betegeknek az alsó csoportjában, akiknél a kiindulási ECOG-teljesítményszám 2 volt, valamint az időseknél (≥ 75 év).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Szív- és érrendszeri reakciók

A három III. fázisú vizsgálatból kizárták a következő betegségekben szenvedő alanyokat: nem kontrollált hypertensio, klinikailag jelentős szívbetegség, mint például bizonyított myocardialis infarctus, a megelőző 6 hónapban előfordult artériás thromboembolia, súlyos vagy instabil angina pectoris vagy NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat), illetve 50% alá csökkent ejekciós frakció. A vizsgálatba bevont összes beteg (az aktív készítménnyel és a placebóval kezelt betegek egyaránt) androgén-szuppressziós kiegészítő, többségében LHRH-analóggal végzett kezelést kapott, amely cukorbetegség, myocardialis infarctus kialakulásával és hirtelen szívmegállással járhat. A III. fázisú vizsgálatokban a szív- és érrendszeri mellékhatások incidenciája abirateron-acetáttal vs. placebóval kezeltéknél a következő volt: pitvarfibrilláció: 2,6% vs. 2,0%, tachycardia: 1,9% vs. 1,0%, angina pectoris: 1,7% vs. 0,8%, szívelégtelenség: 0,7% vs. 0,2%, arrhythmia: 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoxicitás

A GPT-, GOT- és összbilirubinszint emelkedésével járó hepatotoxicitásról számoltak be az abirateron-acetát kezelést kapó betegeknél. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az abirateron-acetáttal kezelt betegek megközelítőleg 6%-ánál jelentettek 3. és 4. fokozatú hepatotoxicitást (pl. a GPT- vagy GOT-értékek a normálérték felső határának ötszöröse felett, a bilirubin a normálérték felső

határának 1,5-szerese felett), jellemzően a kezelés megkezdését követő első 3 hónapban. A 3011-es vizsgálatban 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxicitást figyeltek meg a ZYTIGA-val kezelt betegek 8,4%-ánál. Tíz, ZYTIGA-t kapó beteget zártak ki hepatotoxicitás miatt: kettőnek 2. fokozatú hepatotoxicitása, hatnak 3. fokozatú hepatotoxicitása és kettőnek 4. fokozatú hepatotoxicitása volt. A 3011-es vizsgálatban nem halt meg beteg hepatotoxicitás miatt. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a májfunkciós értékek emelkedése gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknek GPT- és GOT-értéke már a kiinduláskor emelkedett volt, a kiinduláskor normális értékűekhez képest. A GPT- vagy GOT-értékek a normálérték felső határánakötszöröse fölé, illetve a bilirubin értékek a normálérték felső határánakháromszorosa fölé történő emelkedésekor az abirateron-acetát-kezelést átmenetileg megszakították vagy végleg abbahagyták. Két esetben emelkedtek jelentősen a májfunkciós értékek (lásd 4.4 pont). Ennek a két betegnek, akiknek a kiindulási májfunkciója normális volt, a GPT- illetve GOT-szintjei a normálérték felső határának 15-40-szeresére, bilirubinszintjei a normálérték felső határának 2-6-szorosára emelkedtek. A kezelés felfüggesztését követően mindkét beteg májfunkciós értékei normalizálódtak, és az egyik beteg kezelését anélkül folytatták, hogy az értékek emelkedése megismétlődött volna. A 302-es vizsgálatban a 3-as vagy 4-es súlyossági fokú GPT- vagy GOT-szint emelkedést 35 (6,5%) abirateron-acetáttal kezelt betegnél figyeltek meg. A transzaminázszint-emelkedések minden esetben rendeződtek, kivéve 3 beteget (2 beteg új, többszörös májmetasztázissal és 1 beteg GOT-szint emelkedéssel 3 héttel az abirateron-acetát utolsó adagját követően). A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a kezelés megszakítását GPT-, illetve GOT-szint emelkedése vagy kóros májfunkció miatt az abirateron-acetáttal kezelteknél 1,1%, a placebóval kezelteknél 0,6% gyakorisággal jelentették, hepatotoxicitás miatti halálestet nem jelentettek.

A klinikai vizsgálatokban a hepatotoxicitás kockázatát úgy csökkentették, hogy kizárták azokat a betegeket, akiknél hepatitis vagy a májfunkciós vizsgálatok jelentős eltérése volt jelen. A 3011-es vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási GPT- és GOT-szintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának két és félszerese, a bilirubinszintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának másfélszerese, valamint azokat is, akiknek aktív vagy tüneteket okozó vírusos hepatitise vagy krónikus májbetegsége volt, illetve akiknek májműködési zavar miatt másodlagosan kialakuló ascitese vagy véralvadási zavara volt. A 301-es vizsgálatban kizárták azokat a betegeket, akiknek kiindulási GPT- és GOT-értéke májmetasztázis nélkül a normálérték felső határának két és félszerese vagy annál magasabb, májmetasztázis jelenlétében a normálérték felső határának több mint ötszöröse volt. A 302-es vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknek májmetasztázisa volt, illetve kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási GPT- és GOT-értéke a normálérték felső határának két és félszerese vagy annál magasabb volt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél előforduló kóros májfunkciós értékeket szigorúan a kezelés megszakításával kezelték, és a kezelés folytatását csak azt követően engedélyezték, ha a májfunkciók a beteg kiindulási értékére visszaálltak (lásd 4.2 pont). Olyan betegek kezelését nem folytatták, akiknél a GPT- vagy GOT-értékek a normálérték felső határának hússzorosa fölé emelkedtek. Nem ismert, hogy ilyen betegeknél a kezelés folytatása biztonságos-e. A hepatotoxicitás mechanizmusa nem ismert.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A ZYTIGA túlادagolásáról szerzett tapasztalatok korlátozottak humán vonatkozásban.

Nincs specifikus antidotum. Túlادagolás esetén az alkalmazást abba kell hagyni, és általános szupportív kezelést kell alkalmazni, beleértve a beteg monitorozását arrhythmiai, hypokalaemia, illetve folyadékretencióra utaló jelek és tünetek tekintetében. A májműködést is vizsgálni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: endocrin terápia, egyéb hormonantagonisták és rokon anyagok, ATC kód: L02BX03

Hatásmechanizmus

Az abirateron-acetát (ZYTIGA) *in vivo* alakul át az androgén-bioszintézist gátló abirateronná. Az abirateron szelektíven gátolja a 17 α -hidroxiláz/C17,20-liáz (CYP17) enzim működését. Ez az enzim a here-, a mellékvese- és a prosztatatumor-szövetekben termelődik, és az androgén-bioszintézishez szükséges. A CYP17 katalizálja a pregnenolon és progeszteron 17 α -hidroxilációval és a C17,20 kötés hasításával történő átalakulását a tesztoszteron prekursoraivá, DHEA-vá és androsztendionná. A CYP17 gátlása ugyanakkor a mellékvesékben fokozza a mineralokortikoidok termelődését (lásd 4.4 pont).

Az androgén-érzékeny prosztatarák reagál az androgénszintet csökkentő kezelésre. Az androgén-megvonásos kezelések, mint például az LHRH-analógok vagy a kasztráció, csökkentik a herék androgén-termelését, de nem befolyásolják a mellékvesék és a tumor androgén-termelését. A ZYTIGA-val történő kezelés, LHRH-analóggal (vagy kasztrációval) együttesen alkalmazva, a szérumszintet a kimutatható szint alá csökkenti (a forgalomban lévő assay-k használatával).

Farmakodinámiás hatások

A ZYTIGA nagyobb mértékben csökkenti a tesztoszteron, illetve egyéb androgének szintjét a szérumban, mint az LHRH-analógok önmagukban, vagy a kasztráció. Ez az androgén-bioszintézishez szükséges CYP17 enzim szelektív gátlásának köszönhető. A PSA biomarkerként szolgál a prosztatarákos betegeknél. Egy olyan III. fázisú klinikai vizsgálatban, ahol előzetes taxán-kezelésre rezisztens betegek vettek részt, az abirateron-acetáttal kezelt betegek 38%-ának, míg a placebóval kezelt betegek 10%-ának csökkent legalább 50%-kal a kiindulási PSA-szintje.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hatásosságot három randomizált, placebokontrollos, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban (301-es, 302-es és 301-es vizsgálat) igazolták, mHSPC-ben és mCRPC-ben szenvedő betegeknél. A 301-es vizsgálatba olyan, újonnan (a randomizációtól számított 3 hónapon belül) diagnosztizált, mHSPC-ben szenvedő betegeket vontak be, akik magas kockázatú prognosztikai faktorokkal rendelkeztek. A magas kockázatú prognózist úgy definiálták, hogy az alábbi 3 kockázati tényező közül legalább 2 jelen volt a betegnél: (1) \geq 8-as Gleason-pontszám (2); 3 vagy több lézió jelenléte a csontok képalkotó vizsgálatán; (3) mérhető visceralis (a nyirokcsomó-betegséget kivéve) metasztázis jelenléte. Az aktív karon a ZYTIGA-t 1000 mg-os napi adagban, napi egyszeri 5 mg, kis dózisú prednizzonnal kombinálva adták, a standard androgén-deprivációs kezelés (ADT) (LHRH-agonista vagy orchiectomia) kiegészítéseként. A kontroll-karon lévő betegek ADT kezelést és placebót kaptak a ZYTIGA és a prednizon helyett is. A 302-es vizsgálatba korábban docetaxel-kezelésben nem részesült betegeket vontak be, míg a 301-es vizsgálatba bevont betegek korábban docetaxel-kezelésben részesültek. A betegeket LHRH-analóggal kezelték vagy előzetesen kasztrálták. Az aktív kezelési karon a ZYTIGA-t naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták, kis dózisú, naponta kétszer 5 mg prednizzonnal vagy prednizolonnal kombinációban. A kontrollcsoportban lévő betegek placebót és kis dózisú, naponta kétszer 5 mg prednizont vagy prednizolont kaptak.

A szérumszintben észlelt változások önmagukban nem mindig jelzik egyértelműen a klinikai előnyöket. Emiatt minden vizsgálatban azt javasolták, hogy a betegek mindaddig folytassák a vizsgálati kezelést, amíg a vizsgálatokban az alábbiakban meghatározott, a kezelés megszakítására vonatkozó feltételek nem teljesültek.

A spironolakton alkalmazása egyik vizsgálatban sem volt megengedett, mivel a spironolakton kötődik az androgénreceptorhoz, és megnövelheti a PSA-szintet.

3011-es vizsgálat (újjonnan diagnosztizált, magas kockázatú mHSPC-ben szenvedő betegek)

A 3011-es vizsgálatban (n = 1199) a bevont betegek medián életkora 67 év volt. A ZYTIGA-val kezelt betegek száma rasszok szerinti csoportosításban a következő volt: 832 (69,4%) fehér bőrű, 246 (20,5%) ázsiai, 25 (2,1%) fekete bőrű vagy afro-amerikai, 80 (6,7%) egyéb, 13 (1,1%) nem ismert/nem jelentett és 3 (0,3%) amerikai indián vagy alaszakai bennszülött. A betegek 97%-ánál az ECOG-teljesítménystatusz 0 vagy 1 volt. Az ismert agyi áttétekben szenvedő, a nem beállított hipertenziós, a jelentős szívbetegségben vagy NYHA II-IV-es stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. Azokat a betegeket, akiket a metasztatizáló prosztaták miatt korábban gyógyszerrel, irradiációval vagy műtéttel kezeltek, kizárták a vizsgálatból, kivéve a metasztatizáló betegség okozta tünetek miatt végzett, legfeljebb 3 hónapig tartó androgén-deprivációs kezelést vagy az 1 ciklus palliatív sugárkezelést vagy műtétet. A ko-primer hatásossági végpontok a teljes túlélés (*overall survival*, OS) és a radiológiai progressziómentes túlélés (*radiographic progression-free survival* – rPFS) voltak. A Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) fájdalmat értékelő kérdőívvel mért medián kiindulási fájdalompontszám egyaránt 2,0 volt a kezelést kapó és a placebo csoportban is. Az összetett elsődleges végpont mértéke mellett a kedvező hatást a csontrendszerrel összefüggő eseményig eltelt idővel, a prosztaták rákövetkező kezeléséig eltelt idővel, a kemoterápia elkezdéséig eltelt idővel, a fájdalom progressziójáig eltelt idővel, valamint a PSA progressziójáig eltelt idővel is értékelték. A kezelést a betegség progressziójáig, a beleegyezés visszavonásáig, az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig vagy a halál bekövetkezéséig folytatták.

A radiológiai progressziómentes túlélést a randomizációtól a radiológiai progresszió megjelenéséig vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt időként definiálták. A radiológiai progresszióba tartozott a csontok képpalkotó vizsgálatán látott progresszió (a módosított PCWG2 – *Prostate Cancer Working Group 2* – szerint) vagy a lágyszöveti CT-vel vagy MR-rel kimutatott progressziója (a RECIST 1.1 szerint).

A radiológiai progressziómentes túlélésben a terápiás csoportok között mutatkozó szignifikáns különbséget figyeltek meg (lásd 2. táblázat és 1. ábra).

2. táblázat: Radiológiai progressziómentes túlélés – Rétegzett analízis, beválasztás szerinti betegcsoport (PCR3011-vizsgálat)

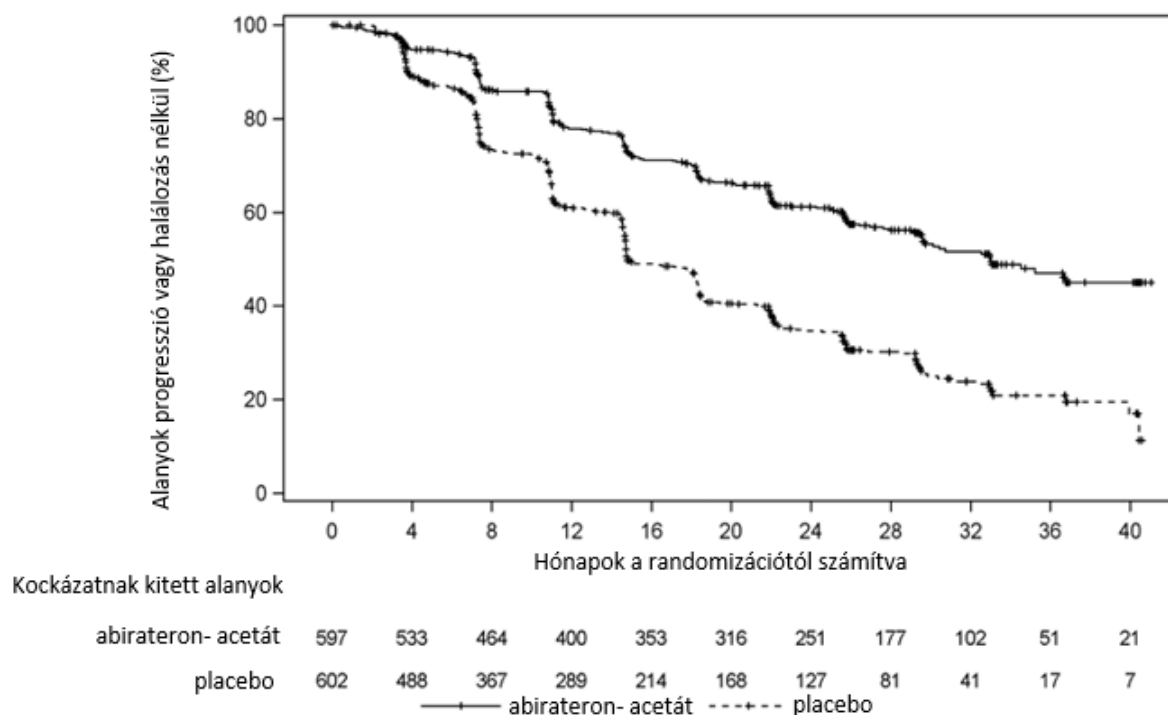
	AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzorált	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Az eseményig eltelt idő (hónap)		
Medián (95%-os CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Tartomány	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív házárd (95%-os CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Megjegyzés: + = cenzorált megfigyelés, NE = nem becsülhető. A radiológiai progressziót és a halálozást tekintetbe vették az rPFS esemény definíciójakor. AA-P = alanyok, akik abirateron-acetátot és prednizont kaptak.

^a a p-érték egy ECOG-teljesítménystatusz pontszám (0/1 vagy 2) és egy visceralis lézió (hiányzik vagy jelen van) szerint rétegzett log-rank-próbából származik.

^b A relatív házárd egy rétegzett arányos házárd modellből származik. 1 alatti relatív házárd az AA-P-nek kedvez.

1. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja, beválasztás szerinti betegcsoport (PCR3011-vizsgálat)



A teljes túlélés AA-P-nek plusz ADT-nek kedvező, statisztikailag szignifikáns javulását észlelték, a halálzási kockázat 34%-os csökkenése mellett, a placebo plusz ADT-hez viszonyítva (relatív hazárd = 0,66; 95%-os CI: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$), (lásd 3. táblázat és 2. ábra).

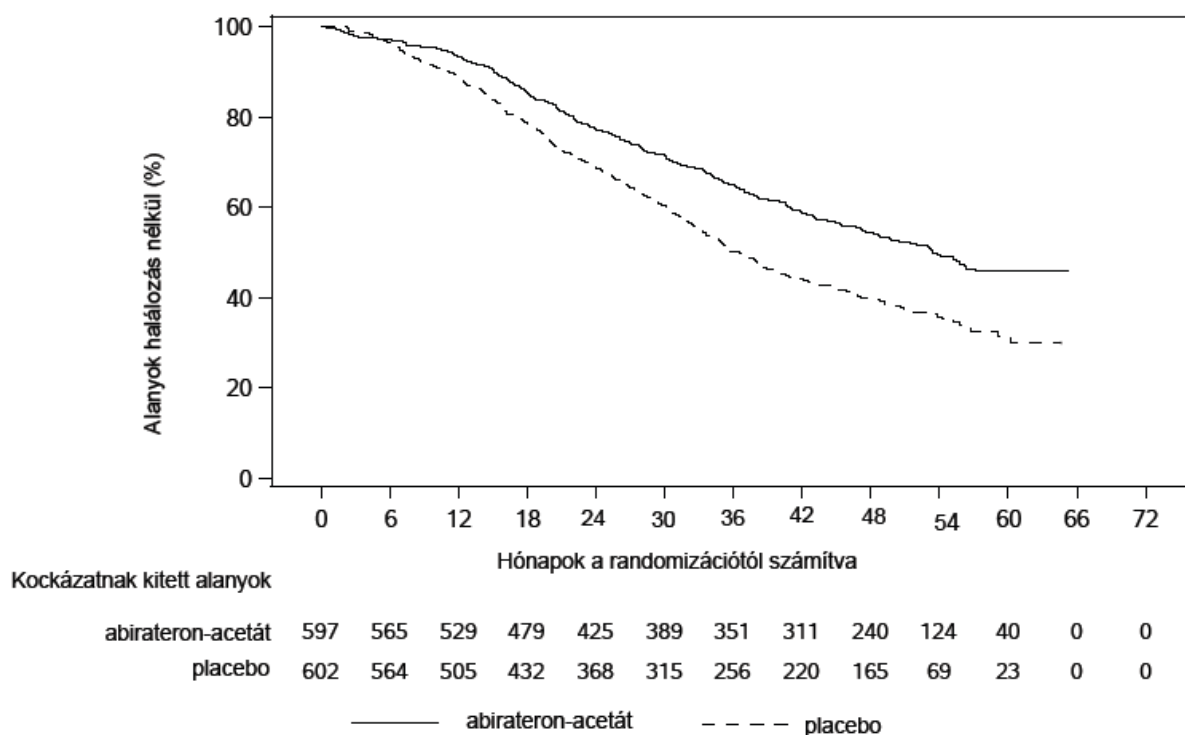
3. táblázat: A PCR3011-vizsgálatban ZYTIGA-val vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése (beválasztás szerinti analízis)

Teljes túlélés	ZYTIGA prednizzonnal (n = 597)	placebók (n = 602)
Halálzás (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,5, 40,0)
Relatív hazárd (95%-os CI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = nem becsülhető.

¹ A relatív hazárd egy rétegzett arányos hazárd modellből származik. Az 1 alatti relatív hazárd a ZYTIGA prednizzonnal előnyét mutatja.

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja, beválasztás szerinti betegcsoport a PCR3011-vizsgálat analizisében



Az alcsoport-analízisek következetesen a ZYTIGA-kezelésnek kedveznek. Az AA-P kezelés hatása az rPFS-re és az OS-re az előre meghatározott alcsoportokban kedvező volt, és összhangban volt a teljes vizsgálati betegcsoporttal, kivéve a 2-es ECOG-pontszámú alcsoportot, ahol nem észlelték a kedvező hatás irányába mutató tendenciát, ugyanakkor a kis mintaméret ($n = 40$) korlátozza bármilyen jelentőségteljes következtetés levonását.

A teljes túlélésben és az rPFS-ben észlelt javulások mellett a ZYTIGA placebokezeléshez viszonyított kedvező hatását minden, előre meghatározott másodlagos végpont esetén igazolták.

