

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZYTIGA 250 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg abirateron-acetát tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

189 mg laktóz és 6,8 mg nátrium tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

Fehér-tört fehér 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*) kezelése 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 androgen deprivációs kezelést követően tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és akiknél a klinikai állapot alapján a kemoterápiás kezelés még nem volt indokolt (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

A javasolt 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 gyógyszeres kasztrációt luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) analógokkal folytatni kell.

Javasolt monitorozás

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

A beteg szérumszulfaminázszintjét ≥ 4 mmol/l 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 hipertóniát, oedemát és más, nemmineralokortikoid 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 (az alanin-transzamináz [ALT] vagy az aszpartát-aminotranszferáz [AST] szintje a normálérték felső határának [ULN (Upper Limit of Normal)] 5-szöröse 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 szérumszulfaminázszintjeit 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 (az ALT vagy az AST-értéke a normálérték felső határának 20-szorosa), 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 közepes fokú májkárosodás (Child-Pugh B stádium) körülbelül négyszeresére növelte az abirateron szisztémás expozícióját 1000 mg per os abirateron-acetát egyszeri alkalmazását követően (lásd 5.2 pont). A közepes fokú vagy súlyos 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 vesekárosodott 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 esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A ZYTIGA szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettákat étkezés után legalább két órával kell bevenni, és a tabletták bevitelét követően legalább egy órával nem szabad enni. A 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 prednizzonnal vagy prednizolonnal együttadva, Ra-223-mal kombinációban ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mineralokortikoid túlsúly okozta hypertensio, hypokalaemia, folyadékretenció és szívelégtelenség.
A ZYTIGA a CYP17-gátlás miatt megemelkedett mineralokortikoid-szintek (lásd 5.1 pont) következményeként hypertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat (lásd 4.8 pont). A kortikoszteroid egyidejű alkalmazása elnyomja az adrenokortikotróp 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 fázis III vizsgálataiból kizárták a következő betegeket: nem kontrollált hypertensio, 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 kardiális működést vizsgálni kell (pl. echokardiográfia) olyan betegeknél, akiknél a pangásos szívelégtelenség magas kockázata áll fenn (pl. szívelégtelenség a kórelőzményben, nem kontrollált hypertensio, szíveredetű események, mint az ischaemias szívbetegség). A ZYTIGA-kezelés megkezdése előtt a szívelégtelenséget kezelni, a kardiális működést optimalizálni kell. A hypertenziót, 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 tüneteket és panaszokat 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 kardiális 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 transzaminázok azonnali mérése szükséges. Amennyiben az ALT- vagy AST-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 (az ALT vagy AST értéke a normálérték felső határának 20-szorosa), 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.

Közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh B és C stádium) betegeknél az ismételt adagolással alkalmazott abirateron acetát klinikai biztonságosságra és hatásosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. 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 4.2, 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 növelt 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.

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 galaktóz intoleranciában, Lapp laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A gyógyszer adagonként (négy tabletta) több mint 1 mmol (vagy 27,2 mg) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

Lehetséges kockázatok

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

A csont- és izomrendszerre gyakorolt hatások

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

Gyógyszerkölsönhatások

Az abirateron expozíció csökkenés kockázata miatt a kezelés alatt kerülni kell a CYP3A4 erős induktorainak használatát, 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 abirateron-acetátra

Étkezéssel együtt történő adagolásakor jelentősen elhúzódik az abirateron-acetát 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 AUC₀₀ értéke 55%-kal csökkent.

Az erős CYP3A4-induktorok (pl.: fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, lyukas levelű 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 egészséges önkéntesek egy elkülönített klinikai farmakokinetikai interakciós vizsgálatában.

Egyéb gyógyszerekre 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 CYP2D6 enzimrendszeren aktiválódó vagy metabolizálódó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, különös tekintettel a szűk terápiás indexű gyógyszerekre. A CYP2D6 enzimrendszeren metabolizálódó, szűk 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 önkénteseken végzett CYP2C8 gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatában pioglitazon és egyszeri adagban adott 1000 mg abirateron 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. Ezen eredmények alapján nem várható az expozíció klinikailag jelentős emelkedése amikor a ZYTIGA-t együtt adják elsősorban CYP8C8 által eliminált gyógyszerekkel, a betegeknél szoroson monitorozni kell az egyidejűleg alkalmazott, szűk terápiás ablakú CYP2C8 szubsztráttal összefüggő toxicitás tüneteit.

In vitro a major abirateron-szulfát és N-oxid abirateron-szulfát metabolitok hepatikus 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 készítményekkel

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 spironolaktont kötődik az androgén receptorhoz, és megnövelheti a prosztata-specifikus antigén- (PSA-) szintet. 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 reprodukció 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 befolyásolta a hím és nőstény patkányok fertilitását, azonban ezek a hatások teljes mértékben átmenetiek 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 fázis III vizsgálatok mellékhatásainak egy analizésében a betegek $\geq 10\%$ -ánál megfigyelt mellékhatások a perifériás oedema, a hypokalaemia, a hypertonia, a húgyúti fertőzés és az emelkedett alanin-aminotranszferázszint és/vagy az emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint voltak.

További fontos mellékhatások közé tartoznak a szívbetegségek, hepatotoxicitás, törések és az allergiás alveolitis.

A ZYTIGA-kezelés a hatásmechanizmus farmakodinámiás következményeként hipertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat. A fázis III klinikai vizsgálatokban az abirateron-acetát kezeléssel összefüggően a placebo-kezeléshez képest gyakrabban figyelték meg a mineralokortikoidok várható mellékhatásait: hypokalaemia 18% vs. 8%, hipertensio 22% vs. 16% és folyadékretenció (perifériás oedema) 23% vs. 17%. Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknél a mellékhatásokra vonatkozó, közös terminológiai kritériumoknak (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE) (4.0 verzió) megfelelő 3. és 4. fokozatú hypokalaemiát sorrendben a betegek 6%-ánál és 2%-ánál figyelték meg, CTCAE (4.0 verzió) 3. és 4. fokozatú hypertoniát a betegek 8%-ánál és 5%-ánál figyelték meg, és 3. és 4. fokozatú folyadékretenciót (perifériás oedema) a betegek 1%-ánál és 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 vizsgálatában a ZYTIGA-t naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták kis dózisu prednizonnal vagy prednizolonnal (napi 5 vagy 10 mg, az indikációtól függően).

A klinikai vizsgálatokban és a forgalmazás megkezdését 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 csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatok során és a forgalmazás megkezdését követően felismert mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás és gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	nagyon gyakori: húgyúti fertőzés gyakori: sepsis
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: hipertensio
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 alanin-aminotranszferáz és/vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferáz ^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 alanin-aminotranszferázszint és/vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, beleértve az emelkedett ALT-szintet, az emelkedett AST-szintet és a káros májfunkciót is.

Az abirateron-acetát kezelt betegeknél a következő CTCAE (4. verzió) szerinti 3-as súlyossági fokú mellékhatások fordultak elő: hypokalaemia 5%; húgyúti fertőzés 2%, emelkedett alanin-aminotranszferáz és/vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint 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 jelent meg. A CTCAE (4. verzió) szerinti 4-es súlyossági fokú húgyúti fertőzés, emelkedett alanin-aminotranszferázszint és/vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, hypokalaemia, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és törések a betegek < 1%-ánál fordult elő.

A hormonszenzitív populációban a hypertonia és a hypokalaemia magasabb incidenciáját figyelték meg (3011-es vizsgálat). Hypertoniát a hormonszenzitív populáció (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 populáció (3011-es vizsgálat) betegeinek 20,4%-ánál figyelték 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 al csoportjában, akiknél a kiindulási ECOG teljesítmény státusz 2 volt, valamint az idős betegeknél (≥ 75 év).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Szív- és érrendszeri reakciók

A három fázis III vizsgálatból kizárták a következő betegségekben szenvedő alanyokat: nem kontrollált hypertensio, klinikailag jelentős szívbetegség, mint például bizonyított myocardialis infactus, 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%-kal csökkent ejekciós frakció. A vizsgálatba bevont összes beteg (az aktív készítménnyel és a placebóval kezelt betegek egyaránt) androgén-szuppressziós kiegészítő, többségében LHRH-analóg kezelést kapott, amely cukorbetegség, myocardialis infarctus kialakulásával és hirtelen halállal járhat. A fázis III 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

Az ALT-, AST- és összbilirubinszint emelkedésével járó hepatotoxicitásról számoltak be az abirateron-acetát kezelést kapó betegeknél. A fázis III klinikai vizsgálatokban az abirateron-acetáttal kezelt betegek megközelítőleg 6%-ánál jelentettek 3. és 4. fokozatú hepatotoxicitást (pl. az ALT- vagy AST-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 fázis III klinikai vizsgálatokban a májfunkciós értékek emelkedése gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknek ALT- és AST-értéke már a kiinduláskor emelkedett volt, a kiinduláskor normális értékűekhez képest. Az ALT- vagy AST-értékek a normálérték felső határának 5-szöröse fölé, illetve a bilirubin értékek a normálérték felső határának 3-szorosa fölé történő emelkedésekor az abirateron-acetát kezelést átmenetileg abbahagyták vagy végleg megszakították. Két esetben emelkedtek jelentősen a májfunkciós értékek (lásd 4.4 pont). Ennek a két betegnek, akiknek a kiindulási májfunkciója normális volt, az ALT- illetve