302-es vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült betegek)

Ebbe a vizsgálatba olyan, ezt megelőzően kemoterápiában nem részesült betegeket vontak be, akik tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és a klinikum alapján a kemoterápia még nem volt javallott. A Rövid Fájdalomértékelő Skála rövid változata (Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF) szerint, az elmúlt 24 órában észlelt legerősebb fájdalom alapján 0-1 pontra értékelt betegeket tünetmentesnek vélelmezték, a 2-3 pontra értékelt betegeket pedig enyhe tüneteket mutatóknak.

A 302-es vizsgálatba bevont betegek ($n = 1088$) medián életkora a ZYTIGA-val és prednizonnal vagy prednizolonnal kezelteknél 71 év, illetve a placeboval és prednizonnal vagy prednizolonnal kezelteknél 70 év volt. A ZYTIGA-val kezelt betegek rassz szerinti megoszlása az alábbi volt: fehér bőrű: 520 (95,4%), fekete bőrű: 15 (2,8%), ázsiai: 4 (0,7%) és egyéb: 6 (1,1%). Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusza mindkét karon a betegek 76%-ának volt 0 pontos és 24%-ának volt 1 pontos. A betegek 50%-ának volt kizárólag csontmetasztázisa, a betegek további 31%-ának volt csont- és lágyszövet- vagy nyirokcsomó-metasztázisa, és a betegek 19%-ának volt kizárólag lágyszövet- vagy nyirokcsomó-metasztázisa. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek visceralis metasztázisa volt. A ko-primer hatásossági végpontok a teljes túlélés (*overall survival*, OS) és radiológiai progressziómentes túlélés (*radiographic progression-free survival*, rPFS) voltak. A ko-primer végpontok mérésén túl, a kezelési előnyök a daganatos fájdalom miatt szükségessé váló opiátalkalmazástig eltelt idővel, a kemoterápia megkezdéséig eltelt idővel, az ECOG szerinti teljesítménystátusz ≥ 1 pontos romlásáig és a Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2)

feltétele szerinti PSA-szint emelkedéséig eltelt idővel mérték. A vizsgálat szerinti kezelést a egyértelmű klinikai progresszió esetén hagyták abba. A kezelést a kezelőorvos döntése alapján akkor is abbahagyhatták, ha radiológiai progressziót igazoltak.

A radiológiai progressziómentes túlélést (rPFS) meghatározott időközönként végzett képalkotó vizsgálatok alapján értékelték a PCWG2 feltételrendszere szerint (a csontelváltozások szempontjából) és a módosított Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) kritériumrendszere szerint (a lágyrészelváltozások szempontjából). Az rPFS elemzéséhez a radiológiai progresszió központosított értékelését alkalmazták.

Az rPFS tervezett értékelésekor 401 esemény következett be. A ZYTIGA-val kezelt betegek közül 150 (28%) esetben, míg a placebóval kezelt betegek közül 251 (46%) esetben igazoltak radiológiai progressziót vagy halt meg a beteg. Az rPFS jelentős különbségét találták a kezelési csoportok között (lásd 4. táblázat és 3. ábra).

4. táblázat: 302-es vizsgálat: A radiológiai progresszió nélküli túlélés ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél

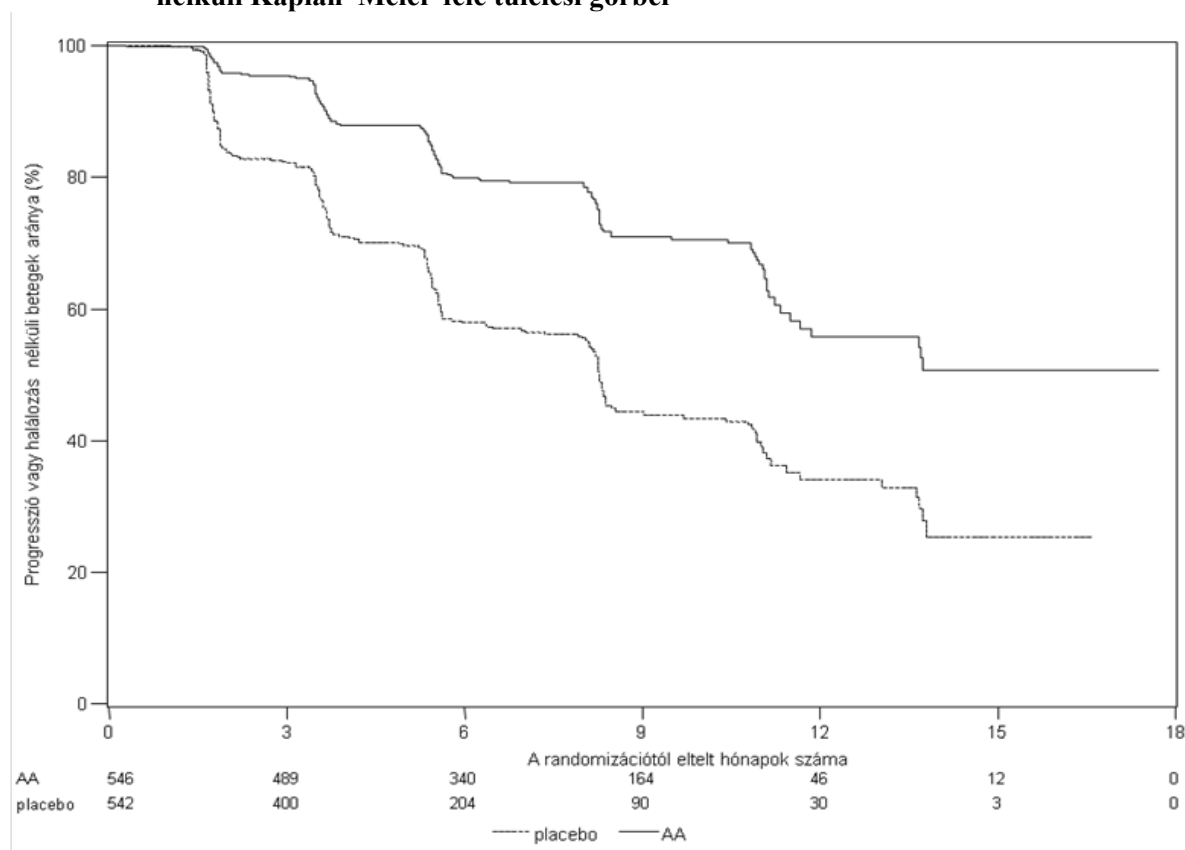
	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Radiológiai progresszió nélküli túlélés (radiographic progression-free survival [rPFS])		
Progresszió vagy halál	150 (28%)	251 (46%)
Medián rPFS (hónapok)	nem elért	8,3
(95%-os CI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-érték*	< 0,0001	
Relatív házár** (95%-os CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE: Nem becsült.

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítménystátusz pontszám (0 vagy 1) szerint rétegezett lograng-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív házár a ZYTIGA előnyét jelenti.

3. ábra A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek radiológiai progresszió nélküli Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi



AA = ZYTIGA

A résztvevők teljes túlélésre (OS) vonatkozó adatait folyamatosan gyűjtötték a második időközi értékelést követően is. Az rPFS vizsgálatok által végzett radiológiai áttekintését, mint követő érzékenységi elemzést mutatja az 5. táblázat és a 4. ábra.

Hatszázhet (607) beteg progrediált radiológiailag vagy halt meg: 271 (50%) az abirateron-acetát-csoportban és 366 (62%) a placebo csoportban. Az abirateron-acetát-kezelés a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázatát 47%-kal csökkentette a placebohoz képest (relatív hazard = 0,530; 95%-os CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Az rPFS mediánja 16,5 hónap volt az abirateron-acetát-csoportban és 8,3 hónap a placebo csoportban.

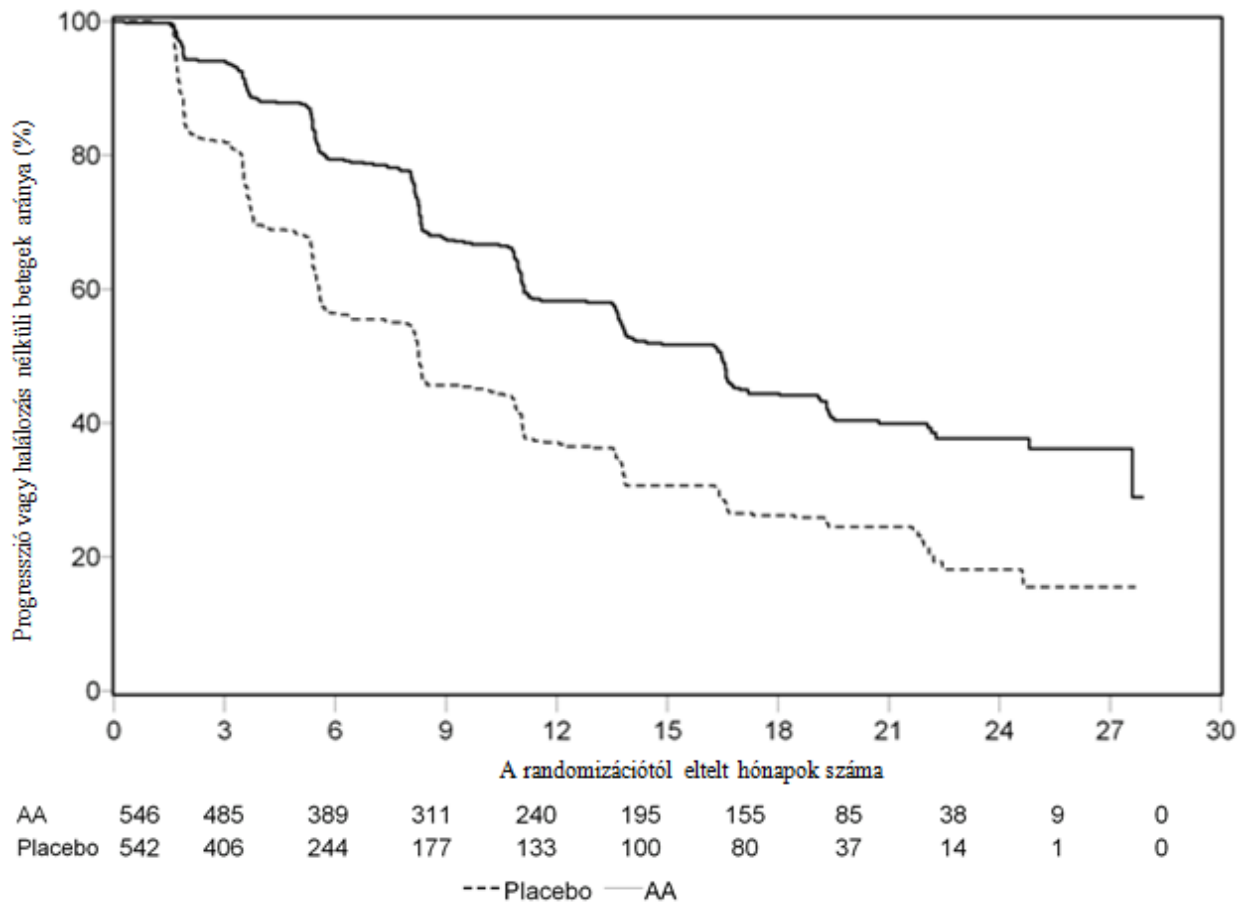
5. táblázat: 302-es vizsgálat: A radiológiai progresszió nélküli túlélés ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél (az OS második időközi értékelésekor – vizsgálati áttekintés)

	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Radiológiai progresszió nélküli túlélés (radiographic Progression-free Survival [rPFS])		
Progresszió vagy halál	271 (50%)	336 (62%)
Medián rPFS (hónapok)	16,5	8,3
(95%-os CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-érték*	$< 0,0001$	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítményszám (0 vagy 1) szerint rétegzett lograng-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív hazard a ZYTIGA előnyét jelenti.

4. ábra A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek radiológiai progresszió nélküli Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi (az OS második időközi értékelésekor – vizsgáloi áttekintés)



AA = ZYTIGA

Az OS szempontjából tervezett időközi értékelést (interim analysis; IA) 333 haláleset bekövetkezése után végezték. A vizsgálatot az észlelt klinikai előnyök mértéke alapján nyílt elrendezésűvé tették és a placebokezelést kapó betegek részére felajánlották a ZYTIGA-kezelést. A teljes túlélés hosszabb volt a ZYTIGA-val kezeltknél, mint a placebóval kezeltknél, 25%-kal csökkent a halálozás kockázata (relatív hazard = 0,752; 95%-os CI: [0,606; 0,934], $p = 0,0097$), azonban az OS értéke nem ért be és az időközi eredmények nem érték el a leállítás előre meghatározott statisztikai szignifikancia szintjét (lásd 6. táblázat). A túlélés követése folytatódott ezen időközi értékelés után.

Az OS tervezett végső értékelését 741 haláleset bekövetkezése után végezték (követés medián értéke: 49 hónap). A ZYTIGA-kezelést kapó betegek hatvanöt százaléka halt meg (546 beteg közül 354), míg a placebót kapó betegek 71%-a (542 beteg közül 387). A ZYTIGA-kezelést kapó csoport javára statisztikailag szignifikáns OS-előnyt mutattak ki a halálozási kockázat 19,4%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,806; 95%-os CI: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) és a medián OS 4,4 hónapos javulásával (ZYTIGA 34,7 hónap, placebo 30,3 hónap) (lásd 6. táblázat és 5. ábra). Ezt a javulást annak ellenére kimutatták, hogy a placebo csoport 44%-a későbbi kezelésként ZYTIGA-t kapott.

6. táblázat: 302-es vizsgálat: A teljes túlélés ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél

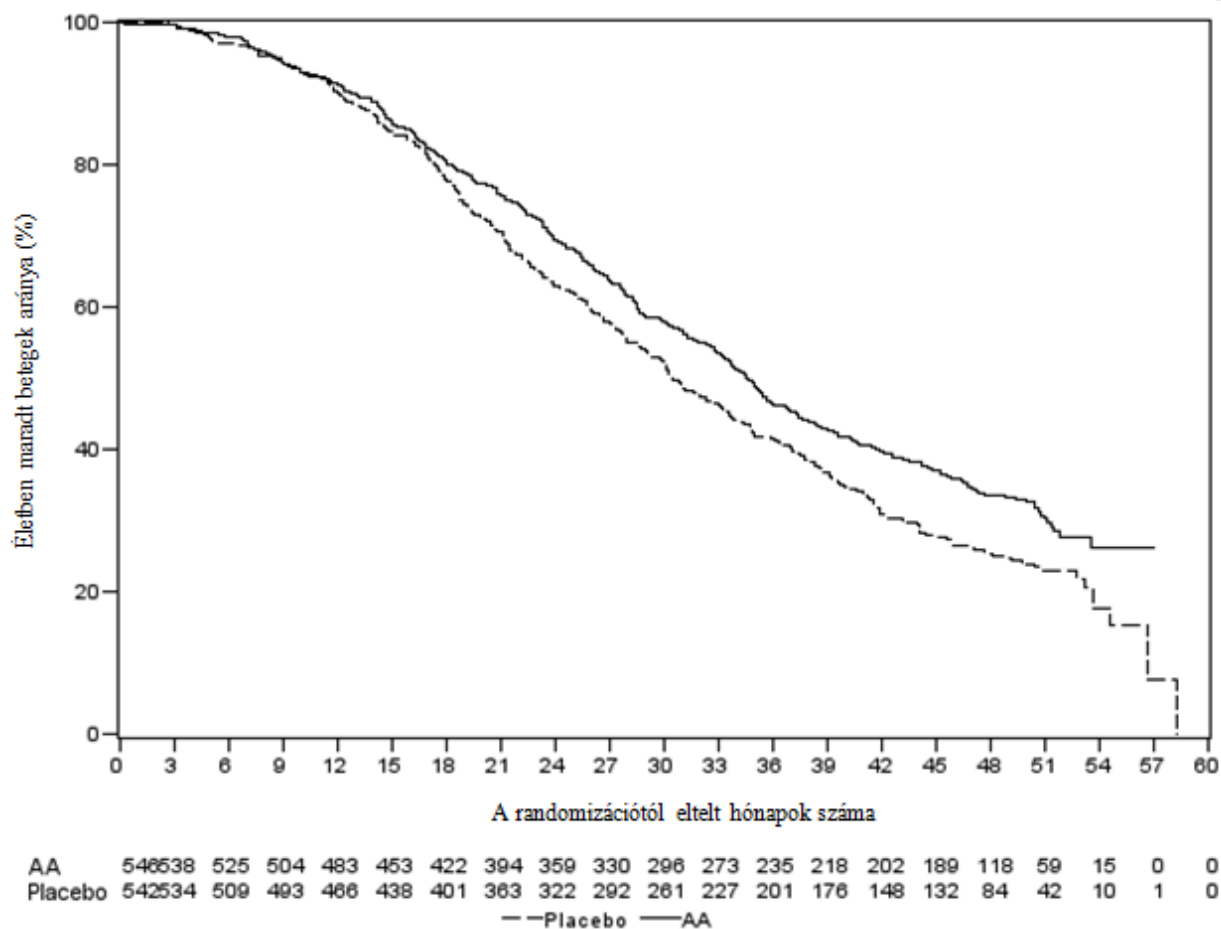
	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Túlélés időközi értékelése		
Halál (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	nem elért (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-érték*	0,0097	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Túlélés végső értékelése		
Halál	354 (65%)	387 (71%)
Medián túlélés hónapokban (95%-os CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-érték*	0,0033	
Relatív hazard** (95% os CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE: Nem becsült.

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítményszám (0 vagy 1) szerint rétegzett lograng-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív hazard a ZYTIGA előnyét jelenti.

5. ábra: A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi, végső értékelés



AA = ZYTIGA

A teljes túlélésben és az rPFS-ben megfigyelt javuláson túl, minden további mért másodlagos végpontban előnyt mutatott a ZYTIGA a placebohoz képest a következők szerint:

PSA-progresszióig eltelt idő a PCWG2 feltétel rendszer szerint: a PSA progresszióig eltelt idő 11,1 hónap volt a ZYTIGA-kezelésben részesülőknél és 5,6 hónap a placeboval kezeltéknél (relatív hazard = 0,488; 95%-os CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). A ZYTIGA-kezeléssel megközelítőleg megduplázódott a PSA-progresszióig eltelt idő (relatív hazard = 0,488). Az igazolt PSA-választ mutató betegek aránya magasabb volt a ZYTIGA-csoportban, mint a placebo csoportban (62% vs. 24%; $p < 0,0001$). Olyan betegeknél, akiknél a lágyszövetbetegség mérhető volt, a teljes és részleges tumorválaszt mutatók száma jelentősen emelkedett ZYTIGA-kezeléssel.

A daganatos fájdalom miatt szükséges opiátalkalmazásig eltelt idő: a prosztaták okozta fájdalom miatt szükséges opiátalkalmazásig eltelt idő medián értéke 33,4 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, míg a placeboval kezeltéknél 23,4 hónap volt (relatív hazard = 0,721; 95%-os CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$) a végső értékeléskor.

A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő: A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő mediánja 25,2 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, és 16,8 hónap volt a placeboval kezeltéknél (relatív hazard = 0,580; 95%-os CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Az ECOG szerinti teljesítménystátusz ≥ 1 ponttal törénő romlásáig eltelt idő: Az ECOG szerinti teljesítménystátusz ≥ 1 ponttal törénő romlásáig eltelt idő mediánja 12,3 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, és 10,9 hónap volt a placeboval kezeltéknél (relatív hazard = 0,821; 95%-os CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

A ZYTIGA-kezelés javára a vizsgálat következő végpontjaiban volt statisztikailag szignifikáns a különbség:

Objektív terápiás válasz: Az objektív terápiás választ a mérhető betegségben szenvedő betegek közül a teljes vagy részleges választ elérők arányaként határozták meg, a RECIST kritériumok szerint (kiinduláskor a nyirokcsomóméretnek ≥ 2 cm kellett lenni célkárosodásként). A kiinduláskor a mérhető betegségben szenvedő betegek közül az objektív terápiás választ adók aránya 36% volt a ZYTIGA-csoportban és 16% a placebo csoportban ($p < 0,0001$).

Fájdalom: A ZYTIGA-kezelés az átlagos fájdalomintenzitás progresszióját jelentősen, 18%-kal ($p = 0,0490$) csökkentette a placebohoz képest. A progresszióig eltelt idő mediánja 26,7 hónap volt a ZYTIGA-csoportban és, 18,4 hónap a placebo csoportban.

A FACT-P (összpontszám) romlásáig eltelt idő: A ZYTIGA-kezelés 22%-kal ($p = 0,0028$) csökkentette a FACT-P (összpontszám) romlás kockázatát a placebohoz képest. A FACT-P (összpontszám) romlásáig eltelt idő mediánja 12,7 hónap volt a ZYTIGA-csoportban, és 8,3 hónap a placebo csoportban.