AST-szintjei a normálérték felső határának 15-40-szeresére, bilirubin szintjei 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 ALT- vagy AST-szint emelkedést 35 (6,5%) abirateron-acetáttal kezelt betegnél figyeltek meg. Az aminoszteráz-szint emelkedések minden esetben rendeződtek, kivéve 3 beteget (2 beteg új, többszörös májmetasztázissal és 1 beteg AST-szint emelkedéssel 3 héttel az abirateron-acetát utolsó adagját követően). A fázis III klinikai vizsgálatokban a kezelés megszakítását ALT-, illetve AST-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 ALT- és AST-szintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának 2,5-szerese, a bilirubinszintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, valamint azokat is, akiknek aktív vagy tüneteket okozó vírusos hepatitis 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 ALT- és AST-értéke májmetasztázis nélkül a normálérték felső határának 2,5-szerese vagy annál magasabb, májmetasztázis jelenlétében a normálérték felső határának több mint 5-szöröse volt. A 302-es vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknek májmetasztázisa volt illetve kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiinduláskor ALT- és AST-értéke a normálérték felső határának 2,5-szerese vagy annál magasabb volt. A klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknek 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 az ALT- vagy AST-értékek a normálérték felső határának 20-szorosa fölé emelkedtek. Nem ismert, hogy ilyen betegeknek 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 az arrhythmiaakra, a hypokalaemiára, illetve folyadékretencióra utaló panaszok és tünetek ellenőrzését. 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 herékben, a mellékvesékben és a prosztatatumorban termelődik, és az androgén bioszintéziséhez 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 prosztaták 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 szérumszintet, mint az LHRH-analógok önmagukban vagy kasztrációval együtt alkalmazva. Ez az androgén bioszintézishez szükséges CYP17 enzim gátlásának köszönhető. A PSA biomarkerként szolgál a prosztatákos betegeknek. Egy olyan fázis III 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, placebo-kontrollos, multicentrikus fázis III klinikai vizsgálatban (3011-es, 302-es és 301-es vizsgálat) igazolták, mHSPC-ben és mCRPC-ben szenvedő betegeknek. A 3011-es vizsgálatba olyan, újonnan diagnosztizált (a randomizációtól számított 3 hónapon belül), mHSPC-ben szenvedő betegeket vontak be, akik magas kockázatú prognosztikai faktorokkal rendelkeztek. A magas kockázatú prognosztikát úgy definiálták, hogy az alábbi 3 kockázati tényező közül legalább 2-vel rendelkezett a beteg: (1) ≥ 8 -as Gleason-pontszám (2); 3 vagy több lézió jelenléte a csontok képpalkotó vizsgálatán; (3) mérhető visceralis (a nyirokcsomóbetegséget kivéve) metasztázis jelenléte. Az aktív karon a ZYTIGA-t 1000 mg-os napi adagban, napi egyszeri 5 mg, kis dózisú prednizonnal 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 tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató betegeket vontak be, akik korábban docetaxel-kezelésben nem részesültek; 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 prednizonnal 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 androgén receptorhoz, és megnövelheti a PSA-szintet.

3011-es vizsgálat (újonnan 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 teljesítmény státusz 0 vagy 1 volt. Az ismert agyi áttétekkel bíró, a nem beállított hypertóniás, 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, 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. Az összetett elsődleges hatásossági végpontok a teljes túlélés (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 prosztatatarák 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 idővel definiálták. A radiológiai progresszióba tartozott a csontok képalkotó vizsgálatán látott progresszió (a módosított PCWG2 – *Prostate Cancer Working Group 2* – szerint) vagy a lágyrészleziók CT-vel vagy MRI-vel 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, beválogatás szerinti populáció (PCR3011-vizsgálat)