301-es vizsgálat (olyan betegek, akik korábban kemoterápiás kezelésben részesültek)

A 301-es vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik ezt megelőzően docetaxel-kezelésben részesültek. Nem volt elvárás a betegség progressziója a docetaxel-kezelés mellett, mert a kezelés megszakítását a kemoterápia kiváltotta toxicitás is okozhatta volna. A betegek a vizsgálat szerinti kezelést folytatták a PSA progressziójáig (a kiindulási értéktől/nadírtól számított igazolt 25%-os emelkedés), valamint a protokollban meghatározott radiológiai progresszióig és a tünetek súlyosbodásáig vagy klinikai progresszióig. Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a prosztatát korábban ketokonazollal kezelték. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt.

A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 69 év (tartomány: 39–95) volt. A ZYTIGA-val kezelt betegek rassz szerinti megoszlása az alábbi: fehér bőrű: 737 (93,2%), fekete bőrű: 28 (3,5%), ázsiai: 11 (1,4%) és egyéb: 14 (1,8%) volt. A vizsgálatba bevont betegek 11%-ának 2 pont volt az ECOG-teljesítménystátusz pontszáma; 70%-nál igazolták radiológiai vizsgálattal a betegség PSA-

emelkedéssel járó vagy anélküli progresszióját; 70% részesült előzetesen egy, 30% pedig két kemoterápiás kezelésben. A ZYTIGA-val kezelt betegek 11%-ának volt májattéte.

Az 552 haláleset bekövetkezése után elvégzett tervezett értékelés során azt figyelték meg, hogy a ZYTIGA-val kezelt betegek 42%-a halt meg (333 a 797-ből) szemben a placebóval kezelttel, ahol 55% volt a halálozások aránya (219 a 398-ból). A ZYTIGA-val kezelt betegeknél a medián teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Teljes túlélés a ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél

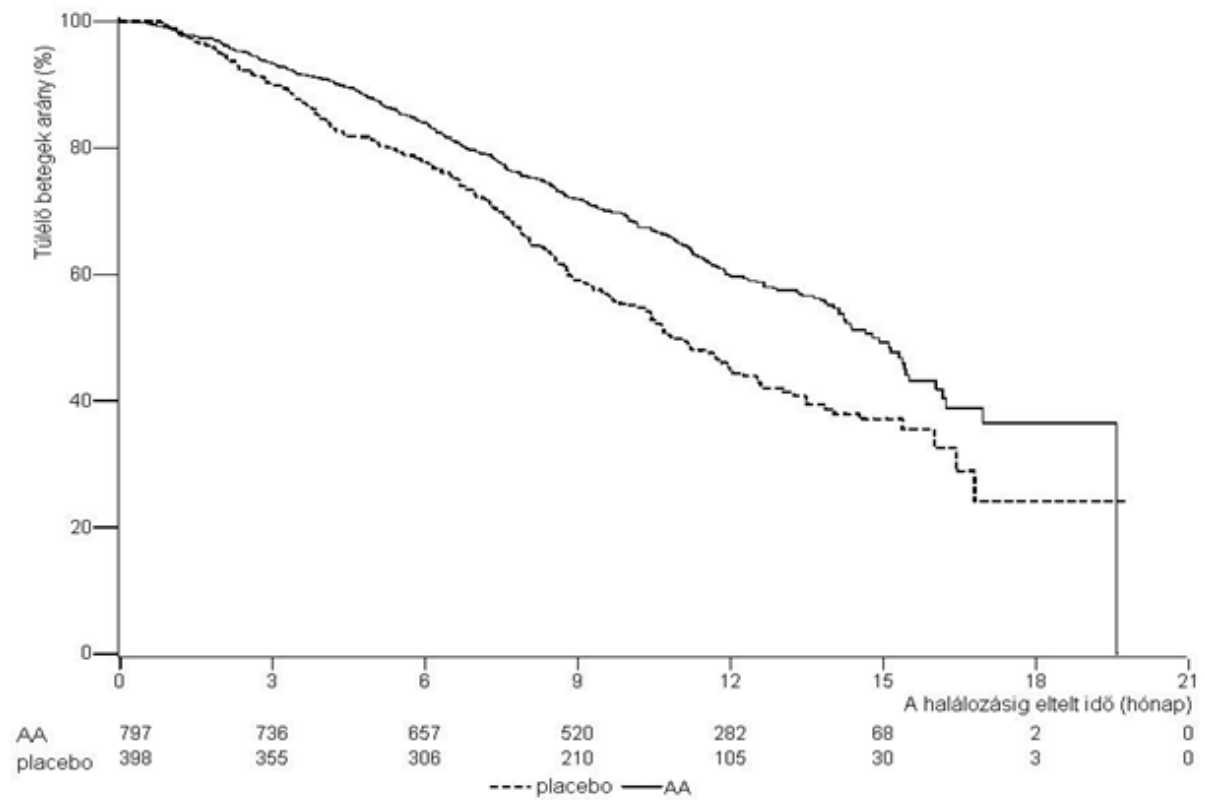
	ZYTIGA (n = 797)	Placebo (n = 398)
Elsődleges túlélés elemzés		
Halálozás (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizált túlélési elemzés		
Halálozás (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a A p-értéket az ECOG-teljesítményszám (0-1 vs. 2), a fájdalompontszám (van vagy nincs), a korábbi kemoterápiás kezelések száma (1 vs. 2), és a betegségprogresszió típusa (csak PSA v. radiológiai) szerint rétegezett lograng-próba alapján határozták meg.

^b A relatív hazard egy rétegezett arányos hazard modell alapján került meghatározásra. Az 1 alatti relatív hazard a ZYTIGA előnyét jelenti.

A kezelés megkezdése után néhány hónappal az összes értékelési időpontban magasabb volt a túlélők aránya a ZYTIGA-val kezelt körében, mint a placebóval kezeltknél (lásd 6. ábra).

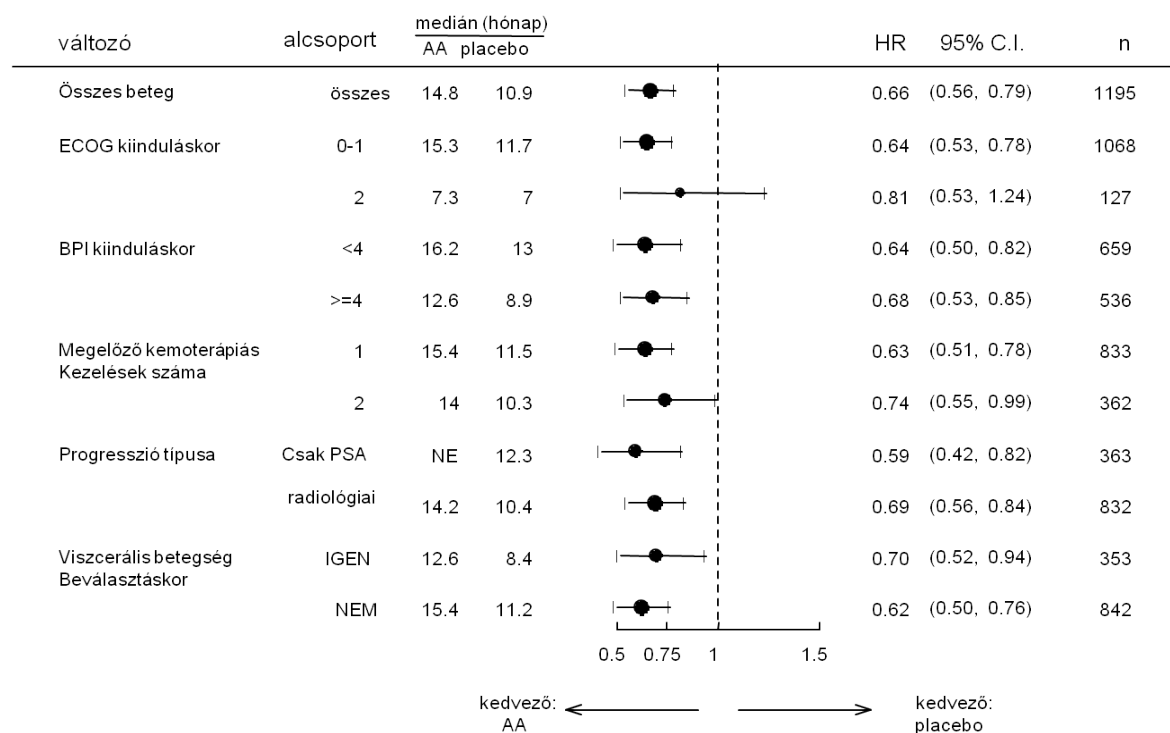
6. ábra: A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi



AA = ZYTIGA

A túlélési alcsoport elemzés következtében a ZYTIGA-val kezelt betegek túlélési előnyét igazolta (lásd 7. ábra)

7. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként: relatív hazárd és 95%-os konfidenciaintervallum



AA = ZYTIGA; BPI = rövid fájdalomértékelő skála; C.I. = konfidenciaintervallum; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = relatív hazárd; NE = nem értékelhető

A teljes túlélésben észlelhető javuláson túlmenően, az összes másodlagos vizsgálati végpont tekintetében is kedvezőbb eredmények születtek a ZYTIGA-val kezeltéknél, és ezek többszöri vizsgálatra történt korrekció után is statisztikailag szignifikánsak voltak a következő esetekben.

A ZYTIGA-kezelést kapó betegeknél szignifikánsan nagyobb volt az össz-PSA-válaszarány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os csökkenéssel definiáltak), a placebokezelésben részesülőkhöz képest, 38% vs. 10% $p < 0,0001$.

A PSA-progresszióig eltelt idő átlagosan $10,2$ hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél és $6,6$ hónap a placebóval kezeltéknél (relatív hazárd = $0,580$; 95% -os CI: $[0,462; 0,728]$, $p < 0,0001$).

A radiológiai progressziómentes túlélés medián értéke $5,6$ hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél és $3,6$ hónap a placebóval kezelt betegeknél (relatív hazárd = $0,673$; 95% -os CI: $[0,585; 0,776]$, $p < 0,0001$).

Fájdalom

A ZYTIGA-val kezeltéknél a placebo-csoportéhoz képest statisztikailag szignifikánsan magasabb volt azon betegek aránya, akiknek fájdalma enyhült (44% vs. 27% , $p = 0,0002$). A fájdalom enyhülését úgy definiálták, hogy az a beteg tekinthető reagálóknak, akinél a BPI-SF legrosszabb fájdalomintenzitáspontszám az utolsó 24 órában legalább 30% -kal csökken fájdalomcsillapító használatának növelése nélkül, négy hét kihagyással elvégzett két, egymást követő vizsgálat során. A fájdalom csökkenése szempontjából csak azoknak a betegeknél az adatait elemezték, akiknek a kiindulási fájdalompontszáma ≥ 4 volt, és rendelkezésre állt legalább egy, a vizsgálat megkezdése után meghatározott fájdalompontszám ($N = 512$).

A ZYTIGA-val kezelt betegeknél a placebo-csoportéhoz képest kisebb arányú volt a fájdalom progressziója 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) és 18 (35% vs. 46%) hónap után. A fájdalomprogresszió meghatározása: a BPI-SF szerinti legrosszabb fájdalompontszám kiindulási értéktől számított $\geq 30\%$ -os emelkedése az előző 24 órában, a fájdalomcsillapító-használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt csökkenése nélkül, vagy a fájdalomcsillapító

használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt $\geq 30\%$ -os emelkedése. A fájdalom progressziójáig eltelt idő 25. percentilise a ZYTIGA-val kezelt csoportjában 7,4 hónap, míg a placebokezelést kapó betegeknél 4,7 hónap volt.

Csontrendszeri események

A ZYTIGA-val kezelt betegek csoportjában a placebocsoportéhoz képest alacsonyabb volt a csontrendszeri események száma, 6 (18% vs. 28%), 12 (30% vs. 40%) és 18 (35% vs. 40%) hónap után. Az első csontrendszeri eseményig eltelt idő 25. percentilise a ZYTIGA-val kezelt csoportjában a kontrollcsoportéhoz képest kétszerese volt (9,9 hónap vs. 4,9 hónap). A csontrendszeri esemény meghatározása: patológiás törés, gerincvelő-kompresszió, palliatív csontbesugárzás vagy csontsebészeti beavatkozás.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a ZYTIGA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől előrehaladott prosztatarák indikációjában. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az abirateron-acetát adagolását követően vizsgálták az abirateron farmakokinetikáját egészséges alanyoknál, metasztatikus prosztatarákos betegeknél és máj- vagy vesekárosodásban szenvedő, daganatos betegségben nem szenvedő alanyoknál. Az abirateron-acetát *in vivo* gyorsan átalakult az androgén-bioszintézist gátló abirateronná (lásd 5.1 pont).

Felszívódás

Éhomi állapotban, szájon át alkalmazott abirateron-acetát megközelítőleg 2 óra alatt éri el a maximális plazmakoncentrációt.

Az abirateron-acetát étkezés közben történő alkalmazása az éhomi bevételhez képest az abirateron átlagos szisztémás expozíciójának akár tízszeres (AUC) és akár 17-szeres (C_{max}) emelkedését eredményezi, az étel zsírtartalmától függően. Az étkezések tartalmának és összetételének variabilitása miatt a ZYTIGA étkezés közbeni bevétele esetén nagy mértékben változó vérszint várható. Emiatt a ZYTIGA-t tilos étellel együtt bevenni. A ZYTIGA tablettákat egy adagban kell bevenni naponta egyszer, éhgyomorral. A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után kell bevenni és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után. A tablettákat vízzel, egészben kell lenyelni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A ^{14}C -abirateron 99,8%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A látszólagos eloszlási térfogat kb. 5,630 l, ami arra utal, hogy az abirateron jelentősen eloszlik a perifériás szövetekben.

Biotranszformáció

A ^{14}C -abirateron-acetát-kapszula *per os* alkalmazását követően az abirateron-acetát abirateronná hidrolizálódik, ami aztán elsősorban a májban szulfatálással, hidroxilációval és oxidációval tovább metabolizálódik. A keringésben lévő radioaktivitás nagyobb része (kb. 92%-a) az abirateron metabolitjaiból mutatható ki. A 15 kimutatható metabolitból, 2 a fő metabolit, az abirateron-szulfát és az abirateron-szulfát-N-oxid, ezek a teljes radioaktivitásnak mintegy 43-43%-át adják.

Elimináció

Egészséges alanyok adatai alapján az abirateron átlagos plazmafelezési ideje kb. 15 óra. Az 1000 mg ^{14}C -abirateron-acetát *per os* alkalmazása után a radioaktivitás 88%-a a székletből, kb. 5%-a pedig a vizeletből volt kimutatható. A székletben jelenlévő fő komponensek a változatlan abirateron-acetát és abirateron voltak (sorrendben a beadott dózishoz képest kb. 55%-a és 22%-a).

Májkárosodás

Az abirateron-acetát farmakokinetikáját meglévő enyhe és közepes fokú májkárosodásban (Child–Pugh A és B stádium) szenvedő betegeknél és egészséges kontroll személyeknél vizsgálták. Egyszeri,

szájon át adott 1000 mg abirateron alkalmazásakor a szisztémás abirateron-expozíció 11% és 260%-kal emelkedett a meglévő enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az átlagos plazmafelezési idő kb. 18 órára emelkedett a meglévő enyhe és kb. 19 órára emelkedett a meglévő közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Az abirateron farmakokinetikáját egy további vizsgálatba bevont, meglévő súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő (n = 8), valamint 8 normál májfunkciójú, egészséges kontroll alanyon vizsgálták. Súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál az abirateron-AUC megközelítőleg 600%-kal, a szabad gyógyszer frakciója 80%-kal emelkedett a normál májfunkciójú alanyokhoz képest.

A meglévő enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Az abirateron-acetát óvatosan adható közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az abirateron-acetátot nem szabad adni súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés alatt alakul ki a májkárosodás, a kezelés felfüggesztése vagy a dózis módosítása válhat szükségessé (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az abirateron-acetát farmakokinetikáját tartós művesekezelést kapó, végstádiumú vesebetegségben szenvedők és normális veseműködésű, megfeleltetett kontroll alanyok részvételével hasonlították össze. Egyszeri, szájon át adott 1000 mg abirateron alkalmazását követően a szisztémás abirateron-expozíció nem volt magasabb a dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás (beleértve a súlyos vesekárosodást is) esetén nem szükséges a dózis csökkentése (lásd 4.2 pont). Azonban nincsen klinikai tapasztalat prosztatarákban és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ilyen betegeknél fokozott körültekintéssel kell eljárni.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatokon végzett összes toxikológiai vizsgálatban a keringő tesztoszteron szintje jelentősen csökkent. Ennek eredményeként, a szervek súlyának csökkenése, valamint a reproduktív szervek, a mellékvesék, a hypophysis és az emlők morfológiai és/vagy hisztopatológiai elváltozásai voltak megfigyelhetők. Minden változás teljesen vagy részlegesen reverzibilis volt. A reproduktív és androgén-szenzitív szervekben bekövetkezett változások az abirateron farmakológiájával voltak összhangban. Egy 4 hetes felépülési időszakot követően a kezeléssel összefüggő összes hormonális elváltozás megszűnt vagy megszűnőben volt.

Mind a nőstény, mind a hím patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatokban az abirateron-acetát csökkentette a fertilitást, ami az abirateron-acetát-kezelés befejezése után 4–16 héttel teljesen rendeződött.

A patkányokkal végzett, fejlődésre gyakorolt toxicitási vizsgálatokban az abirateron-acetát hatással volt a vemhességre, csökkentette a magzat súlyát és túlélését. A külső nemi szervekre kifejtett hatást is megfigyeltek, noha az abirateron-acetát nem volt teratogén.

Ezekben a patkányokkal végzett fertilitási és fejlődésre gyakorolt toxicitási vizsgálatokban minden hatás az abirateron farmakológiai aktivitásával függött össze.

A reproduktív szervekben bekövetkezett elváltozásoktól eltekintve a hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogénitási potenciál – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az abirateron-acetát egy transzgénikus (Tg.rasH2) egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban nem volt karcinogén. Egy, patkányokkal végzett 24 hónapos karcinogénitási vizsgálatban az abirateron-acetát növelte a herékben az intersticiális sejt

neoplasiák előfordulási gyakoriságát. Ezt az eredményt az abirateron farmakológiai hatásával összefüggőnek tartják, és specifikus a patkányokra. Az abirateron-acetát nőstény patkányoknál nem volt karcinogén.

Környezeti kockázatbecslés

Az abirateron hatóanyag környezeti kockázatot jelent a vízi környezetre, különösképpen a halakra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
povidon (K29/K32)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-lauril-szulfát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Kerek, fehér, nagy sűrűségű polietilénből (HDPE) készült, polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott, 120 tablettát tartalmazó tartály. Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A hatásmechanizmus alapján ez a gyógyszer károsíthatja a magzat fejlődését, ezért az abirateron-acetátot terhes vagy fogamzóképes nők védőfelszerelés (mint pl. védőkesztyű) nélkül nem kezelhetik.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a vízi környezetre (lásd 5.3 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/714/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. szeptember 05.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. május 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYTIGA 500 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként, ami 446 mg abirateronnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok

253,2 mg laktóz-monohidrátot és 13,5 mg nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Lila, ovális formájú filmtabletta (20 mm hosszú, 10 mm széles), egyik oldalon „AA”, másik oldalon „500” vésett jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ZYTIGA prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban

- újonnan diagnosztizált, magas kockázatú, metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarák (*metastatic hormone sensitive prostate cancer – mHSPC*) kezelésére javallott felnőtt férfiaknál, androgén-deprivációs kezeléssel (ADT) kombinálva (lásd 5.1 pont);
- olyan metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (*metastatic castration resistant prostate cancer – mCRPC*) szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akik sikertelen androgén-deprivációs kezelést követően tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és akiknél a klinikai állapot alapján a kemoterápiás kezelés még nem javallott (lásd 5.1 pont);
- olyan mCRPC-ben szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akiknek a betegsége docetaxel alapú kemoterápia mellett vagy azt követően progresszív.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert megfelelő egészségügyi szakembernek kell rendelnie.

Adagolás

Az ajánlott adag 1000 mg, napi egyszeri dózisban (két darab 500 mg-os tablettát), amit tilos étkezéssel együtt bevenni (lásd lent „Az alkalmazás módja”-t). A tabletták étellel együtt történő bevétele emeli az abirateron szisztémás expozícióját (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A prednizon vagy prednizolon adagolása

A metasztatizáló, hormonszenzitív prosztatarák esetén a ZYTIGA-t napi 5 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

A metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatarák esetén a ZYTIGA-t napi 10 mg prednizonnal vagy prednizolonnal együtt alkalmazzák.

A kezelés alatt olyan betegeknél, akiket nem sebészeti eljárással kasztráltak, a luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) analógokkal végzett gyógyszeres kasztrációt folytatni kell.

Javasolt monitorozás

A szérum-transzaminázszintek értékeit a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta mérni kell. Havonta kell ellenőrizni a vérnyomást, a szérumkáliumszintet, illetve a folyadékretenciót. Azonban az olyan betegeket, akiknél a pangásos szívelégtelenség magas kockázata áll fenn, a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta kell ellenőrizni (lásd 4.4 pont).