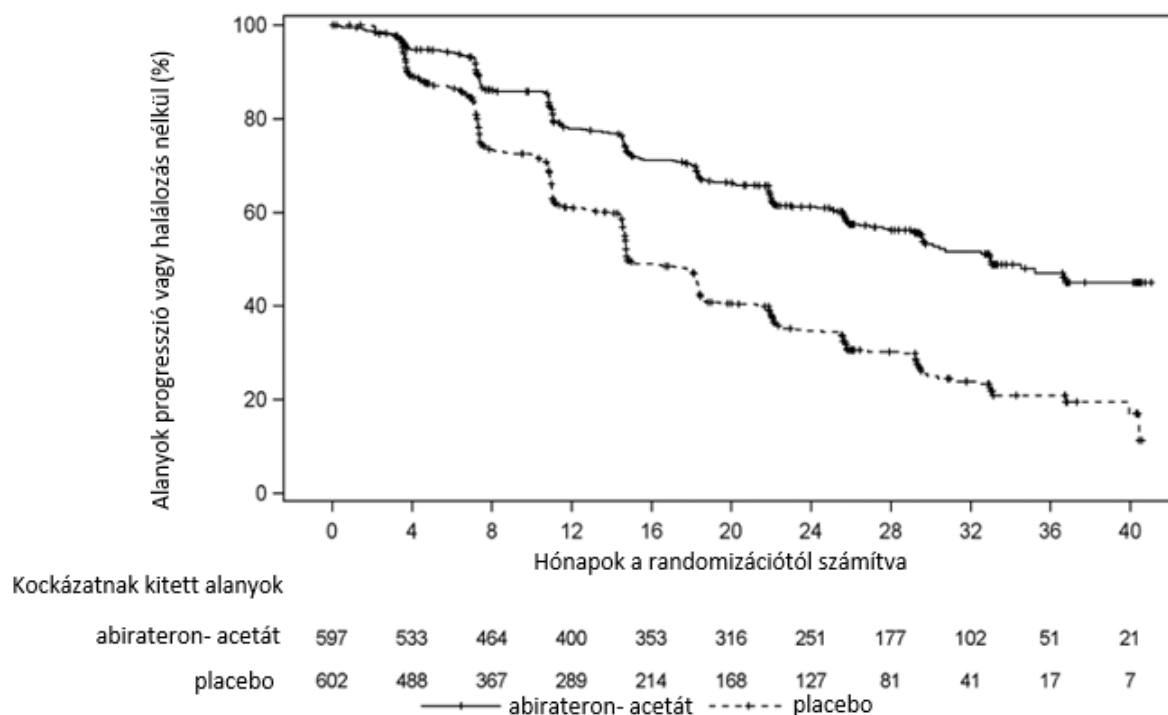
	AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzorált	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Az eseményig eltelt idő (hónap)		
Medián (95%-os CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Tartomány	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív házárd (95%-os CI) ^b	0,466 (0,394, 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 teljesítmény státusz 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. Relatív házárd < 1 az AA-P-nek kedvez.

1. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle pontdiagramja, beválogatás szerinti populáció (PCR3011-vizsgálat)



A teljes túlélés AA-P-nek plusz ADT-nek kedvező, statisztikailag szignifikáns javulását észlelték, a halálozási kockázat 38%-os csökkenése mellett, a placebo plusz ADT-hez viszonyítva (HR = 0,621; 95%-os CI: 0,509, 0,756; $p < 0,0001$), a teljes túlélés előre meghatározott, 0,010-es határértékét az első időközi analízis időpontjába átlépve (lásd 3. táblázat és 2. ábra).

3. táblázat: Teljes túlélés – Rétegzett analízis, beválogatás szerinti populáció (PCR3011-vizsgálat)

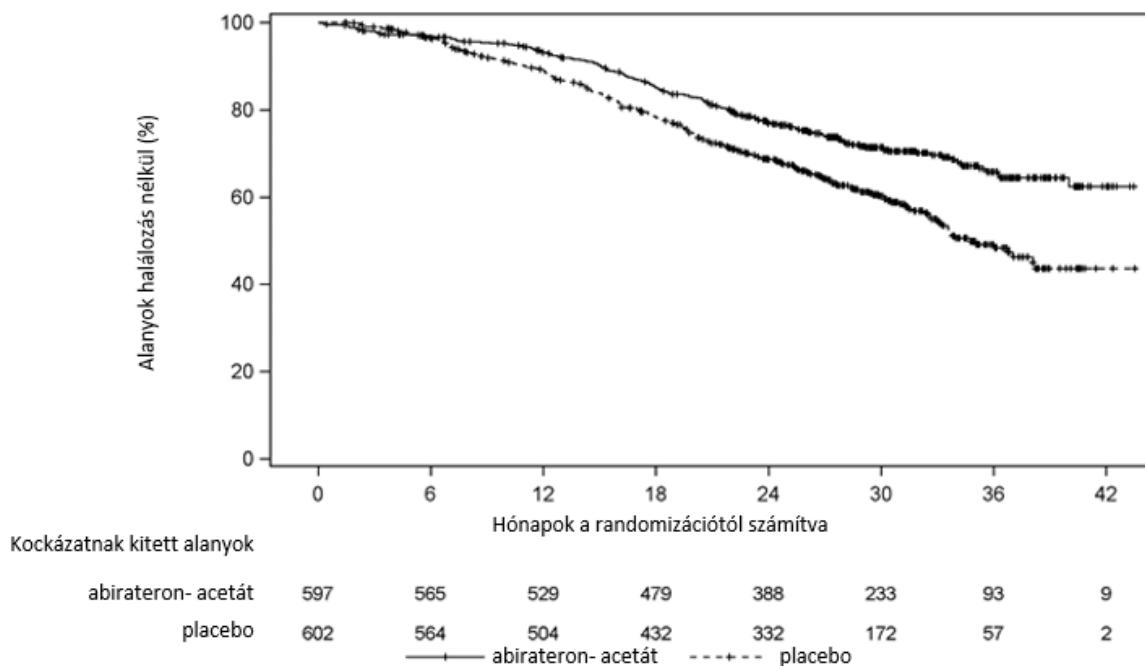
	AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Cenzorált	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Teljes túlélés (hónap)		
Medián (95%-os CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Tartomány	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív hazárd (95%-os CI) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Megjegyzés: + = cenzorált megfigyelés, NE = nem becülhető. AA-P = alanyok, akik abirateron-acetátot és prednizont kaptak.

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

^b A relatív hazárd egy rétegzett arányos hazárd modellből származik. Relatív hazárd < 1 az AA-P-nek kedvez.

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle pontdiagramja, beválogatás szerinti populáció (PCR3011-vizsgálat)



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 populációval, kivéve a 2-es pontszámú ECOG 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 placebo-kezeléshez viszonyított kedvező hatását minden, előre meghatározott másodlagos végpont esetén igazolták, az alábbiak szerint:

A csontrendszerrel összefüggő eseményig (SRE) eltelt idő: A csontrendszerrel összefüggő esemény kockázatában 30%-os csökkenés következett be ($HR = 0,703$; 95%-os CI: $[0,539, 0,916]$, $p = 0,0086$). Az SRE-ig eltelt medián időtartam nem került elérésre sem a ZYTIGA-, sem a placebo-kar esetén.

A PSA progressziójáig eltelt idő a PCWG2 kritériumok alapján: A PSA progressziójáig eltelt medián időtartam 33,2 hónap volt a ZYTIGA-t kapó betegeknél, és 7,4 hónap volt a placebót kapó betegeknél ($HR = 0,299$; 95%-os CI: $[0,255, 0,352]$, $p < 0,0001$).

A rákövetkező kezelésig eltelt idő: A rákövetkező kezelésig eltelt medián időtartam az időközi analízis időpontjában nem került elérésre a ZYTIGA-t kapó betegeknél, és 21,6 hónap volt a placebót kapó betegeknél ($HR = 0,415$; 95%-os CI: $[0,346, 0,497]$, $p < 0,0001$).

A kemoterápia elkezdéséig eltelt idő: A kemoterápia elkezdéséig eltelt medián időtartam nem került elérésre a ZYTIGA-t kapó betegeknél, és 38,9 hónap volt a placebót kapó betegeknél ($HR = 0,443$; 95%-os CI: $[0,349, 0,561]$, $p < 0,0001$).

A fájdalom progressziójáig eltelt idő: A fájdalom progressziójáig eltelt medián időtartam nem került elérésre a ZYTIGA-t kapó betegeknél, és 16,6 hónap volt a placebót kapó betegeknél ($HR = 0,695$; 95%-os CI: $[0,583, 0,829]$, $p < 0,0001$).

A feltárási jellegű végpontok többsége az abirateron-acetát- és prednizon-kezelésnek (AA-P) kedvezett a placebohoz képest.

302-es vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesülő betegek)

Ebbe a vizsgálatba olyan, ezt megelőzően kemoterápiában nem részesülő betegeket vontak be, akik tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és a klinikum alapján még nem volt szükséges számukra kemoterápia. 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 tünetekkel bírónak.

A 302-es vizsgálatba bevont betegek (n = 1088) medián életkora a ZYTIGA és prednizon vagy prednizolon kezelteknél 71 év, illetve a placebo és prednizon vagy prednizolon kezelteknél 70 év volt. A ZYTIGA-val kezelt betegek rassz szerinti megoszlása az alábbi volt: fehér: 520 (95,4%), feketebőrű: 15 (2,8%), ázsiai: 4 (0,7%) és egyéb: 6 (1,1%). Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítmény státusza 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. Az elsődleges végpontok a teljes túlélés (Overall Survival, OS) és radiológiai progressziómentes túlélés (radiographic Progression-Free Survival, rPFS) volt. Az elsődleges végpontok mérésén túl, a kezelési előnyöket a daganatos fájdalom miatt szükségessé váló opiát használatig eltelt idővel, a kemoterápia megkezdéséig eltelt idővel, az ECOG szerinti teljesítmény státusz ≥ 1 pontos romlásáig és a Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) feltétele szerinti PSA-szint emelkedéséig eltelt idővel mérték. A vizsgálat szerinti kezelést a klinikailag egyértelmű progresszió esetén hagyták abba. A kezelést a kezelőorvos döntése alapján akkor is abbahagyhatták, ha radiológiai progressziót igazoltak.