A beteg szérumkáliumszintjét 4 mmol/l vagy magasabb szinten kell tartani az olyan betegeknél, akiknél már a kezelést megelőzően hypokalaemia áll fenn, vagy a ZYTIGA-kezelés alatt hypokalaemia fejlődik ki.

A ZYTIGA-kezelést átmenetileg abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni azoknál a betegeknél, akiknél ≥ 3 -as súlyossági fokú toxicitás fejlődik ki, beleértve a hipertenziót, oedemát és más, nem mineralokortikoid toxicitást. A ZYTIGA-kezelés nem kezdhető újra, amíg a toxicitás tünetei 1-es súlyossági fokúra enyhülnek vagy a kiindulási értékre állnak vissza.

A ZYTIGA, a prednizon vagy a prednizolon napi adagjának kihagyása esetén a kezelést a következő napon, a szokásos napi adaggal kell folytatni.

Hepatotoxicitás

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés alatt alakul ki hepatotoxicitás (a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] szintje a normálérték felső határának [ULN (Upper Limit of Normal)] ötszöröse fölé emelkedik), a kezelést azonnal abba kell hagyni (lásd 4.4 pont). A májfunkciós vizsgálatok eredményeinek normalizálódását követően a kezelés folytatható csökkentett, napi egyszeri 500 mg-os adaggal (egy tablettával). Az ismételten kezelt betegek szérum-transzaminázszintjeit három hónapon át legalább kéthetente, majd ezt követően havonta ellenőrizni kell. Amennyiben hepatotoxicitás ismételten kialakul a csökkentett, napi 500 mg-os adag mellett, a kezelést abba kell hagyni.

Amennyiben a kezelés során bármikor súlyos hepatotoxicitás lép fel (a GPT vagy a GOT értéke a normálérték felső határának hússzorosa), a kezelést abba kell hagyni, és a beteg kezelése nem kezdhető újra.

Májkárosodás

Az adag módosítása nem szükséges a kezelést megelőzően enyhe, Child–Pugh A stádiumú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A közepesen súlyos fokú májkárosodás (Child–Pugh B stádium) körülbelül négyszeresére növelte az abirateron szisztémás expozícióját 1000 mg abirateron-acetát egyszeri *per os* alkalmazását követően (lásd 5.2 pont). A közepesen súlyos fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B és C stádium) betegeknél ismételt adagolással alkalmazott abirateron hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az adag módosítása előre nem határozható meg. A ZYTIGA óvatosan adható közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont). A ZYTIGA-t nem szabad adni súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adag módosítása nem szükséges vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Azonban nincs klinikai tapasztalat prosztatákban és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezeknél a betegeknél elővigyázatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A ZYTIGA-nak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A ZYTIGA szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettákat egy adagban kell bevenni naponta egyszer, éhgyomorral. A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után kell bevenni és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után. A ZYTIGA tablettákat vízzel, egészben kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- terhes vagy fogamzóképes nők (lásd 4.6 pont);
- súlyos májkárosodás [Child–Pugh C stádium (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont)];
- a ZYTIGA prednizonnal vagy prednizolonnal együttadva, Ra-223-mal kombinációban ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mineralokortikoid-túlsúly okozta hipertensio, hypokalaemia, folyadékretenció és szívelégtelenség

A ZYTIGA a CYP17-gátlás miatt megemelkedett mineralokortikoid-szintek (lásd 5.1 pont) következményeként hipertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat (lásd 4.8 pont). A kortikoszteroid egyidejű alkalmazása elnyomja az adrenokortikotrop hormon (ACTH) hatását, ami csökkenti ezen mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát. Körültekintően kell eljárni olyan betegek kezelésekor, akiknél az alapbetegséget súlyosbíthatja a vérnyomás emelkedése, a hypokalaemia (pl. szívglikozidokkal történő kezelés) vagy a folyadékretenció (pl. a szívelégtelenség, súlyos vagy instabil angina pectoris, a közelmúltban lezajlott szívinfarktus vagy kamrai ritmuszavar, illetve súlyos vesekárosodás).

A ZYTIGA fokozott körültekintéssel adható olyan betegnek, akinek kórelőzményében cardiovascularis betegség szerepel. A ZYTIGA-val végzett III. fázisú vizsgálataiból kizárták a következő állapotok valamelyikében szenvedő betegeket: nem kontrollált hipertensio, klinikailag jelentős szívbetegség, mint például bizonyított myocardialis infarctus vagy 6 hónapon belüli artériás thromboticus esemény, súlyos vagy instabil angina pectoris vagy NYHA III., ill. IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat) vagy 50% alatti ejekciós frakció. A 3011-es és 302-es vizsgálatból kizárták a gyógyszeres kezelést igénylő pitvarfibrillációban vagy más szívritmuszavarban szenvedő betegeket. A biztonságosságot nem igazolták < 50%-os balkamrai ejekciós frakció (Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF) vagy NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat) esetén (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A ZYTIGA-kezelés megkezdése előtt a szív működést vizsgálni kell (pl. echokardiográfia) olyan betegeknél, akiknél a pangásos szívelégtelenség magas kockázata áll fenn (pl. szívelégtelenség a kórelőzményben, nem kontrollált hipertensio, szíveredetű események, mint az ischaemias szívbetegség). A ZYTIGA-kezelés megkezdése előtt a szívelégtelenséget kezelni, a szív működést optimalizálni kell. A hipertenziót, hypokalaemiát és a folyadékretenciót korrigálni és beállítani kell. A kezelés alatt a vérnyomást, a szérum káliumszintjét, a folyadékretenciót (testsúly növekedése, perifériás oedema), valamint a pangásos szívelégtelenségre utaló jeleket és tüneteket a kezelés első három hónapjában kéthetente, majd ezt követően havonta monitorozni kell, valamint korrigálni kell az eltéréseket. Azoknál a betegeknél, akiknél a ZYTIGA-kezeléssel összefüggésben hypokalaemiát észleltek, QT-megnyúlást figyeltek meg. A szív működést a klinikum alapján kell vizsgálni, megfelelő ellátást kell biztosítani, és amennyiben a kardiológiai funkciók jelentősen csökkennek, meg kell fontolni ennek a kezelésnek a megszakítását (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás és májkárosodás

A kontrollós klinikai vizsgálatokban előfordult a kezelés megszakítását vagy az adag módosítását igénylő, jelentős májenzim-szint-emelkedés (lásd 4.8 pont). A szérum-transzaminázszinteket a kezelés megkezdése előtt, majd három hónapon át kéthetente, ezt követően havonta kell ellenőrizni. Amennyiben hepatotoxicitásra utaló klinikai tünetek vagy jelek fordulnak elő, a szérum-transzaminázszintek azonnali mérése szükséges. Amennyiben a GPT- vagy GOT-érték bármikor a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó mértékben megnő, a kezelést azonnal meg kell

szakítani, és a májfunkciót szigorúan ellenőrizni kell. A kezelés csökkentett adaggal csak akkor folytatható, ha a májfunkciós vizsgálatok eredményei visszatértek a beteg kiindulási értékeire (lásd 4.2 pont).

Amennyiben a betegnél bármikor súlyos hepatotoxicitás alakul ki (a GPT vagy GOT értéke a normálérték felső határának hússzorosa), a kezelést azonnal abba kell hagyni, és a beteg kezelése nem kezdhető újra.

A klinikai vizsgálatokból kizárták az aktív vagy tünetekkel járó vírusos hepatitis-fertőzésben szenvedő betegeket, ezért a ZYTIGA ezen betegcsoportban történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Közepesen súlyos fokú vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B és C stádium) betegeknél az ismételt adagolással alkalmazott abirateron-acetát klinikai biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. A ZYTIGA óvatosan adható közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek, akiknél a kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont). A ZYTIGA-t nem szabad adni súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

A forgalomba hozatalt követően ritkán akut májelégtelenséget és fulmináns hepatitist jelentettek, néhányat halálos kimenetellel (lásd 4.8 pont).

Kortikoszteroid-megvonás és a stresszhelyzetek kezelése

A prednizon vagy prednizolon megvonásakor körültekintéssel kell eljárni, és ellenőrizni kell a mellékvesekéreg-elégtelenség esetleges előfordulását. Amennyiben a ZYTIGA-kezelést a kortikoszteroid-megvonást követően is folytatják, a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a mineralokortikoid-túlsúly tüneteit (lásd a fenti információkat).

Prednizzal vagy prednizollal kezelt, szokatlan stressznek kitett betegeknél nagyobb kortikoszteroid-adagra lehet szükség a stresszhelyzetet megelőzően, az alatt és azt követően.

Csontsűrűség

A metasztatizáló előrehaladott prosztatatarákban szenvedő férfiaknál előfordulhat a csontsűrűség csökkenése. A ZYTIGA glükokortikoidokkal kombinált alkalmazása növelheti ezt a hatást.

Korábban alkalmazott ketokonazol

Alacsonyabb válaszarány várható olyan betegeknél, akiket a prosztatatarák miatt előzőleg ketokonazzal kezeltek.

Hyperglykaemia

A glükokortikoidok alkalmazása növelheti a hyperglykaemia előfordulását, ezért diabeteses betegek vércukorszintjét gyakran kell mérni.

Hypoglykaemia

Hypoglykaemia eseteit jelentették ZYTIGA és prednizon/prednizolon adása kapcsán olyan, megelőzően fennálló diabetesben szenvedő betegeknél, akik pioglitazont vagy repaglinidet kaptak (lásd 4.5 pont); ezért a diabeteses betegek vércukorszintjét monitorozni kell.

Kemoterápiával történő együttes alkalmazás

A ZYTIGA biztonságosságát és hatásosságát citotoxikus kemoterápiával történő egyidejű alkalmazáskor nem igazolták (lásd 5.1 pont).

Segédanyagokkal szembeni intolerancia

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ez a gyógyszer 27 mg (1,17 mmol) nátriumot tartalmaz adagonként (két tableta), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,35%-ának felnőtteknél.

Lehetséges kockázatok

Anaemia és szexuális diszfunkció fordulhat elő metasztatizáló prosztatatarákban szenvedő felnőtt férfiaknál, beleértve a ZYTIGA-kezelésben részesülőket is.

A vázizomzatra gyakorolt hatások

ZYTIGA-val kezelt betegeknél myopathia és rhabdomyolysis eseteit jelentették. Az esetek többsége a kezelés megkezdését követő első 6 hónapban alakult ki, és a ZYTIGA-kezelés megszakítását követően rendeződött. Elővigyázatosság ajánlott olyan betegeknél, akiket egyidejűleg ismerten myopathiával/rhabdomyolississel kapcsolatba hozott gyógyszerekkel kezelnek.

Gyógyszerkölsönhatások

Az abirateron-expozíció csökkenésének kockázata miatt a kezelés alatt kerülni kell a CYP3A4 erős induktorainak alkalmazását, ha csak nincs más kezelési lehetőség (lásd 4.5 pont).

Abirateron és prednizon/prednizolon kombinációja Ra-223-mal

Amint azt a klinikai vizsgálatokban megfigyelték, a tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató prosztatatarákos betegeknél a törések fokozott kockázata és az emelkedett mortalitási tendencia miatt az abirateron és prednizon/prednizolon kombinációs kezelés Ra-223-mal ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A ZYTIGA és prednizon/prednizolon kombináció utolsó adagja után legalább 5 napig nem javasolt megkezdeni a Ra-223-mal történő, későbbi kezelést.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az étkezés hatása az abirateronra

Étkezéssel együtt történő adagolásakor jelentősen megnő az abirateron felszívódása. Amikor étkezéssel együtt alkalmazzák, a hatásosság és biztonságosság nem igazolt, ezért ezt a gyógyszert tilos étkezéssel együtt bevenni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyógyszerkölsönhatások egyéb gyógyszerekkel

Egyéb gyógyszerek abirateron-expozícióra kifejtett hatásai

Egy farmakokinetikai interakciós klinikai vizsgálatban, amelyben az egészséges önkénteseket erős CYP3A4-induktor rifampicinnel 6 napon át, naponta 600 mg adaggal előkezelték, majd ezt követően egyszeri adagban 1000 mg abirateron-acetátot adtak, az abirateron átlagos plazma-AUC_∞-értéke 55%-kal csökkent.

Az erős CYP3A4-induktorok (pl.: fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) alkalmazása a kezelés alatt kerülendő, ha csak nincs más kezelési lehetőség.

A ketokonazol – egy erős CYP3A4 gátló – egyidejű alkalmazásának nem volt klinikailag jelentős hatása az abirateron farmakokinetikájára egy másik, egészséges önkéntesek bevonásával végzett klinikai farmakokinetikai interakciós vizsgálatban.

Egyéb gyógyszerek expozíciójára kifejtett hatás

Az abirateron gátolja a máj CYP2D6 és CYP2C8 gyógyszermetabolizáló enzimeit. Az abirateron-acetátnak (és prednizonnak) az egyszeri adagban adott CYP2D6-szubsztrát dextrometorfánra gyakorolt hatásának megállapítására elvégzett vizsgálatban a dextrometorfán szisztémás expozíciója (AUC) megközelítőleg 2,9-szeresre emelkedett. A dextrometorfán aktív metabolitjának, a dextrorfánnak az AUC₂₄-értéke megközelítőleg 33%-kal emelkedett.

Körültekintéssel kell eljárni, amikor az abirateront CYP2D6 enzimrendszeren aktiválódó vagy metabolizálódó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, különös tekintettel az alacsony terápiás indexű gyógyszerekre. A CYP2D6 enzimrendszeren metabolizálódó, alacsony terápiás indexű gyógyszerek adagjának csökkentése megfontolandó. A CYP2D6 enzimrendszeren metabolizálódó

gyógyszerek például: metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaxin, haloperidol, riszperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxikodon és tramadol (az utóbbi három gyógyszernél a CYP2D6 enzimrendszer az aktív analgetikus metabolit kialakulásához szükséges).

Egészséges önkéntesek bevonásával végzett CYP2C8 gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatában pioglitazon és egyszeri adagban adott 1000 mg abirateron-acetát együttes alkalmazásakor a pioglitazon AUC-értéke 46%-kal emelkedett, az aktív pioglitazon-metabolitok, az M-III és az M-IV AUC-értékei 10-10%-kal csökkentek. A betegeknél szorosan monitorozni kell az egyidejűleg alkalmazott, alacsony terápiás indexű CYP2C8-szubsztráttal összefüggő toxicitás tüneteit. A CYP2C8 által metabolizált gyógyszerekre példa a pioglitazon és a repaglinid (lásd 4.4 pont).

In vitro a major abirateron-szulfát és N-oxid abirateron-szulfát metabolitok hepaticus OATP1B1-transzporter-gátló hatását mutatták ki, ennek következményeként az OATP1B1 által eliminált gyógyszerek koncentrációi emelkedhetnek. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a transzporterekkel összefüggő interakciókról.

Alkalmazása a QT-távolságot ismertén megnyújtó gyógyszerekkel

Mivel az androgén-deprivációs kezelés megnyújthatja a QT-távolságot, elővigyázatosság javasolt, amikor a ZYTIGA-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QT-távolságot, vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek képesek *torsades de pointes*-t indukálni, mint például az IA osztályba (pl. kinidin, dizopiramid) vagy a III. osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek (például az amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid), a metadon, a moxifloxacin, az antipszichotikumok, stb.

Alkalmazása spironolaktonnal

A spironolakton kötődik az androgénreceptorhoz, és növelheti a prosztata-specifikus antigén (PSA) szintjét. ZYTIGA-val történő alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A ZYTIGA terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, ez a gyógyszer nem alkalmazható fogamzóképes korú nőknél.

Fogamzásgátlás: férfiak és nők

Nem ismert, hogy az abirateron vagy metabolitjai megjelennek-e a spermában. Amennyiben a beteg terhes nővel kerül szexuális kapcsolatba, kondomot kell használnia. Amennyiben a beteg fogamzóképes korú nővel kerül szexuális kapcsolatba, kondomot és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A ZYTIGA nők kezelésére nem alkalmazható és a terhes vagy fogamzóképes nők számára ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Szoptatás

A ZYTIGA nők kezelésére nem alkalmazható.

Termékenység

Az abirateron-acetát befolyásolta a hím és nőstény patkányok fertilitását, azonban ezek a hatások teljes mértékben reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ZYTIGA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ZYTIGA-val végzett összevont III. fázisú vizsgálatok mellékhatásainak egy analizésében a betegek $\geq 10\%$ -ánál megfigyelt mellékhatások a perifériás oedema, a hypokalaemia, a hypertensio, a húgyúti fertőzés és az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és/vagy az emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint voltak. További fontos mellékhatások közé tartoznak a szívbetegségek, hepatotoxicitás, törések és az allergiás alveolitis.

A ZYTIGA-kezelés a hatásmechanizmus farmakodinámiás következményeként hypertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az abirateron-acetát-kezeléssel összefüggően a placebokezeléshez képest gyakrabban figyelték meg a mineralokortikoidok várható mellékhatásait: hypokalaemia 18% vs. 8%, hypertensio 22% vs. 16% és folyadékretenció (perifériás oedema) 23% vs. 17%. Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél, szemben a placebóval kezelt betegekkel, a mellékhatásokra vonatkozó, közös terminológiai kritériumok (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*) (4.0 verzió) szerinti 3. és 4. fokozatú hypokalaemiát sorrendben a betegek 6% vs. 1%-ánál figyeltek meg, CTCAE (4.0 verzió) 3. és 4. fokozatú hypertenziót 7% vs. 5%-ánál figyeltek meg, és 3. és 4. fokozatú folyadékretenciót (perifériás oedema) 1% vs. 1%-ánál figyeltek meg. A mineralokortikoid reakciókat általában sikeresen kezelték gyógyszeresen. A kortikoszteroid egyidejű alkalmazása mérsékli ezen mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (lásd 4.4 pont).

Mellékhatások táblázatos felsorolása

Előrehaladott, metasztatizáló prosztatarákban szenvedő, korábban LHRH-analóggal vagy kasztrációval kezelt betegek klinikai vizsgálataiban a ZYTIGA-t naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták kis dózisú prednizzonnal vagy prednizolonnal (napi 5 vagy 10 mg, az indikációtól függően).

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően megfigyelt mellékhatások az alábbiakban gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően felismert mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás és gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	nagyon gyakori: húgyúti fertőzés gyakori: sepsis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem ismert: anaphylaxiás reakciók
Endokrin betegségek és tünetek	nem gyakori: mellékvese-elégtelenség
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori: hypokalaemia gyakori: hypertriglyceridaemia
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek	gyakori: szívelégtelenség*, angina pectoris, pitvarfibrilláció, tachycardia nem gyakori: egyéb arrythmiák nem ismert: myocardialis infarctus, QT-megnyúlás (lásd 4.4 és 4.5 pont)
Érbetegségek és tünetek	nagyon gyakori: hypertensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	ritka: allergiás alveolitis ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori: diarrhoea gyakori: dyspepsia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	nagyon gyakori: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint ^b ritka: fulmináns hepatitis, akut májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori: bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	nem gyakori: myopathia, rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	gyakori: haematuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	nagyon gyakori: perifériás oedema
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	gyakori: törések**

* A szívelégtelenséghez tartoznak még a következők: pangásos szívelégtelenség, balkamra-elégtelenség valamint csökkent ejekciós frakció

** A törésekhez tartozik az osteoporosis és a patológiás töréseken kívül minden más törés.

^a A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó spontán bejelentések.

^b Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és/vagy emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint, beleértve az emelkedett GPT-szintet, az emelkedett GOT-szintet és a kóros májfunkciót is.

Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknel a következő CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú mellékhatások fordultak elő: hypokalaemia 5%; húgyúti fertőzés 2%, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- és/vagy emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint 4%, hypertensio 6%, törések 2%; perifériás oedema, szívelégtelenség és pitvarfibrilláció 1-1%. A CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú hypertriglyceridaemia és angina pectoris a betegek < 1%-ánál alakult ki. A CTCAE (4. verzió) szerinti 4-es súlyossági fokú húgyúti fertőzés, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint és/vagy emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint, hypokalaemia, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és törés a betegek < 1%-ánál fordult elő.

A hormonszenzitív betegcsoportban a hypertensio és a hypokalaemia magasabb incidenciáját figyelték meg (3011-es vizsgálat). Hypertenziót a hormonszenzitív betegcsoport (3011-es vizsgálat) betegeinek 36,7%-ánál jelentettek, szemben a 301-es és 302-es vizsgálat betegeinek sorrendben 11,8%-ával és 20,2%-ával. Hypokalaemiát a hormonszenzitív betegcsoport (3011-es vizsgálat) betegeinek 20,4%-ánál figyeltek meg, szemben a 301-es és 302-es vizsgálat betegeinek sorrendben 19,2%-ával és 14,9%-ával.

A nemkívánatos események incidenciája és súlyossági foka magasabb volt azoknak a betegeknek az alsocsoportjában, akiknél a kiindulási ECOG-teljesítményszám 2 volt, valamint az időseknél (≥ 75 év).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Szív- és érrendszeri reakciók

A három III. fázisú vizsgálatból kizárták a következő betegségekben szenvedő alanyokat: nem kontrollált hypertensio, klinikailag jelentős szívbetegség, mint például bizonyított myocardialis infarctus, a megelőző 6 hónapban előfordult artériás thromboembolia, súlyos vagy instabil angina pectoris vagy NYHA III-IV. stádiumú szívelégtelenség (301-es vizsgálat) vagy NYHA II-IV. stádiumú szívelégtelenség (3011-es és 302-es vizsgálat), illetve 50% alá csökkent ejekciós frakció. A vizsgálatba bevont összes beteg (az aktív készítménnyel és a placebóval kezelt betegek egyaránt) androgén-szuppressziós kiegészítő, többségében LHRH-analóggal végzett kezelést kapott, amely cukorbetegség, myocardialis infarctus kialakulásával és hirtelen szívmegállással járhat. A III. fázisú vizsgálatokban a szív- és érrendszeri mellékhatások incidenciája abirateron-acetáttal vs. placebóval kezeltéknél a következő volt: pitvarfibrilláció: 2,6% vs. 2,0%, tachycardia: 1,9% vs. 1,0%, angina pectoris: 1,7% vs. 0,8%, szívelégtelenség: 0,7% vs. 0,2%, arrhythmia: 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoxicitás

A GPT-, GOT- és összbilirubinszint emelkedésével járó hepatotoxicitásról számoltak be az abirateron-acetát kezelést kapó betegeknel. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az abirateron-acetáttal kezelt betegek megközelítőleg 6%-ánál jelentettek 3. és 4. fokozatú hepatotoxicitást (pl. a GPT- vagy GOT-értékek a normálérték felső határának 5-szöröse felett, a bilirubin a normálérték felső

határának 1,5-szerese felett), jellemzően a kezelés megkezdését követő első 3 hónapban. A 3011-es vizsgálatban 3. vagy 4. fokozatú hepatotoxicitást figyeltek meg a ZYTIGA-val kezelt betegek 8,4%-ánál. Tíz, ZYTIGA-t kapó beteget zártak ki hepatotoxicitás miatt: kettőnek 2. fokozatú hepatotoxicitása, hatnak 3. fokozatú hepatotoxicitása és kettőnek 4. fokozatú hepatotoxicitása volt. A 3011-es vizsgálatban nem halt meg beteg hepatotoxicitás miatt. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a májfunkciós értékek emelkedése gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknek GPT- és GOT-értéke már a kiinduláskor emelkedett volt, a kiinduláskor normális értékűekhez képest. A GPT- vagy GOT-értékek a normálérték felső határánakötszöröse fölé, illetve a bilirubin értékek a normálérték felső határánakháromszorosa fölé történő emelkedésekor az abirateron-acetát-kezelést átmenetileg megszakították vagy végleg abbahagyták. Két esetben emelkedtek jelentősen a májfunkciós értékek (lásd 4.4 pont). Ennek a két betegnek, akiknek a kiindulási májfunkciója normális volt, a GPT- illetve GOT-szintjei a normálérték felső határának 15-40-szeresére, bilirubinszintjei a normálérték felső határának 2-6-szorosára emelkedtek. A kezelés felfüggesztését követően mindkét beteg májfunkciós értékei normalizálódtak, és az egyik beteg kezelését anélkül folytatták, hogy az értékek emelkedése megismétlődött volna. A 302-es vizsgálatban a 3-as vagy 4-es súlyossági fokú GPT- vagy GOT-szint emelkedést 35 (6,5%) abirateron-acetáttal kezelt betegnél figyeltek meg. A transzaminázszint-emelkedések minden esetben rendeződtek, kivéve 3 beteget (2 beteg új, többszörös májmetasztázissal és 1 beteg GOT-szint emelkedéssel 3 héttel az abirateron-acetát utolsó adagját követően). A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a kezelés megszakítását GPT-, illetve GOT-szint emelkedése vagy kóros májfunkció miatt az abirateron-acetáttal kezelteknél 1,1%, a placebóval kezelteknél 0,6% gyakorisággal jelentették, hepatotoxicitás miatti halálesetet nem jelentettek.

A klinikai vizsgálatokban a hepatotoxicitás kockázatát úgy csökkentették, hogy kizárták azokat a betegeket, akiknél hepatitis vagy a májfunkciós vizsgálatok jelentős eltérése volt jelen. A 3011-es vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási GPT- és GOT-szintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának két és félszerese, a bilirubinszintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának másfélszerese, valamint azokat is, akiknek aktív vagy tüneteket okozó vírusos hepatitise vagy krónikus májbetegsége volt, illetve akiknek májműködési zavar miatt másodlagosan kialakuló ascitese vagy véralvadási zavara volt. A 301-es vizsgálatban kizárták azokat a betegeket, akiknek kiindulási GPT- és GOT-értéke májmetasztázis nélkül a normálérték felső határának két és félszerese vagy annál magasabb, májmetasztázis jelenlétében a normálérték felső határának több mint ötszöröse volt. A 302-es vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknek májmetasztázisa volt, illetve kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási GPT- és GOT-értéke a normálérték felső határának két és félszerese vagy annál magasabb volt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél előforduló kóros májfunkciós értékeket szigorúan a kezelés megszakításával kezelték, és a kezelés folytatását csak azt követően engedélyezték, ha a májfunkciók a beteg kiindulási értékére visszaálltak (lásd 4.2 pont). Olyan betegek kezelését nem folytatták, akiknél a GPT- vagy GOT-értékek a normálérték felső határának hússzorosa fölé emelkedtek. Nem ismert, hogy ilyen betegeknél a kezelés folytatása biztonságos-e. A hepatotoxicitás mechanizmusa nem ismert.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

A ZYTIGA túlادagolásáról szerzett tapasztalatok korlátozottak humán vonatkozásban.

Nincs specifikus antidotum. Túlادagolás esetén az alkalmazást abba kell hagyni, és általános szupportív kezelést kell alkalmazni, beleértve a beteg monitorozását arrhythmia, hypokalaemia, illetve folyadékretencióra utaló jelek és tünetek tekintetében. A májműködést is vizsgálni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: endocrin terápia, egyéb hormonantagonisták és rokon anyagok, ATC kód: L02BX03

Hatásmechanizmus

Az abirateron-acetát (ZYTIGA) *in vivo* alakul át az androgén-bioszintézist gátló abirateronná. Az abirateron szelektíven gátolja a 17α -hidroxiláz/C17,20-liáz (CYP17) enzim működését. Ez az enzim a here-, a mellékvese- és a prosztatatumor-szövetekben termelődik, és az androgén-bioszintézishez szükséges. A CYP17 katalizálja a pregnenolon és progeszteron 17α -hidroxilációval és a C17,20 kötés hasításával történő átalakulását a tesztoszteron prekursoraivá, DHEA-vá és androsztendionná. A CYP17 gátlása ugyanakkor a mellékvesékben fokozza a mineralokortikoidok termelődését (lásd 4.4 pont).

Az androgén-érzékeny prosztatarák reagál az androgénszintet csökkentő kezelésre. Az androgén-megvonásos kezelések, mint pl. az LHRH-analógok vagy a kasztráció, csökkentik a herék androgén-termelését, de nem befolyásolják a mellékvesék és a tumor androgén-termelését. A ZYTIGA-val történő kezelés, LHRH-analóggal (vagy kasztrációval) együttesen alkalmazva, a szérumszintet a kimutatható szint alá csökkenti (a forgalomban lévő assay-k használatával).

Farmakodinámiás hatások

A ZYTIGA nagyobb mértékben csökkenti a tesztoszteron, illetve egyéb androgének szintjét a szérumban, mint az LHRH-analógok önmagukban, vagy a kasztráció. Ez az androgén-bioszintézishez szükséges CYP17 enzim szelektív gátlásának köszönhető. A PSA biomarkerként szolgál a prosztatarákos betegeknél. Egy olyan III. fázisú klinikai vizsgálatban, ahol előzetes taxán-kezelésre rezisztens betegek vettek részt, az abirateron-acetáttal kezelt betegek 38%-ának, míg a placebóval kezelt betegek 10%-ának csökkent legalább 50%-kal a kiindulási PSA-szintje.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hatásosságot három randomizált, placebokontrollos, multicentrikus III. fázisú klinikai vizsgálatban (301-es, 302-es és 301-es vizsgálat) igazolták, mHSPC-ben és mCRPC-ben szenvedő betegeknél. A 301-es vizsgálatba olyan, újonnan (a randomizációtól számított 3 hónapon belül) diagnosztizált, mHSPC-ben szenvedő betegeket vontak be, akik magas kockázatú prognosztikai faktorokkal rendelkeztek. A magas kockázatú prognózist úgy definiálták, hogy az alábbi 3 kockázati tényező közül legalább 2 jelen volt a betegnél: (1) ≥ 8 -as Gleason-pontszám (2); 3 vagy több lézió jelenléte a csontok képalkotó vizsgálatán; (3) mérhető visceralis (a nyirokcsomó-betegséget kivéve) metasztázis jelenléte. Az aktív karon a ZYTIGA-t 1000 mg-os napi adagban, napi egyszeri 5 mg, kis dózisú prednizzonnal kombinálva adták, a standard androgén-deprivációs kezelés (ADT) (LHRH-agonista vagy orchiectomia) kiegészítéseként. A kontroll-karon lévő betegek ADT kezelést és placebót kaptak a ZYTIGA és a prednizon helyett is. A 302-es vizsgálatba korábban docetaxel-kezelésben nem részesült betegeket vontak be, míg a 301-es vizsgálatba bevont betegek korábban docetaxel-kezelésben részesültek. A betegeket LHRH-analóggal kezelték vagy előzetesen kasztrálták. Az aktív kezelési karon a ZYTIGA-t naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták, kis dózisú, naponta kétszer 5 mg prednizzonnal vagy prednizolonnal kombinációban. A kontrollcsoportban lévő betegek placebót és kis dózisú, naponta kétszer 5 mg prednizont vagy prednizolont kaptak.

A szérumszintben észlelt változások önmagukban nem mindig jelzik egyértelműen a klinikai előnyöket. Emiatt minden vizsgálatban azt javasolták, hogy a betegek mindaddig folytassák a vizsgálati kezelést, amíg a vizsgálatokban az alábbiakban meghatározott, a kezelés megszakítására vonatkozó feltételek nem teljesültek.

A spironolakton alkalmazása egyik vizsgálatban sem volt megengedett, mivel a spironolakton kötődik az androgénreceptorhoz, és megnövelheti a PSA-szintet.

3011-es vizsgálat (újjonnan diagnosztizált, magas kockázatú mHSPC-ben szenvedő betegek)

A 3011-es vizsgálatban (n = 1199) a bevont betegek medián életkora 67 év volt. A ZYTIGA-val kezelt betegek száma rasszok szerinti csoportosításban a következő volt: 832 (69,4%) fehér bőrű, 246 (20,5%) ázsiai, 25 (2,1%) fekete bőrű vagy afro-amerikai, 80 (6,7%) egyéb, 13 (1,1%) nem ismert/nem jelentett és 3 (0,3%) amerikai indián vagy alaszakai bennszülött. A betegek 97%-ánál az ECOG-teljesítménystatusz 0 vagy 1 volt. Az ismert agyi áttétekben szenvedő, a nem beállított hipertenziós, a jelentős szívbetegségben vagy NYHA II-IV-es stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. Azokat a betegeket, akiket a metasztatizáló prosztatarák miatt korábban gyógyszerrel, irradációval vagy műtéttel kezeltek, kizárták a vizsgálatból, kivéve a metasztatizáló betegség okozta tünetek miatt végzett, legfeljebb 3 hónapig tartó androgén-deprivációs kezelést vagy az 1 ciklus palliatív sugárkezelést vagy műtétet. A ko-primer hatásossági végpontok a teljes túlélés (*overall survival*, OS) és a radiológiai progressziómentes túlélés (*radiographic progression-free survival* – rPFS) voltak. A Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) fájdalmat értékelő kérdőívvel mért medián kiindulási fájdalompontszám egyaránt 2,0 volt a kezelést kapó és a placebo csoportban is. Az összetett elsődleges végpont mértéke mellett a kedvező hatást a csontrendszerrel összefüggő eseményig eltelt idővel, a prosztatarák rákövetkező kezeléséig eltelt idővel, a kemoterápia elkezdéséig eltelt idővel, a fájdalom progressziójáig eltelt idővel, valamint a PSA progressziójáig eltelt idővel is értékelték. A kezelést a betegség progressziójáig, a beleegyezés visszavonásáig, az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig vagy a halál bekövetkezéséig folytatták.

A radiológiai progressziómentes túlélést a randomizációtól a radiológiai progresszió megjelenéséig vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt időként definiálták. A radiológiai progresszióba tartozott a csontok képalkotó vizsgálatán látott progresszió (a módosított PCWG2 – *Prostate Cancer Working Group 2* – szerint) vagy a lágyszöveti CT-vel vagy MR-rel kimutatott progressziója (a RECIST 1.1 szerint).

A radiológiai progressziómentes túlélésben a terápiás csoportok között mutatkozó szignifikáns különbséget figyeltek meg (lásd 2. táblázat és 1. ábra).

2. táblázat: Radiológiai progressziómentes túlélés – Rétegzett analízis, beválasztás szerinti betegcsoport (PCR3011-vizsgálat)

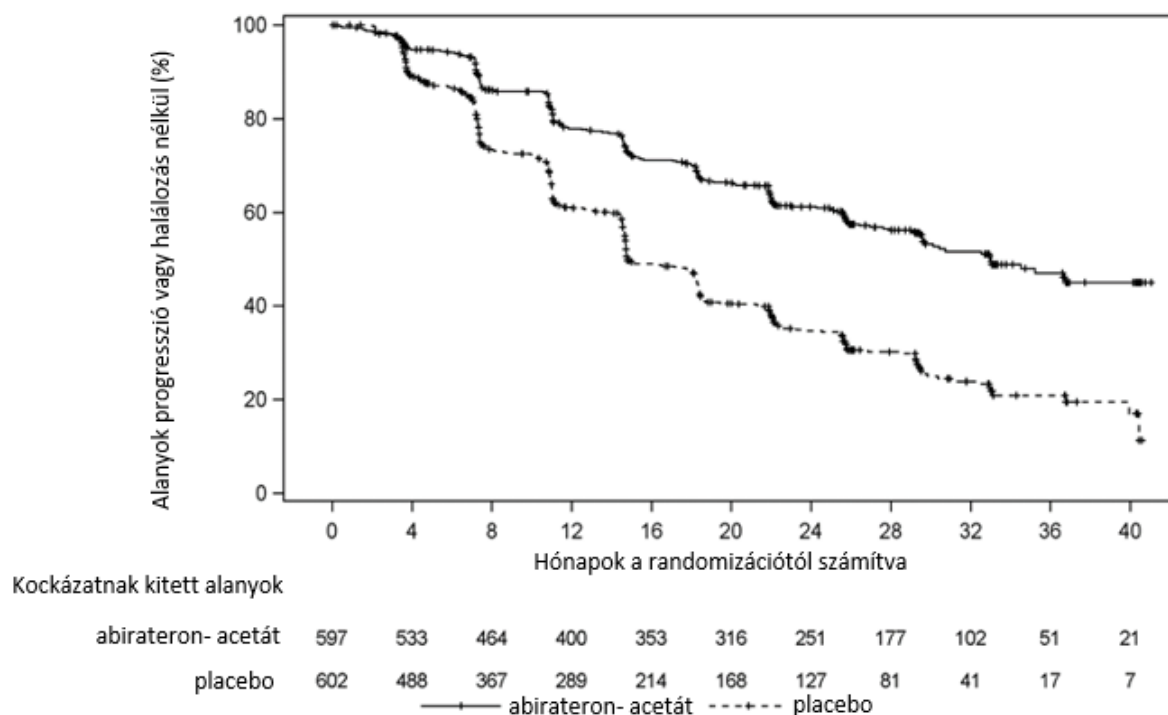
	AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzorált	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Az eseményig eltelt idő (hónap)		
Medián (95%-os CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Tartomány	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Megjegyzés: + = cenzorált megfigyelés, NE = nem becsülhető. A radiológiai progressziót és a halálozást tekintetbe vették az rPFS esemény definíciójakor. AA-P = alanyok, akik abirateron-acetátot és prednizont kaptak.

^a a p-érték egy ECOG-teljesítménystatusz pontszám (0/1 vagy 2) és egy visceralis lézió (hiányzik vagy jelen van) szerint rétegzett log-rank-próbából származik.

^b A relatív hazard egy rétegzett arányos hazard modellből származik. 1 alatti relatív hazard az AA-P-nek kedvez.

1. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja, beválasztás szerinti betegcsoport (PCR3011-vizsgálat)



A teljes túlélés AA-P-nek plusz ADT-nek kedvező, statisztikailag szignifikáns javulását észlelték, a halálozási kockázat 34%-os csökkenése mellett, a placebo plusz ADT-hez viszonyítva (relatív hazárd = 0,66; 95%-os CI: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$), (lásd 3. táblázat és 2. ábra).

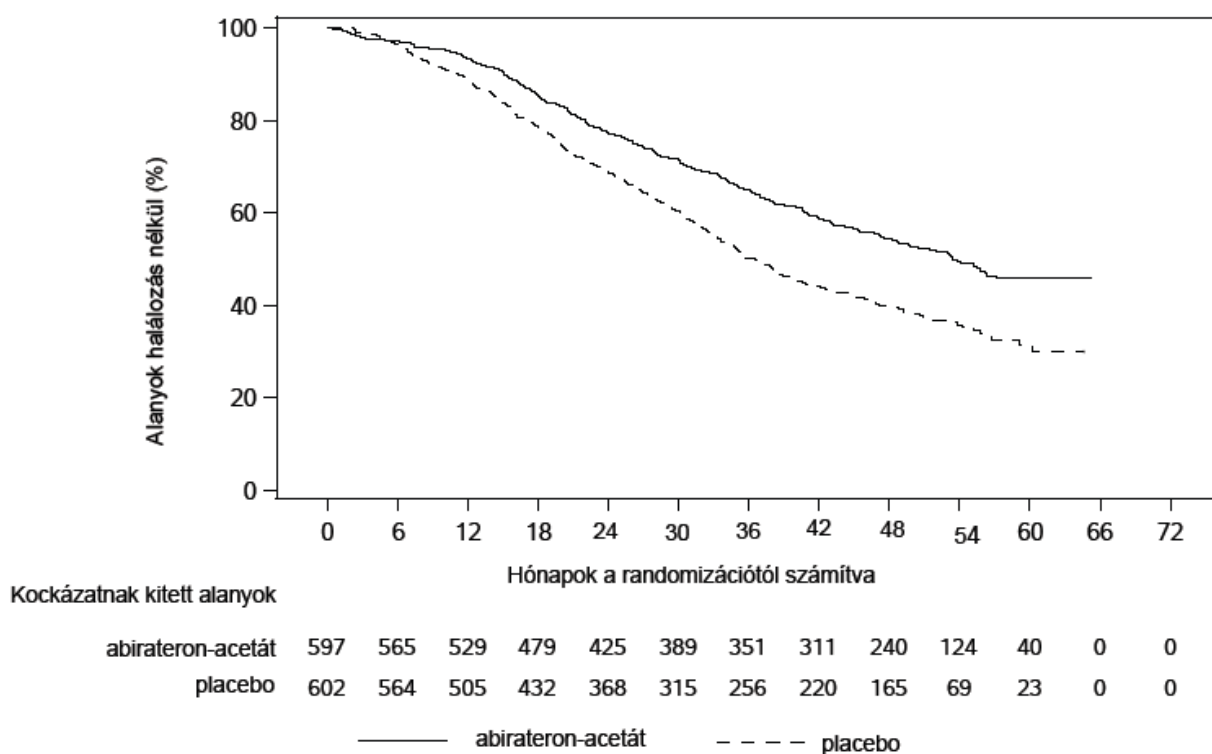
3. táblázat: A PCR3011-vizsgálatban ZYTIGA-val vagy placebóval kezelt betegek teljes túlélése (beválasztás szerinti analízis)

Teljes túlélés	ZYTIGA prednizzonnal (n = 597)	placebók (n = 602)
Halálozás (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,5, 40,0)
Relatív hazárd (95%-os CI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = nem becsülhető.

¹ A relatív hazárd egy rétegzett arányos hazárd modellből származik. Az 1 alatti relatív hazárd a ZYTIGA prednizzonnal előnyét mutatja.

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle pontdiagramja, beválasztás szerinti betegcsoport a PCR3011-vizsgálat analizisében



Az alsocsoport-analízisek következtében a ZYTIGA-kezelésnek kedveznek. Az AA-P kezelés hatása az rPFS-re és az OS-re az előre meghatározott alcsoportokban kedvező volt, és összhangban volt a teljes vizsgálati betegcsoporttal, kivéve a 2-es ECOG-pontszámú alcsoportot, ahol nem észleltek a kedvező hatás irányába mutató tendenciát, ugyanakkor a kis mintaméret ($n = 40$) korlátozza bármilyen jelentőségteljes következtetés levonását.