A radiológiai progressziómentes túlélést (radiographic Progression-Free Survival, rPFS) meghatározott időközönként végzett képalkotó vizsgálatok alapján értékelték a PCWG2 feltétel rendszere szerint (a csontelváltozások szempontjából) és a módosított Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) kritérium rendszere szerint (a lágyrész elváltozások 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 placeboval kezelt betegek közül 251 (46%) esetben bizonyítottak a 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

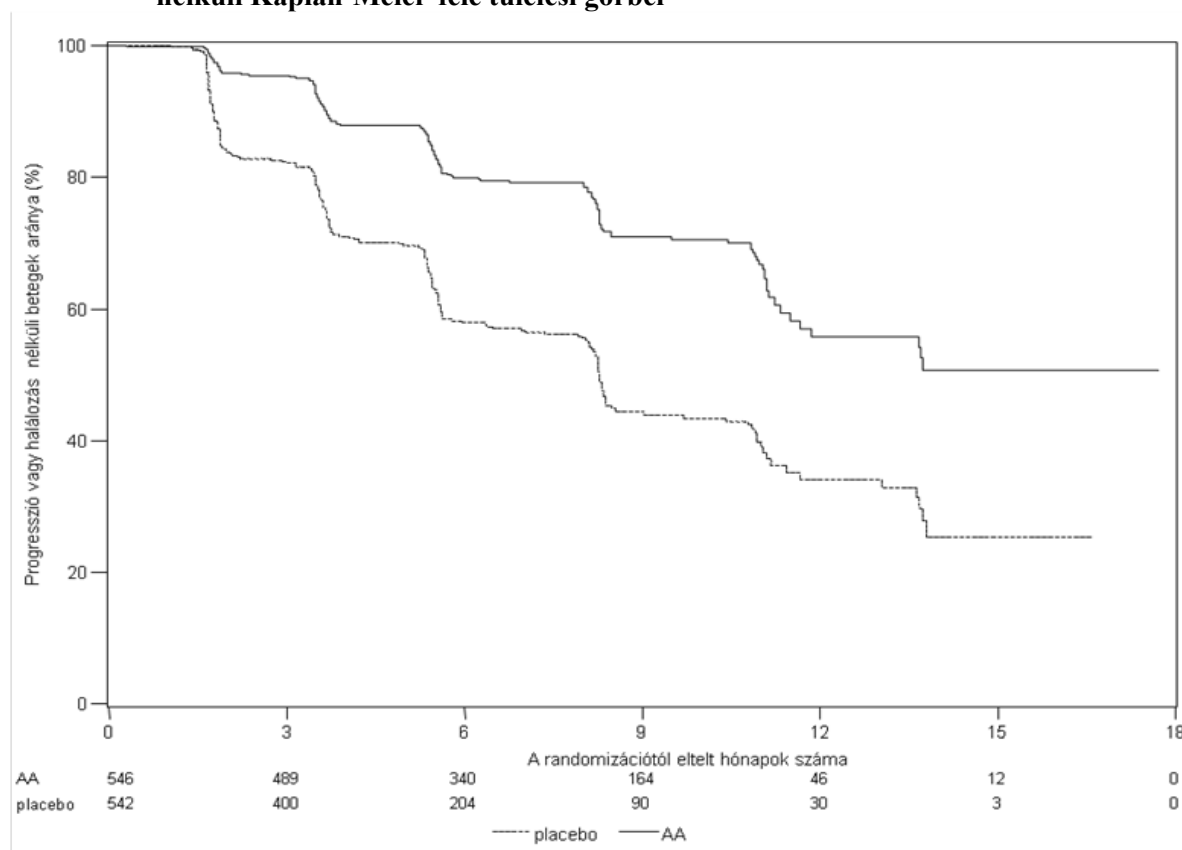
	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Radiológiai progresszió nélküli túlélés (Radiographic Progression-free Survival [rPFS])		
Progresszió vagy halál	150 (28%)	251 (46%)
Medián rPFS (hónapok)	nem elért	8,3
(95%-os CI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-érték*	< 0,0001	
Relatív házard** (95%-os CI)	0,425 (0,347;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

NE: Nem becsült.

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

** A < 1 relatív házard a ZYTIGA előnyét jelenti.

3. ábra A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-agonistával 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. A vizsgálok által végzett a(z) rPFS radiológiai áttekintést, 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 (HR = 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.