A teljes túlélésben és az rPFS-ben észlelt javulások mellett a ZYTIGA placebokezeléshez viszonyított kedvező hatását minden, előre meghatározott másodlagos végpont esetén igazolták.

302-es vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesült betegek)

Ebbe a vizsgálatba olyan, ezt megelőzően kemoterápiában nem részesült betegeket vontak be, akik tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és a klinikum alapján a kemoterápia még nem volt javallott. A Rövid Fájdalomértékelő Skála rövid változata (Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF) szerint, az elmúlt 24 órában észlelt legerősebb fájdalom alapján 0-1 pontra értékelt betegeket tünetmentesnek vélelmezték, a 2-3 pontra értékelt betegeket pedig enyhe tüneteket mutatóknak.

A 302-es vizsgálatba bevont betegek ($n = 1088$) medián életkora a ZYTIGA-val és prednizonnal vagy prednizolonnal kezelteknél 71 év, illetve a placebóval és prednizonnal vagy prednizolonnal kezelteknél 70 év volt. A ZYTIGA-val kezelt betegek rassz szerinti megoszlása az alábbi volt: fehér bőrű: 520 (95,4%), fekete bőrű: 15 (2,8%), ázsiai: 4 (0,7%) és egyéb: 6 (1,1%). Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusza mindkét karon a betegek 76%-ának volt 0 pontos és 24%-ának volt 1 pontos. A betegek 50%-ának volt kizárólag csontmetasztázisa, a betegek további 31%-ának volt csont- és lágyrész- vagy nyirokcsomó-metasztázisa, és a betegek 19%-ának volt kizárólag lágyrész- vagy nyirokcsomó-metasztázisa. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek visceralis metasztázisa volt. A ko-primer hatásossági végpontok a teljes túlélés (*overall survival*, OS) és radiológiai progressziómentes túlélés (*radiographic progression-free survival*, rPFS) voltak. A ko-primer végpontok mérésén túl, a kezelési előnyököt a daganatos fájdalom miatt szükségessé váló opiátalkalmazástig eltelt idővel, a kemoterápia megkezdéséig eltelt idővel, az ECOG szerinti teljesítménystátusz ≥ 1 pontos romlásáig és a Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) feltétele szerinti PSA-szint emelkedéséig eltelt idővel mérték. A vizsgálat szerinti kezelést a

egyértelmű klinikai progresszió esetén hagyták abba. A kezelést a kezelőorvos döntése alapján akkor is abbahagyhatták, ha radiológiai progressziót igazoltak.

A radiológiai progressziómentes túlélést (rPFS) meghatározott időközönként végzett képalkotó vizsgálatok alapján értékelték a PCWG2 feltételrendszere szerint (a csontelváltozások szempontjából) és a módosított Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) kritériumrendszere szerint (a lágyrészelváltozások szempontjából). Az rPFS elemzéséhez a radiológiai progresszió központosított értékelését alkalmazták.

Az rPFS tervezett értékelésekor 401 esemény következett be. A ZYTIGA-val kezelt betegek közül 150 (28%) esetben, míg a placebóval kezelt betegek közül 251 (46%) esetben igazoltak radiológiai progressziót vagy halt meg a beteg. Az rPFS jelentős különbségét találták a kezelési csoportok között (lásd 4. táblázat és 3. ábra).

4. táblázat: 302-es vizsgálat: A radiológiai progresszió nélküli túlélés ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél

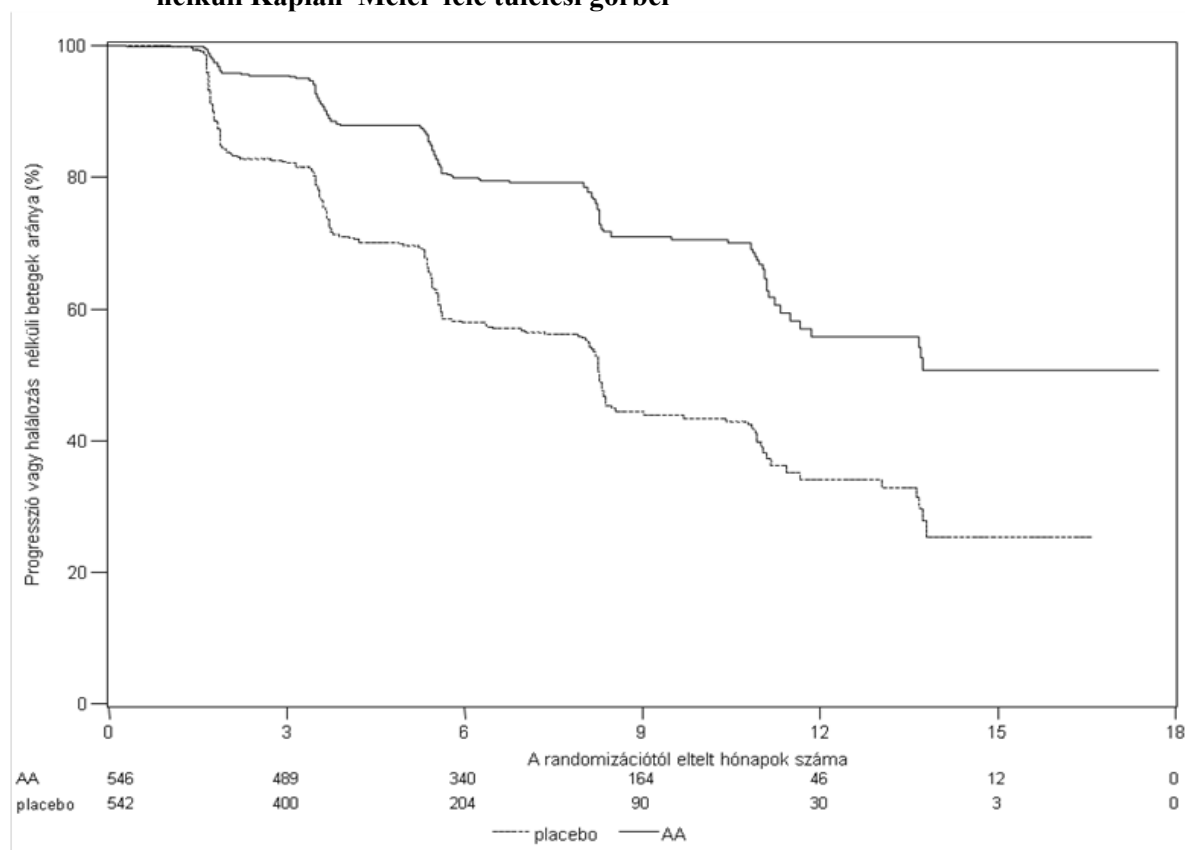
	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Radiológiai progresszió nélküli túlélés (radiographic progression-free survival [rPFS])		
Progresszió vagy halál	150 (28%)	251 (46%)
Medián rPFS (hónapok)	nem elért	8,3
(95%-os CI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-érték*	< 0,0001	
Relatív házárd**	0,425 (0,347; 0,522)	
(95%-os CI)		

NE: Nem becsült.

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítménystátusz pontszám (0 vagy 1) szerint rétegezett lograng-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív házárd a ZYTIGA előnyét jelenti.

3. ábra A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek radiológiai progresszió nélküli Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi



AA = ZYTIGA

A résztvevők teljes túlélésre (OS) vonatkozó adatait folyamatosan gyűjtötték a második időközi értékelést követően is. Az rPFS vizsgálatok által végzett radiológiai áttekintését, mint követő érzékenységi elemzést mutatja az 5. táblázat és a 4. ábra.

Hatszázhet (607) beteg progrediált radiológiailag vagy halt meg: 271 (50%) az abirateron-acetát-csoportban és 366 (62%) a placebo-csoportban. Az abirateron-acetát-kezelés a radiológiai progresszió vagy a halálozás kockázatát 47%-kal csökkentette a placebohoz képest (relatív hazard = 0,530; 95%-os CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Az rPFS mediánja 16,5 hónap volt az abirateron-acetát-csoportban és 8,3 hónap a placebo-csoportban.

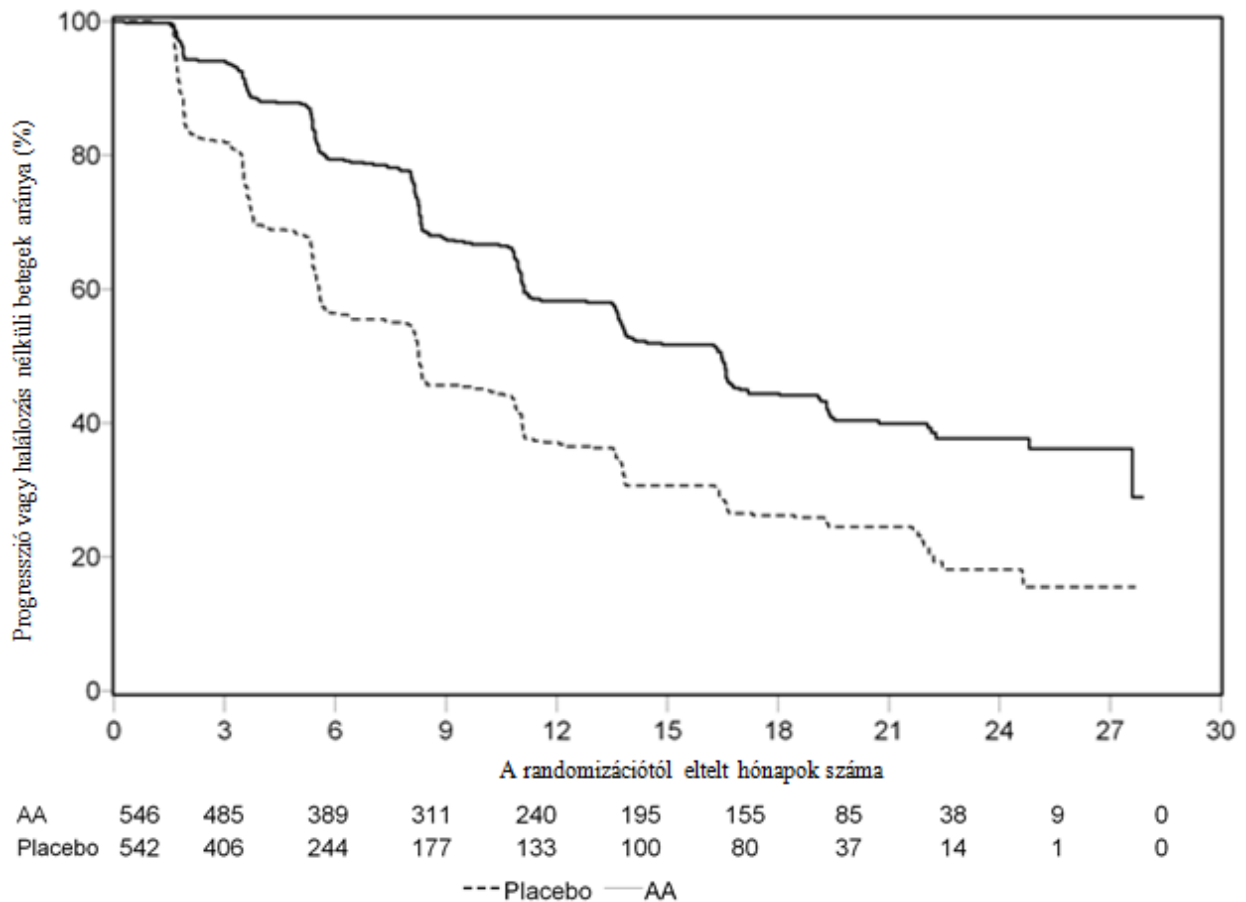
5. táblázat: 302-es vizsgálat: A radiológiai progresszió nélküli túlélés ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél (az OS második időközi értékelésekor – vizsgálati áttekintés)

	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Radiológiai progresszió nélküli túlélés (radiographic Progression-free Survival [rPFS])		
Progresszió vagy halál	271 (50%)	336 (62%)
Medián rPFS (hónapok)	16,5	8,3
(95%-os CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-érték*	$< 0,0001$	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítményszám (0 vagy 1) szerint rétegzett lograng-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív hazard a ZYTIGA előnyét jelenti.

4. ábra A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek radiológiai progresszió nélküli Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi (az OS második időközi értékelésekor – vizsgálói áttekintés)



AA = ZYTIGA

Az OS szempontjából tervezett időközi értékelést (interim analysis; IA) 333 haláleset bekövetkezése után végezték. A vizsgálatot az észlelt klinikai előnyök mértéke alapján nyílt elrendezésűvé tették és a placebokezelést kapó betegek részére felajánlották a ZYTIGA-kezelést. A teljes túlélés hosszabb volt a ZYTIGA-val kezeltknél, mint a placebóval kezeltknél, 25%-kal csökkent a halálozás kockázata (relatív hazard = 0,752; 95%-os CI: [0,606; 0,934], $p = 0,0097$), azonban az OS értéke nem ért be és az időközi eredmények nem érték el a leállítás előre meghatározott statisztikai szignifikancia szintjét (lásd 6. táblázat). A túlélés követése folytatódott ezen időközi értékelés után.

Az OS tervezett végső értékelését 741 haláleset bekövetkezése után végezték (követés medián értéke: 49 hónap). A ZYTIGA-kezelést kapó betegek hatvanöt százaléka halt meg (546 beteg közül 354), míg a placebót kapó betegek 71%-a (542 beteg közül 387). A ZYTIGA-kezelést kapó csoport javára statisztikailag szignifikáns OS-előnyt mutattak ki a halálozási kockázat 19,4%-os csökkenésével (relatív hazard = 0,806; 95%-os CI: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) és a medián OS 4,4 hónapos javulásával (ZYTIGA 34,7 hónap, placebo 30,3 hónap) (lásd 6. táblázat és 5. ábra). Ezt a javulást annak ellenére kimutatták, hogy a placebo csoport 44%-a későbbi kezelésként ZYTIGA-t kapott.

6. táblázat: 302-es vizsgálat: A teljes túlélés ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél

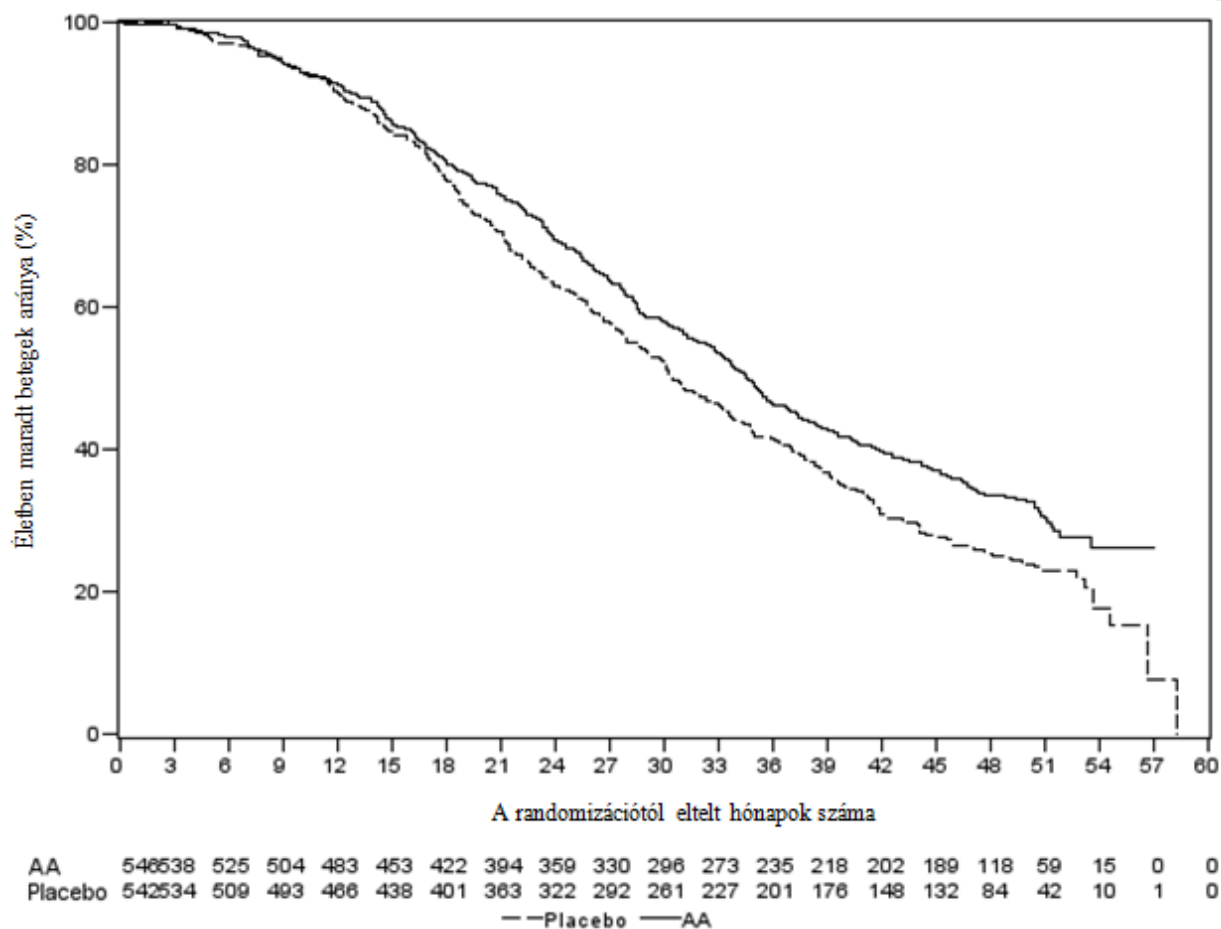
	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Túlélés időközi értékelése		
Halál (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	nem elért (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-érték*	0,0097	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Túlélés végső értékelése		
Halál	354 (65%)	387 (71%)
Medián túlélés hónapokban (95%-os CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-érték*	0,0033	
Relatív hazard** (95% os CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE: Nem becsült.

* A p-értéket az ECOG kiindulási teljesítménystatusz pontszám (0 vagy 1) szerint rétegezett lograng-próba alapján határozták meg.

** Az 1 alatti relatív hazard a ZYTIGA előnyét jelenti.

5. ábra: A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi, végső értékelés



AA = ZYTIGA

A teljes túlélésben és az rPFS-ben megfigyelt javuláson túl, minden további mért másodlagos végpontban előnyt mutatott a ZYTIGA a placebóhoz képest a következők szerint:

PSA-progresszióig eltelt idő a PCWG2 feltétel rendszer szerint: a PSA progresszióig eltelt idő 11,1 hónap volt a ZYTIGA-kezelésben részesülőknél és 5,6 hónap a placebóval kezeltéknél (relatív hazard = 0,488; 95%-os CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). A ZYTIGA-kezeléssel megközelítőleg megduplázódott a PSA-progresszióig eltelt idő (relatív hazard = 0,488). Az igazolt PSA-választ mutató betegek aránya magasabb volt a ZYTIGA-csoportban, mint a placebocsoportban (62% vs. 24%; $p < 0,0001$). Olyan betegeknél, akiknél a lágyszövetbetegség mérhető volt, a teljes és részleges tumorválaszt mutatók száma jelentősen emelkedett ZYTIGA-kezeléssel.

A daganatos fájdalom miatt szükséges opiátalkalmazásig eltelt idő: a prosztaták okozta fájdalom miatt szükséges opiátalkalmazásig eltelt idő medián értéke 33,4 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, míg a placebóval kezeltéknél 23,4 hónap volt (relatív hazard = 0,721; 95%-os CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$) a végső értékeléskor.

A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő: A citotoxikus kemoterápia megkezdéséig eltelt idő mediánja 25,2 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, és 16,8 hónap volt a placebóval kezeltéknél (relatív hazard = 0,580; 95%-os CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Az ECOG szerinti teljesítményszűrés ≥ 1 ponttal törénő romlásáig eltelt idő: Az ECOG szerinti teljesítményszűrés ≥ 1 ponttal törénő romlásáig eltelt idő mediánja 12,3 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, és 10,9 hónap volt a placebóval kezeltéknél (relatív hazard = 0,821; 95%-os CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

A ZYTIGA-kezelés javára a vizsgálat következő végpontjaiban volt statisztikailag szignifikáns a különbség:

Objektív terápiás válasz: Az objektív terápiás választ a mérhető betegségben szenvedő betegek közül a teljes vagy részleges választ elérők arányaként határozták meg, a RECIST kritériumok szerint (kiinduláskor a nyirokcsomóméretnek ≥ 2 cm kellett lenni célkárosodásként). A kiinduláskor a mérhető betegségben szenvedő betegek közül az objektív terápiás választ adók aránya 36% volt a ZYTIGA-csoportban és 16% a placebocsoportban ($p < 0,0001$).

Fájdalom: A ZYTIGA-kezelés az átlagos fájdalomintenzitás progresszióját jelentősen, 18%-kal ($p = 0,0490$) csökkentette a placebóhoz képest. A progresszióig eltelt idő mediánja 26,7 hónap volt a ZYTIGA-csoportban és, 18,4 hónap a placebocsoportban.

A FACT-P (összpontszám) romlásáig eltelt idő: A ZYTIGA-kezelés 22%-kal ($p = 0,0028$) csökkentette a FACT-P (összpontszám) romlás kockázatát a placebóhoz képest. A FACT-P (összpontszám) romlásáig eltelt idő mediánja 12,7 hónap volt a ZYTIGA-csoportban, és 8,3 hónap a placebocsoportban.

301-es vizsgálat (olyan betegek, akik korábban kemoterápiás kezelésben részesültek)

A 301-es vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik ezt megelőzően docetaxel-kezelésben részesültek. Nem volt elvárás a betegség progressziója a docetaxel-kezelés mellett, mert a kezelés megszakítását a kemoterápia kiváltotta toxicitás is okozhatta volna. A betegek a vizsgálat szerinti kezelést folytatták a PSA progressziójáig (a kiindulási értéktől/nadírtól számított igazolt 25%-os emelkedés), valamint a protokollban meghatározott radiológiai progresszióig és a tünetek súlyosbodásáig vagy klinikai progresszióig. Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a prosztatát korábban ketokonazollal kezelték. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt.

A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 69 év (tartomány: 39–95) volt. A ZYTIGA-val kezelt betegek rassz szerinti megoszlása az alábbi: fehér bőrű: 737 (93,2%), fekete bőrű: 28 (3,5%), ázsiai: 11 (1,4%) és egyéb: 14 (1,8%) volt. A vizsgálatba bevont betegek 11%-ának 2 pont volt az ECOG-teljesítményszűrés pontszáma; 70%-nál igazolták radiológiai vizsgálattal a betegség PSA-

emelkedéssel járó vagy anélküli progresszióját; 70% részesült előzetesen egy, 30% pedig két kemoterápiás kezelésben. A ZYTIGA-val kezelt betegek 11%-ának volt májattéte.

Az 552 haláleset bekövetkezése után elvégzett tervezett értékelés során azt figyelték meg, hogy a ZYTIGA-val kezelt betegek 42%-a halt meg (333 a 797-ből) szemben a placebóval kezelttel, ahol 55% volt a halálozások aránya (219 a 398-ból). A ZYTIGA-val kezelt betegeknél a medián teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Teljes túlélés a ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél

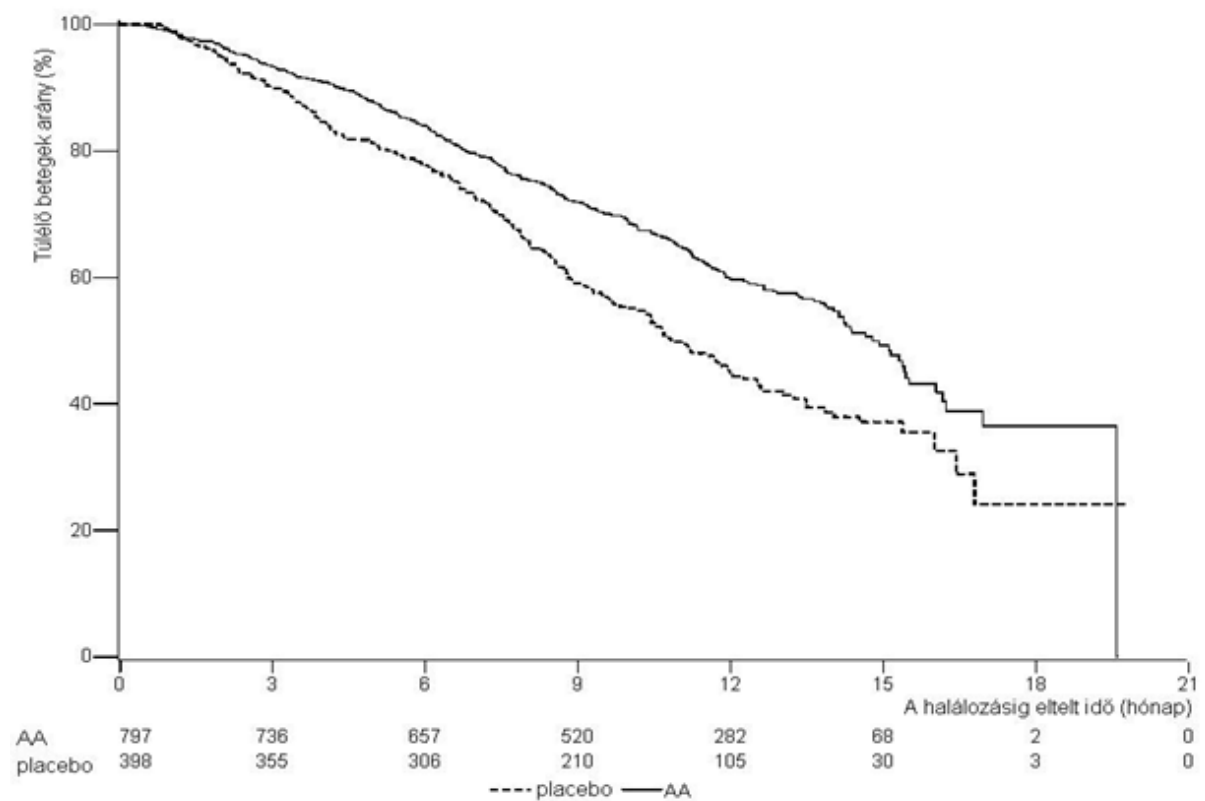
	ZYTIGA (n = 797)	Placebo (n = 398)
Elsődleges túlélés elemzés		
Halálozás (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizált túlélési elemzés		
Halálozás (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a A p-értéket az ECOG-teljesítményszám pontszám (0-1 vs. 2), a fájdalompontszám (van vagy nincs), a korábbi kemoterápiás kezelések száma (1 vs. 2), és a betegségprogresszió típusa (csak PSA v. radiológiai) szerint rétegezett lograng-próba alapján határozták meg.

^b A relatív hazard egy rétegezett arányos hazard modell alapján került meghatározásra. Az 1 alatti relatív hazard a ZYTIGA előnyét jelenti.

A kezelés megkezdése után néhány hónappal az összes értékelési időpontban magasabb volt a túlélők aránya a ZYTIGA-val kezelték körében, mint a placebóval kezeltéknél (lásd 6. ábra).

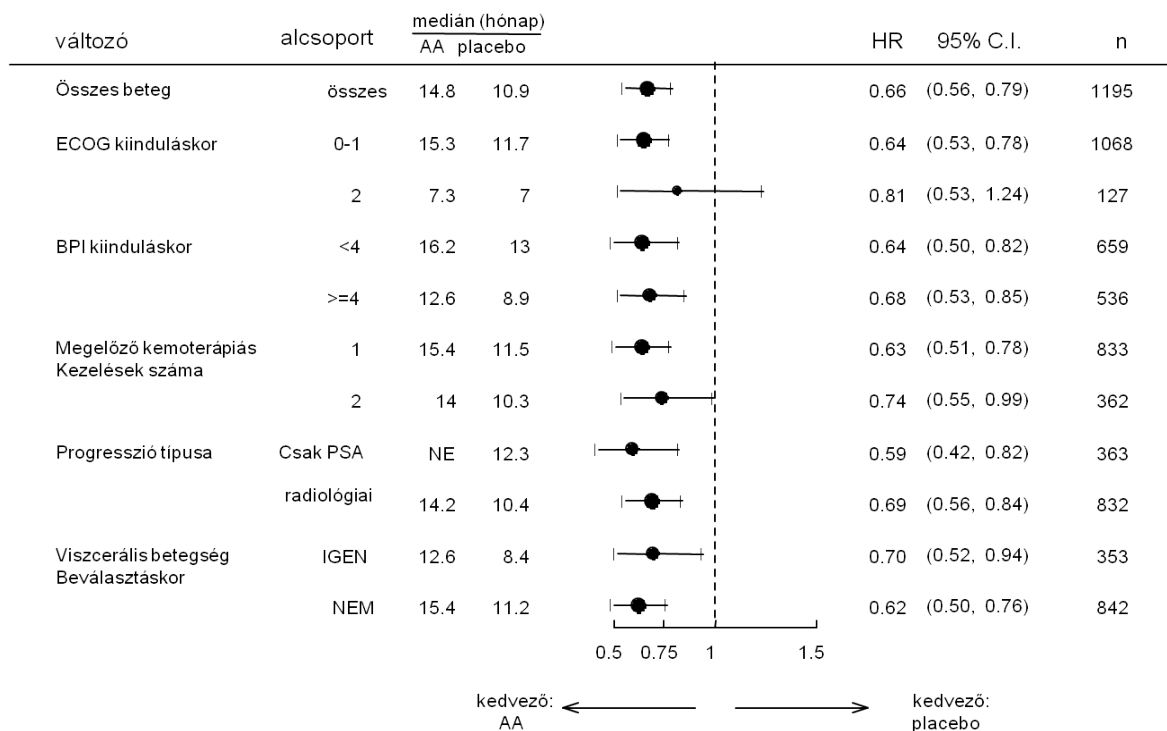
6. ábra: A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek Kaplan–Meier-féle túlélési görbéi



AA = ZYTIGA

A túlélési alcsoport elemzés következtében a ZYTIGA-val kezelt betegek túlélési előnyét igazolta (lásd 7. ábra)

7. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként: relatív hazárd és 95%-os konfidenciaintervallum



AA = ZYTIGA; BPI = rövid fájdalomértékelő skála; C.I. = konfidenciaintervallum; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = relatív hazárd; NE = nem értékelhető

A teljes túlélésben észlelhető javuláson túlmenően, az összes másodlagos vizsgálati végpont tekintetében is kedvezőbb eredmények születtek a ZYTIGA-val kezeltéknél, és ezek többszöri vizsgálatra történt korrekció után is statisztikailag szignifikánsak voltak a következő esetekben.

A ZYTIGA-kezelést kapó betegeknél szignifikánsan nagyobb volt az össz-PSA-válaszarány (amit a kiindulási értékhez viszonyított $\geq 50\%$ -os csökkenéssel definiáltak), a placebokezelésben részesülőkhöz képest, 38% vs. 10% $p < 0,0001$.

A PSA-progresszióig eltelt idő átlagosan $10,2$ hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél és $6,6$ hónap a placebóval kezeltéknél (relatív hazárd = $0,580$; 95% -os CI: $[0,462; 0,728]$, $p < 0,0001$).

A radiológiai progressziómentes túlélés medián értéke $5,6$ hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél és $3,6$ hónap a placebóval kezelt betegeknél (relatív hazárd = $0,673$; 95% -os CI: $[0,585; 0,776]$, $p < 0,0001$).

Fájdalom

A ZYTIGA-val kezeltéknél a placebo-csoportéhoz képest statisztikailag szignifikánsan magasabb volt azon betegek aránya, akiknek fájdalma enyhült (44% vs. 27% , $p = 0,0002$). A fájdalom enyhülését úgy definiálták, hogy az a beteg tekinthető reagálóknak, akinél a BPI-SF legrosszabb fájdalomintenzitáspontszám az utolsó 24 órában legalább 30% -kal csökken fájdalomcsillapító használatának növelése nélkül, négy hét kihagyással elvégzett két, egymást követő vizsgálat során. A fájdalom csökkenése szempontjából csak azoknak a betegeknél az adatait elemezték, akiknek a kiindulási fájdalompontszáma ≥ 4 volt, és rendelkezésre állt legalább egy, a vizsgálat megkezdése után meghatározott fájdalompontszám ($N = 512$).

A ZYTIGA-val kezelt betegeknél a placebo-csoportéhoz képest kisebb arányú volt a fájdalom progressziója 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) és 18 (35% vs. 46%) hónap után. A fájdalomprogresszió meghatározása: a BPI-SF szerinti legrosszabb fájdalompontszám kiindulási értéktől számított $\geq 30\%$ -os emelkedése az előző 24 órában, a fájdalomcsillapító-használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt csökkenése nélkül, vagy a fájdalomcsillapító

használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt $\geq 30\%$ -os emelkedése. A fájdalom progressziójáig eltelt idő 25. percentilise a ZYTIGA-val kezelt csoportjában 7,4 hónap, míg a placebokezelést kapó betegeknél 4,7 hónap volt.

Csontrendszeri események

A ZYTIGA-val kezelt betegek csoportjában a placebocsoportéhoz képest alacsonyabb volt a csontrendszeri események száma, 6 (18% vs. 28%), 12 (30% vs. 40%) és 18 (35% vs. 40%) hónap után. Az első csontrendszeri eseményig eltelt idő 25. percentilise a ZYTIGA-val kezelt csoportjában a kontrollcsoportéhoz képest kétszerese volt (9,9 hónap vs. 4,9 hónap). A csontrendszeri esemény meghatározása: patológiás törés, gerincvelő-kompresszió, palliatív csontbesugárzás vagy csontsebészeti beavatkozás.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a ZYTIGA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől előrehaladott prosztatarák indikációjában. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az abirateron-acetát adagolását követően vizsgálták az abirateron farmakokinetikáját egészséges alanyoknál, metasztatikus prosztatarákos betegeknél és máj- vagy vesekárosodásban szenvedő, daganatos betegségben nem szenvedő alanyoknál. Az abirateron-acetát *in vivo* gyorsan átalakult az androgén-bioszintézist gátló abirateronná (lásd 5.1 pont).

Felszívódás

Éhomi állapotban, szájon át alkalmazott abirateron-acetát megközelítőleg 2 óra alatt éri el a maximális plazmakoncentrációt.

Az abirateron-acetát étkezés közben történő alkalmazása az éhomi bevételhez képest az abirateron átlagos szisztémás expozíciójának akár tízszeres (AUC) és akár 17-szeres (C_{max}) emelkedését eredményezi, az étel zsírtartalmától függően. Az étkezések tartalmának és összetételének variabilitása miatt a ZYTIGA étkezés közbeni bevétele esetén nagy mértékben változó vérszint várható. Emiatt a ZYTIGA-t tilos étellel együtt bevenni. A ZYTIGA tablettákat egy adagban kell bevenni naponta egyszer, éhgyomorral. A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után kell bevenni és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után. A tablettákat vízzel, egészben kell lenyelni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A ^{14}C -abirateron 99,8%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A látszólagos eloszlási térfogat kb. 5,630 l, ami arra utal, hogy az abirateron jelentősen eloszlik a perifériás szövetekben.

Biotranszformáció

A ^{14}C -abirateron-acetát-kapszula *per os* alkalmazását követően az abirateron-acetát abirateronná hidrolizálódik, ami aztán elsősorban a májban szulfatálással, hidroxilációval és oxidációval tovább metabolizálódik. A keringésben lévő radioaktivitás nagyobb része (kb. 92%-a) az abirateron metabolitjaiból mutatható ki. A 15 kimutatható metabolitból, 2 a fő metabolit, az abirateron-szulfát és az abirateron-szulfát-N-oxid, ezek a teljes radioaktivitásnak mintegy 43-43%-át adják.

Elimináció

Egészséges alanyok adatai alapján az abirateron átlagos plazmafelezési ideje kb. 15 óra. Az 1000 mg ^{14}C -abirateron-acetát *per os* alkalmazása után a radioaktivitás 88%-a a székletből, kb. 5%-a pedig a vizeletből volt kimutatható. A székletben jelenlévő fő komponensek a változatlan abirateron-acetát és abirateron voltak (sorrendben a beadott dózishoz képest kb. 55%-a és 22%-a).

Májkárosodás

Az abirateron-acetát farmakokinetikáját meglévő enyhe és közepes fokú májkárosodásban (Child–Pugh A és B stádium) szenvedő betegeknél és egészséges kontroll személyeknél vizsgálták. Egyszeri,

szájon át adott 1000 mg abirateron alkalmazásakor a szisztémás abirateron-expozíció 11% és 260%-kal emelkedett a meglévő enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az átlagos plazmafelezési idő kb. 18 órára emelkedett a meglévő enyhe és kb. 19 órára emelkedett a meglévő közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Az abirateron farmakokinetikáját egy további vizsgálatba bevont, meglévő súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő (n = 8), valamint 8 normál májfunkciójú, egészséges kontroll alanyon vizsgálták. Súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál az abirateron-AUC megközelítőleg 600%-kal, a szabad gyógyszer frakciója 80%-kal emelkedett a normál májfunkciójú alanyokhoz képest.

A meglévő enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Az abirateron-acetát óvatosan adható közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek, akiknél a kezelés előnyei egyértelműen meghaladják a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az abirateron-acetátot nem szabad adni súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés alatt alakul ki a májkárosodás, a kezelés felfüggesztése vagy a dózis módosítása válhat szükségessé (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az abirateron-acetát farmakokinetikáját tartós művesekezelést kapó, végstádiumú vesebetegségben szenvedők és normális veseműködésű, megfeleltetett kontroll alanyok részvételével hasonlították össze. Egyszeri, szájon át adott 1000 mg abirateron alkalmazását követően a szisztémás abirateron-expozíció nem volt magasabb a dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazás (beleértve a súlyos vesekárosodást is) esetén nem szükséges a dózis csökkentése (lásd 4.2 pont). Azonban nincsen klinikai tapasztalat prosztatarákban és súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekkel. Ilyen betegeknél fokozott körültekintéssel kell eljárni.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az állatokon végzett összes toxikológiai vizsgálatban a keringő tesztoszteron szintje jelentősen csökkent. Ennek eredményeként, a szervek súlyának csökkenése, valamint a reproduktív szervek, a mellékvesék, a hypophysis és az emlők morfológiai és/vagy hisztopatológiai elváltozásai voltak megfigyelhetők. Minden változás teljesen vagy részlegesen reverzibilis volt. A reproduktív és androgén-szenzitív szervekben bekövetkezett változások az abirateron farmakológiájával voltak összhangban. Egy 4 hetes felépülési időszakot követően a kezeléssel összefüggő összes hormonális elváltozás megszűnt vagy megszűnőben volt.

Mind a nőstény, mind a hím patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban az abirateron-acetát csökkentette a fertilitást, ami az abirateron-acetát-kezelés befejezése után 4–16 héttel teljesen rendeződött.

A patkányokon végzett, fejlődésre gyakorolt toxicitási vizsgálatokban az abirateron-acetát hatással volt a vemhességre, csökkentette a magzat súlyát és túlélését. A külső nemi szervekre kifejtett hatást is megfigyeltek, noha az abirateron-acetát nem volt teratogén

Ezekben a patkányokon végzett fertilitási és fejlődésre gyakorolt toxicitási vizsgálatokban minden hatás az abirateron farmakológiai aktivitásával függött össze.

A reproduktív szervekben bekövetkezett elváltozásoktól eltekintve a hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogénitási potenciál – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az abirateron-acetát egy transzgénikus (Tg.rasH2) egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban nem volt karcinogén. Egy, patkányokkal végzett 24 hónapos karcinogénitási vizsgálatban az abirateron-acetát növelte a herékben az intersticiális sejt

neoplasiák előfordulási gyakoriságát. Ezt az eredményt az abirateron farmakológiai hatásával összefüggőnek tartják, és specifikus a patkányokra. Az abirateron-acetát nőstény patkányoknál nem volt karcinogén.

Környezeti kockázatbecslés

Az abirateron hatóanyag környezeti kockázatot jelent a vízi környezetre, különösképpen a halakra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (szilikátos)
kroszkarmellóz-nátrium
hipromellóz 2910 (15 mPa×s)
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat

fekete vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
makrogol 3350
poli(vinil-alkohol)
talkum
titán-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtablettát tartalmazó PVdC/PE/PVC/alumínium buborékcsomagolás kartontokban. Minden doboz 4 kartontokot (56 filmtabletta) tartalmaz.

12 filmtablettát tartalmazó PVdC/PE/PVC/alumínium buborékcsomagolás kartontokban. Minden doboz 5 kartontokot (60 filmtabletta) tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a vízi környezetre (lásd 5.3 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/714/002 – 56 db filmtabletta (4 kartontok × 14)
EU/1/11/714/003 – 60 db filmtabletta (5 kartontok × 12)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. szeptember 05.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. május 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ, 250 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYTIGA 250 mg tableta
abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg abirateron-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után vegye be és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes vagy fogamzóképes nők nem kezelhetik a ZYTIGA-t kesztyű nélkül.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/714/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZYTIGA 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLY CÍMKÉJE, 250 mg****1. A GYÓGYSZER NEVE**

ZYTIGA 250 mg tableta
abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg abirateron-acetát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után vegye be és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Terhes vagy fogamzóképes nők nem kezelhetik a ZYTIGA-t kesztyű nélkül.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/714/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 500 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYTIGA 500 mg filmtabletta
abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg abirateron-acetát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 db filmtabletta
60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után vegye be és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZYTIGA 500 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TOK 500 mg (30 nap)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYTIGA 500 mg filmtabletta
abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg abirateron-acetát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Írja be a napokat

Kezdőnap:

nap

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után vegye be és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után.

A tablettát vízzel, egészben nyelje le.

Ne törje szét a tablettát.

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/714/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZYTIGA 500 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TOK 500 mg (28 nap)

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYTIGA 500 mg filmtabletta
abirateron-acetát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg abirateron-acetát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után vegye be és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után.

A tablettát vízzel, egészben nyelje le.

Ne törje szét a tablettát.