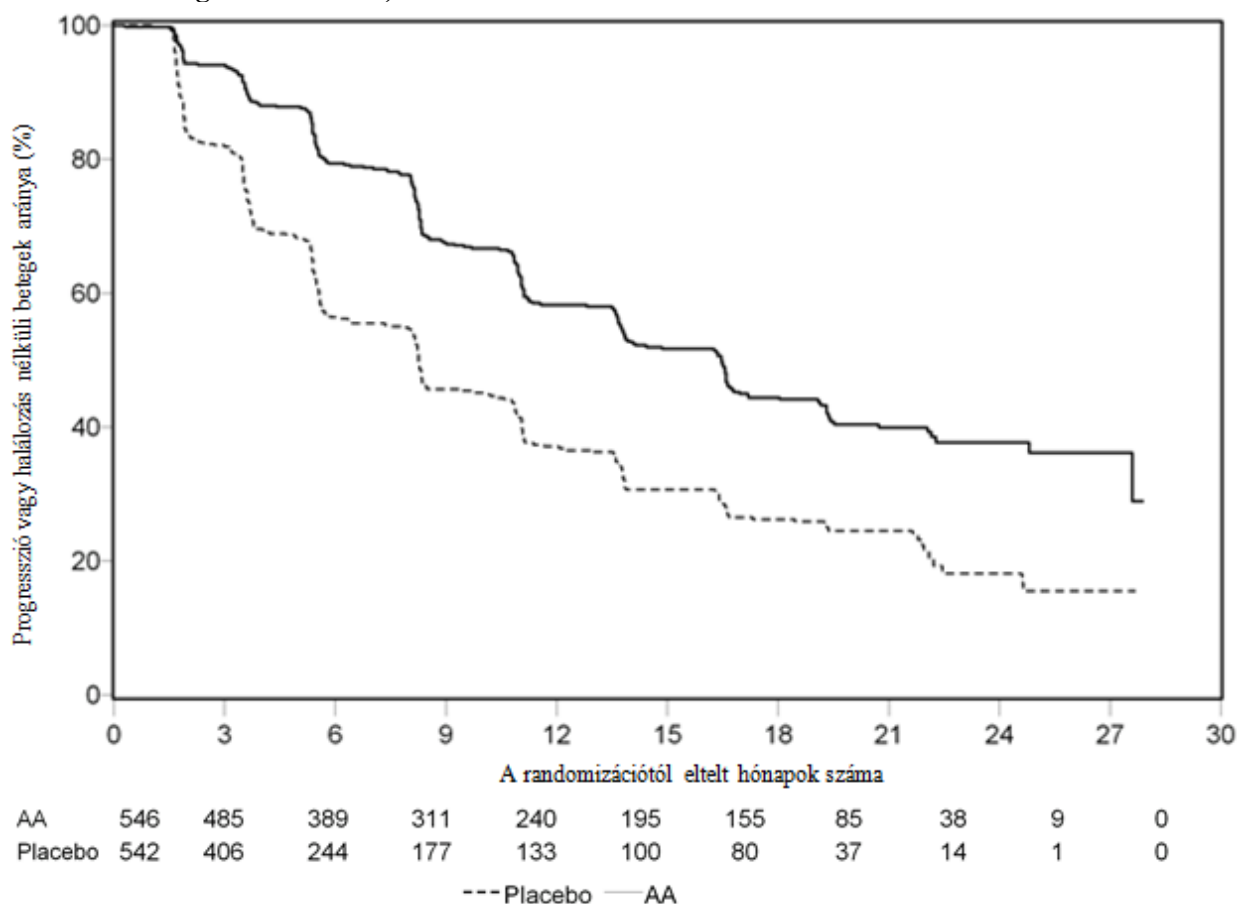
5. táblázat: 302-es vizsgálat: A radiológiai progresszió nélküli túlélés ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél (az OS második időközi értékelésekor-vizsgálói áttekintés)

	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 házard** (95%-os CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

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

** A < 1 relatív házard a ZYTIGA előnyét jelenti.

4. ábra A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-agonistával 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 nyílttá tették és a placebo kezelést kapó beteg részére felajánlották a ZYTIGA kezelést. A teljes túlélés hosszabb volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, mint a placebóval kezeltéknél, 25%-kal csökkent a halálozás kockázata (HR = 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 placebo-kezelést 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 (HR=0,806; 95%-os CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) és az OS medián érték 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