Hétfő
Kedd
Szerda
Csütörtök
Péntek
Szombat
Vasárnap

Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt készítmény megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/714/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ZYTIGA 500 mg

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 500 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYTIGA 500 mg filmdoboz
abirateron-acetát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ZYTIGA 250 mg tabletta abirateron-acetát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZYTIGA 250 mg tabletta (a továbbiakban ZYTIGA) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZYTIGA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a ZYTIGA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZYTIGA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ZYTIGA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ZYTIGA egy abirateron-acetátnak nevezett hatóanyagot tartalmaz. Ezt a gyógyszert felnőtt férfiak esetén olyan prosztatatarák kezelésére használják, amely a szervezet más részeire is átterjedt. A ZYTIGA megakadályozza az Ön szervezetében a tesztoszteron képződését, ami lassíthatja a prosztatatarák növekedését.

Amikor a ZYTIGA-t a betegség korai stádiumában rendelik, amikor az még reagál a hormonkezelésre, akkor azt olyan kezeléssel alkalmazzák együtt, ami csökkenti a tesztoszteronszintet (androgénszint-csökkentő kezelés).

Ha ezt a gyógyszert szedi, kezelőorvosa egy másik, prednizon vagy prednizolon nevű gyógyszert is fel fog írni. Ez csökkenti annak az esélyét hogy magas legyen a vérnyomása, hogy túl sok folyadék halmozódjon fel a szervezetében (folyadék-visszatartás) vagy lecsökkenjen vérében a kálium szintje.

2. Tudnivalók a ZYTIGA szedése előtt

Ne szedje a ZYTIGA-t:

- ha allergiás az abirateron-acetátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön nő, különösen ha terhes. A ZYTIGA-t csak férfiak alkalmazhatják;
- ha súlyos májkárosodása van;
- rádium-223-mal kombinációban (amit a prosztatatarák kezelésére alkalmaznak).

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével ennek a gyógyszernek a szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt ezt a gyógyszert elkezdi szedni:

- ha májbetegsége van;

- ha azt mondták Önnek, hogy magas a vérnyomása, szívelégtelensége van vagy alacsony a vér káliumszintje (a vér alacsony káliumszintje növelheti a szívritmuszavarok kockázatát);
- ha előfordult Önnél egyéb szív- vagy érrendszeri betegség;
- ha szabálytalan vagy szapora szívverése van;
- ha légszomja van;
- ha testsúlya gyorsan növekszik;
- ha láb-, boka- vagy lábszárvízenyője van,
- ha prosztatatarák kezelésre korábban ketokonazol nevű gyógyszert szedett;
- arról, hogy ezt a gyógyszert prednizzonnal vagy prednizolonnal kell szedni;
- arról, hogy ez milyen lehetséges hatással lehet csontjaira;
- ha magas a vércukorszintje.

Mondja el kezelőorvosának, ha az mondták Önnek, hogy bármilyen szív- vagy érbetegsége van, beleértve a szívritmuszavarokat is (arritmia), vagy ha ezekre a betegségekre gyógyszert szed.

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél fennáll a bőr vagy a szem sárgás elszíneződése, sötétebb vizelet vagy erős hányinger vagy hányás, mivel ezek májbetegségek jelei és tünetei lehetnek. Ritkán májműködési elégtelenség (melyet akut májelégtelenségnek neveznek) alakulhat ki, mely halálhoz vezethet.

Vörösvértestszám-csökkenés, csökkent nemi vágy (libidó), izomgyengeség és/vagy izomfájdalom előfordulhat.

A ZYTIGA-t a csonttörések vagy halálozás kockázatának lehetséges emelkedése miatt tilos rádium-223-mal kombinációban adni.

Amennyiben rádium-223-kezelést terveznek Önnél a ZYTIGA és prednizon/prednizolon-kezelést követően, legalább 5 napot várnia kell a rádium-223-kezelés elkezdése előtt.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek közül valamelyik vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Vérvizsgálatok

A ZYTIGA hatással lehet a májára, miközben Ön semmiféle tünetet nem érez. Ennek a gyógyszernek a szedése alatt kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat fog végezteni, hogy figyelje a máját érintő esetleges hatásokat.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekek és serdülők kezelésére nem alkalmazható. Ha egy gyermek vagy serdülő véletlenül lenyeli a ZYTIGA-t, azonnal menjen kórházba, és vigye magával a betegtájékoztatót, hogy megmutassa a sürgősségi osztály orvosának.

Egyéb gyógyszerek és a ZYTIGA

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert a ZYTIGA fokozhatja számos gyógyszer, köztük a szívgyógyszerek, nyugtatók, cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, gyógynövénykészítmények (például: közönséges orbáncfű) és más gyógyszerek hatását. Ezeknek a gyógyszereknek az adagját kezelőorvosa megváltoztathatja. Hasonlóan, néhány gyógyszer a ZYTIGA hatását fokozhatja vagy csökkentheti. Ez mellékhatásokhoz vagy a ZYTIGA nem megfelelő működéséhez vezethet.

Az androgénszintet (a férfi nemi hormonok szintjét) csökkentő kezelés növelheti a szívritmuszavarok kockázatát. Mondja el kezelőorvosának, ha olyan gyógyszereket kap:

- amelyeket a szívritmuszavarok kezelésére alkalmaznak (például kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol);

- amelyekről ismert, hogy növelik a szívritmuszavarok kockázatát [például metadon (fájdalomcsillapításra és a gyógyszerfüggőségről való leszoktatás részeként alkalmazzák), moxifloxacin (egy antibiotikum), antipszichotikumok (súlyos mentális betegségekben alkalmazzák)].

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

A ZYTIGA egyidejű bevétele étellel

- Ezt a gyógyszert tilos étellel együtt bevenni (lásd 3. pont „A gyógyszer bevitelével kapcsolatos tudnivalók”).
- A ZYTIGA étellel bevéve mellékhatásokat okozhat.

Terhesség és szoptatás

A ZYTIGA-t nők nem használhatják.

- **Ez a gyógyszer árthat a születendő gyermeknek, ha terhes nő szedi.**
- **Terhes vagy fogamzóképes nők számára kesztyű viselése kötelező, ha a ZYTIGA-t meg kell érinteniük vagy azzal kell dolgozniuk.**
- **Ha fogamzóképes nővel kerül szexuális kapcsolatba, használjon kondomot és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert.**
- **Ha terhes nővel kerül szexuális kapcsolatba, a születendő gyermek védelme érdekében használjon kondomot.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer valószínűleg nem befolyásolja az Ön gépjárművezetési és szerszámok vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A ZYTIGA laktózt és nátriumot tartalmaz

- A ZYTIGA laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- Ez a gyógyszer 27,2 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz napi adagonként (négy tablettát), ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,36%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell szedni a ZYTIGA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 1000 mg (négy tablettát).

A gyógyszer bevitelével kapcsolatos tudnivalók

- Szájon át vegye be ezt a gyógyszert.
- **Ne vegye be a ZYTIGA-t étellel.** A ZYTIGA étellel történő bevétele a szükségesnél több gyógyszer felszívódását okozhatja a szervezetben, ami mellékhatásokat okozhat.
- A ZYTIGA tablettákat egy adagban vegye be naponta egyszer, éhgyomorral. A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után vegye be és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után (lásd 2. pont „A ZYTIGA egyidejű bevétele étellel”).
- A tablettát vízzel, egészben nyelje le.
- Ne törje szét a tablettát.
- A ZYTIGA-t egy prednizon vagy prednizolon nevű gyógyszerrel kell bevennie. A prednizont vagy prednizolont a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje.
- A ZYTIGA-kezelés ideje alatt a prednizont vagy prednizolont minden nap szednie kell.
- Amennyiben sürgősségi orvosi ellátásra van szüksége, a prednizon vagy prednizolon adagja változhat. Kezelőorvosa el fogja mondani, ha a szedett prednizon vagy prednizolon adagját változtatni kell. Ne hagyja abba a prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa ezt tanácsolja Önnek.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is rendelhet a ZYTIGA és a prednizon vagy a prednizolon mellett.

Ha az előírtnál több ZYTIGA-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy azonnal menjen kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a ZYTIGA-t

- Ha elfelejtette bevenni a ZYTIGA-t vagy a prednizont vagy a prednizolont, a következő nap a szokásos adagot vegye be.
- Ha több mint egy napig elfelejtette bevenni a ZYTIGA-t vagy a prednizont vagy a prednizolont, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Ha idő előtt abbahagyja a ZYTIGA szedését

Ne hagyja abba a ZYTIGA vagy prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a ZYTIGA szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli:

- izomgyengeség, izomrángás vagy heves szívdobogás érzése (palpitáció). Ezek a vér alacsony káliumszintjét jelezhetik.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

vizenyő a lábszárában vagy a lábában, a vér alacsony káliumszintje, májfunkciós érték emelkedése, magas vérnyomás, húgyúti fertőzés, hasmenés.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

magas vérzsír-szint, mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció), szívelégtelenség, szapora szívverés, szepszisnek nevezett súlyos fertőzések, csonttörések, emésztési zavar, vér a vizeletben, bőrkiütés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

mellékvese-problémák (só- és vízháztartási problémákkal összefüggésben), rendellenes szívritmus (arritmia), izomgyengeség és/vagy izomfájdalom.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

tüdőirritáció (allergiás alveolitisznek is nevezik), májműködési elégtelenség (akut májelégtelenségnek is nevezik).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

szívinfarktus, EKG (elektrokardiogram) elváltozások (QT-megnyúlás), és súlyos allergiás reakciók nyelési vagy légzési nehézségekkel, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzadásával vagy viszkető kiütéssel.

A prosztatarák miatt kezelt férfiaknál csontvesztés fordulhat elő. A ZYTIGA prednizzal vagy prednizollal kombinációban alkalmazva fokozhatja a csontvesztést.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg-tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ZYTIGA-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a tartály címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ZYTIGA?

- A készítmény hatóanyaga az abirateron-acetát. 250 mg abirateron-acetátot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, povidon (K29/K32), vízmentes kolloid szilícium-dioxid és nátrium-lauril-szulfát (lásd a 2. pontban „A ZYTIGA laktózt és nátriumot tartalmaz”).

Milyen a ZYTIGA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A ZYTIGA tableta fehér-törtfehér, ovális formájú (15,9 mm hosszú × 9,5 mm széles), egyik oldalon „AA250” jelzéssel.
- A tabletták gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott műanyag tartályban vannak. Tartályonként 120 tableta. Minden doboz egy tartályt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ZYTIGA 500 mg filmtabletta abirateron-acetát

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZYTIGA 500 mg filmtabletta (a továbbiakban ZYTIGA) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZYTIGA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a ZYTIGA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZYTIGA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ZYTIGA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ZYTIGA egy abirateron-acetátnak nevezett hatóanyagot tartalmaz. Ezt a gyógyszert felnőtt férfiak esetén olyan prosztatarák kezelésére használják, amely a szervezet más részeire is átterjedt. A ZYTIGA megakadályozza az Ön szervezetében a tesztoszteron képződését, ami lassíthatja a prosztatarák növekedését.

Amikor a ZYTIGA-t a betegség korai stádiumában rendelik, amikor az még reagál a hormonkezelésre, akkor azt olyan kezeléssel alkalmazzák együtt, ami csökkenti a tesztoszteronszintet (androgénszint-csökkentő kezelés).

Ha ezt a gyógyszert szedi, kezelőorvosa egy másik, prednizon vagy prednizolon nevű gyógyszert is fel fog írni. Ez csökkenti annak az esélyét hogy magas legyen a vérnyomása, hogy túl sok folyadék halmozódjon fel a szervezetében (folyadék-visszatartás) vagy lecsökkenjen vérében a kálium szintje.

2. Tudnivalók a ZYTIGA szedése előtt

Ne szedje a ZYTIGA-t:

- ha allergiás az abirateron-acetátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön nő, különösen ha terhes. A ZYTIGA-t csak férfiak alkalmazhatják;
- ha súlyos májkárosodása van;
- rádium-223-mal kombinációban (amit a prosztatarák kezelésére alkalmaznak).

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével ennek a gyógyszernek a szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt ezt a gyógyszert elkezdni szedni:

- ha májbetegsége van;

- ha azt mondták Önnek, hogy magas a vérnyomása, szívelégtelensége van vagy alacsony a vér káliumszintje (a vér alacsony káliumszintje növelheti a szívritmuszavarok kockázatát);
- ha előfordult Önnél egyéb szív- vagy érrendszeri betegség;
- ha szabálytalan vagy szapora szívverése van;
- ha légszomja van;
- ha testsúlya gyorsan növekszik;
- ha láb-, boka- vagy lábszárvízenyője van,
- ha prosztatatarák kezelésre korábban ketokonazol nevű gyógyszert szedett;
- arról, hogy ezt a gyógyszert prednizzonnal vagy prednizolonnal kell szedni;
- arról, hogy ez milyen lehetséges hatással lehet csontjaira;
- ha magas a vércukorszintje.

Mondja el kezelőorvosának, ha az mondták Önnek, hogy bármilyen szív- vagy érbetegsége van, beleértve a szívritmuszavarokat is (arritmia), vagy ha ezekre a betegségekre gyógyszert szed.

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnél fennáll a bőr vagy a szem sárgás elszíneződése, sötétebb vizelet vagy erős hányinger vagy hányás, mivel ezek májbetegségek jelei és tünetei lehetnek. Ritkán májműködési elégtelenség (melyet akut májelégtelenségnek neveznek) alakulhat ki, mely halálhoz vezethet.

Vörösvértestszám-csökkenés, csökkent nemi vágy (libidó), izomgyengeség és/vagy izomfájdalom előfordulhat.

A ZYTIGA-t a csonttörések vagy halálozás kockázatának lehetséges emelkedése miatt tilos rádium-223-mal kombinációban adni.

Amennyiben rádium-223-kezelést terveznek Önnél a ZYTIGA és prednizon/prednizolon-kezelést követően, legalább 5 napot várnia kell a rádium-223-kezelés elkezdése előtt.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek közül valamelyik vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Vérvizsgálatok

A ZYTIGA hatással lehet a májára, miközben Ön semmiféle tünetet nem érez. Ennek a gyógyszernek a szedése alatt kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat fog végezteni, hogy figyelje a máját érintő esetleges hatásokat.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekek és serdülők kezelésére nem alkalmazható. Ha egy gyermek vagy serdülő véletlenül lenyeli a ZYTIGA-t, azonnal menjen kórházba, és vigye magával a betegtájékoztatót, hogy megmutassa a sürgősségi osztály orvosának.

Egyéb gyógyszerek és a ZYTIGA

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért fontos, mert a ZYTIGA fokozhatja számos gyógyszer, köztük a szívgyógyszerek, nyugtatók, cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, gyógynövénykészítmények (például: közönséges orbáncfű) és más gyógyszerek hatását. Ezeknek a gyógyszereknek az adagját kezelőorvosa megváltoztathatja. Hasonlóan, néhány gyógyszer a ZYTIGA hatását fokozhatja vagy csökkentheti. Ez mellékhatásokhoz vagy a ZYTIGA nem megfelelő működéséhez vezethet.

Az androgénszintet (a férfi nemi hormonok szintjét) csökkentő kezelés növelheti a szívritmuszavarok kockázatát. Mondja el kezelőorvosának, ha olyan gyógyszereket kap:

- amelyeket a szívritmuszavarok kezelésére alkalmaznak (például kinidin, prokainamid, amiodaron és szotalol);

- amelyekről ismert, hogy növelik a szívritmuszavarok kockázatát [például metadon (fájdalomcsillapításra és a gyógyszerfüggőségről való leszoktatás részeként alkalmazzák), moxifloxacin (egy antibiotikum), antipszichotikumok (súlyos mentális betegségekben alkalmazzák)].

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fent felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi.

A ZYTIGA egyidejű bevétele étellel

- Ezt a gyógyszert tilos étellel együtt bevenni (lásd 3. pont „A gyógyszer bevitelével kapcsolatos tudnivalók”).
- A ZYTIGA étellel bevéve mellékhatásokat okozhat.

Terhesség és szoptatás

A ZYTIGA-t nők nem használhatják.

- **Ez a gyógyszer árthat a születendő gyermeknek, ha terhes nő szedi.**
- **Ha fogamzóképes nővel kerül szexuális kapcsolatba, használjon kondomot és egy másik hatékony fogamzásgátló módszert.**
- **Ha terhes nővel kerül szexuális kapcsolatba, a születendő gyermek védelme érdekében használjon kondomot.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer valószínűleg nem befolyásolja az Ön gépjárművezetési és szerszámok vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A ZYTIGA laktózt és nátriumot tartalmaz

- A ZYTIGA laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- Ez a gyógyszer 27 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz napi adagonként (két tablettát), ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,35%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell szedni a ZYTIGA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 1000 mg (két tablettát).

A gyógyszer bevitelével kapcsolatos tudnivalók

- Szájon át vegye be ezt a gyógyszert.
- **Ne vegye be a ZYTIGA-t étellel.** A ZYTIGA étellel történő bevétele a szükségesnél több gyógyszer felszívódását okozhatja a szervezetben, ami mellékhatásokat okozhat.
- A ZYTIGA tablettákat egy adagban vegye be naponta egyszer, éhgyomorral. A ZYTIGA-t legalább két órával étkezés után vegye be és tilos ételt fogyasztani legalább egy órán keresztül a ZYTIGA bevétele után. (lásd 2. pont „A ZYTIGA egyidejű bevétele étellel”).
- A tablettát vízzel, egészben nyelje le.
- Ne törje szét a tablettát.
- A ZYTIGA-t egy prednizon vagy prednizolon nevű gyógyszerrel kell bevennie. A prednizont vagy prednizolont a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje.
- A ZYTIGA-kezelés ideje alatt a prednizont vagy prednizolont minden nap szednie kell.
- Amennyiben sürgősségi orvosi ellátásra van szüksége, a prednizon vagy prednizolon adagja változhat. Kezelőorvosa el fogja mondani, ha a szedett prednizon vagy prednizolon adagját változtatni kell. Ne hagyja abba a prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa ezt tanácsolja Önnek.

Kezelőorvosa más gyógyszereket is rendelhet a ZYTIGA és a prednizon vagy a prednizolon mellett.

Ha az előírtnál több ZYTIGA-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy azonnal menjen kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a ZYTIGA-t

- Ha elfelejtette bevenni a ZYTIGA-t vagy a prednizont vagy a prednizolont, a következő nap a szokásos adagot vegye be.
- Ha több mint egy napig elfelejtette bevenni a ZYTIGA-t vagy a prednizont vagy a prednizolont, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.

Ha idő előtt abbahagyja a ZYTIGA szedését

Ne hagyja abba a ZYTIGA vagy prednizon vagy prednizolon szedését, kivéve, ha kezelőorvosa tanácsolja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a ZYTIGA szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli:

- izomgyengeség, izomrángás vagy heves szívdobogás érzése (palpitáció). Ezek a vér alacsony káliumszintjét jelezhetik.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

vizenyő a lábszárában vagy a lábában, a vér alacsony káliumszintje, májfunkciós érték emelkedése, magas vérnyomás, húgyúti fertőzés, hasmenés.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

magas vérzsír-szint, mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció), szívelégtelenség, szapora szívverés, szepszisnek nevezett súlyos fertőzések, csonttörések, emésztési zavar, vér a vizeletben, bőrkiütés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

mellékvese-problémák (só- és vízháztartási problémákkal összefüggésben), rendellenes szívritmus (arritmia), izomgyengeség és/vagy izomfájdalom.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

tüdőirritáció (allergiás alveolitisznek is nevezik), májműködési elégtelenség (akut májelégtelenségnek is nevezik).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

szívinfarktus, EKG (elektrokardiogram) elváltozások (QT-megnyúlás), és súlyos allergiás reakciók nyelési vagy légzési nehézségekkel, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzadásával vagy viszkető kiütéssel.

A prosztatarák miatt kezelt férfiaknál csontvesztés fordulhat elő. A ZYTIGA prednizzonnal vagy prednizolonnal kombinációban alkalmazva fokozhatja a csontvesztést.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg-tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ZYTIGA-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon, kartontokon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ZYTIGA?

- A készítmény hatóanyaga az abirateron-acetát. 500 mg abirateron-acetátot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz (szilikátos), kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz 2910 (15 mPa×s); laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid és nátrium-lauril-szulfát (lásd a 2. pontban „A ZYTIGA laktózt és nátriumot tartalmaz”). A filmbevonat fekete vas-oxidot (E172), vörös vas-oxidot (E172), makrogol 3350-et, poli(vinil-alkohol)-t, talkumot és titán-dioxidot tartalmaz.

Milyen a ZYTIGA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A ZYTIGA tabletták lila, ovális formájú filmbevonatú tabletták (20 mm hosszú, 10 mm széles), egyik oldalon „AA”, másik oldalon „500” vésett jelzéssel.
- A 28 napos doboz 56 filmtablettát tartalmaz 4 kartontokban, kartontokonként 14 filmtabletta.
- A 30 napos doboz 60 filmtablettát tartalmaz 5 kartontokban, kartontokonként 12 filmtabletta.
- Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.