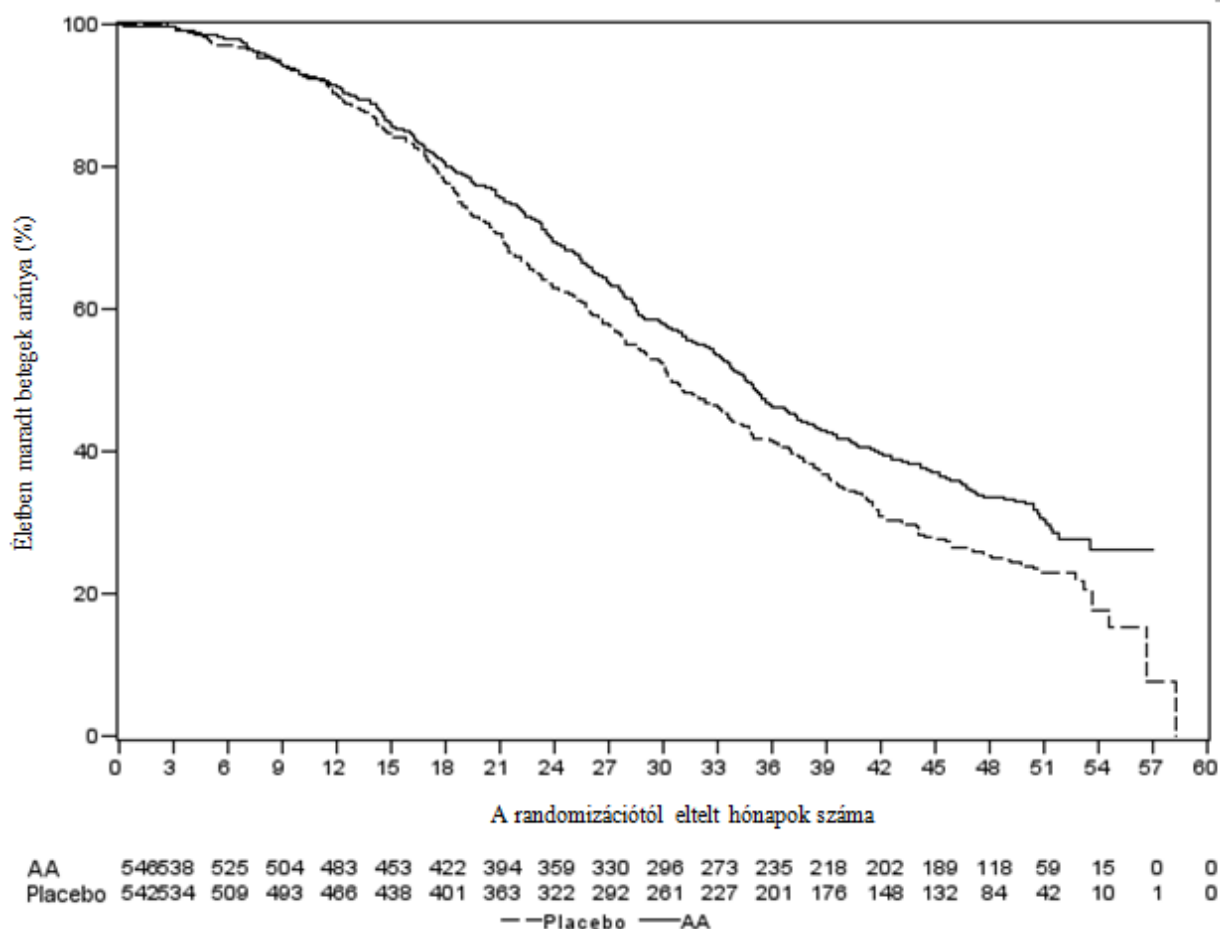
	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Túlélés időközi értékelése		
Halál (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	nem elért (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-érték*	0,0097	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Túlélés végső értékelése		
Halál	354 (65%)	387 (71%)
Medián túlélés 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 teljesítmény státusz pontszám (0 vagy 1) szerint rétegzett lograng-próba alapján határozták meg.

** A < 1 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 placebóval kezeltéknél (HR = 0,488; 95%-os CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). A ZYTIGA-kezeléssel megközelítőleg megduplázódott a PSA progresszióig eltelt idő (HR = 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 lágyszöveti betegség mérhető volt, a teljes és részleges tumorválaszt mutatók száma jelentősen emelkedett ZYTIGA-kezeléssel.

A daganatos fájdalom miatt szükséges opiát használatáig eltelt idő: a prosztatatarák okozta fájdalom miatt szükséges opiát használatáig eltelt idő medián értéke 33,4 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, míg a placebóval kezeltéknél 23,4 hónap volt (HR = 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 (HR = 0,580; 95%-os CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Az ECOG szerinti teljesítmény státusz ≥ 1 ponttal törénő romlásáig eltelt idő: Az ECOG szerinti teljesítmény státusz ≥ 1 ponttal törénő romlásáig eltelt idő mediánja 12,3 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, és 10,9 hónap volt a placebóval kezeltéknél (HR = 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 adók arányaként határozták meg, a RECIST kritériumok szerint (kiinduláskor a nyirokcsomó méretnek ≥ 2 cm kellett lenni célkárosodásként). A kiinduláskor a mérhető betegségben szenvedő betegek közül a teljes választ adók aránya 36% volt a ZYTIGA-csoportban és 16% a placebo-csoportban ($p < 0,0001$).

Fájdalom: A ZYTIGA-kezelés az átlagos fájdalom intenzitását 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 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 placebóhoz 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 (amit a kiindulási értéktől/nadírtól számított 25%-os emelkedésben állapítottak meg), valamint a protokollban meghatározott radiológiai progresszióig és tüneteket okozó vagy klinikai progresszióig. Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a prosztatatarákot 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: 737 (93,2%), feketebőrű: 28 (3,5%), ázsiai: 11 (1,4%) és egyéb: 14 (1,8%) volt. A vizsgálatba bevont betegek 11%-ának 2 pont volt az ECOG teljesítmény státusz 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 májajtéte.

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 kezelttekkel, 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

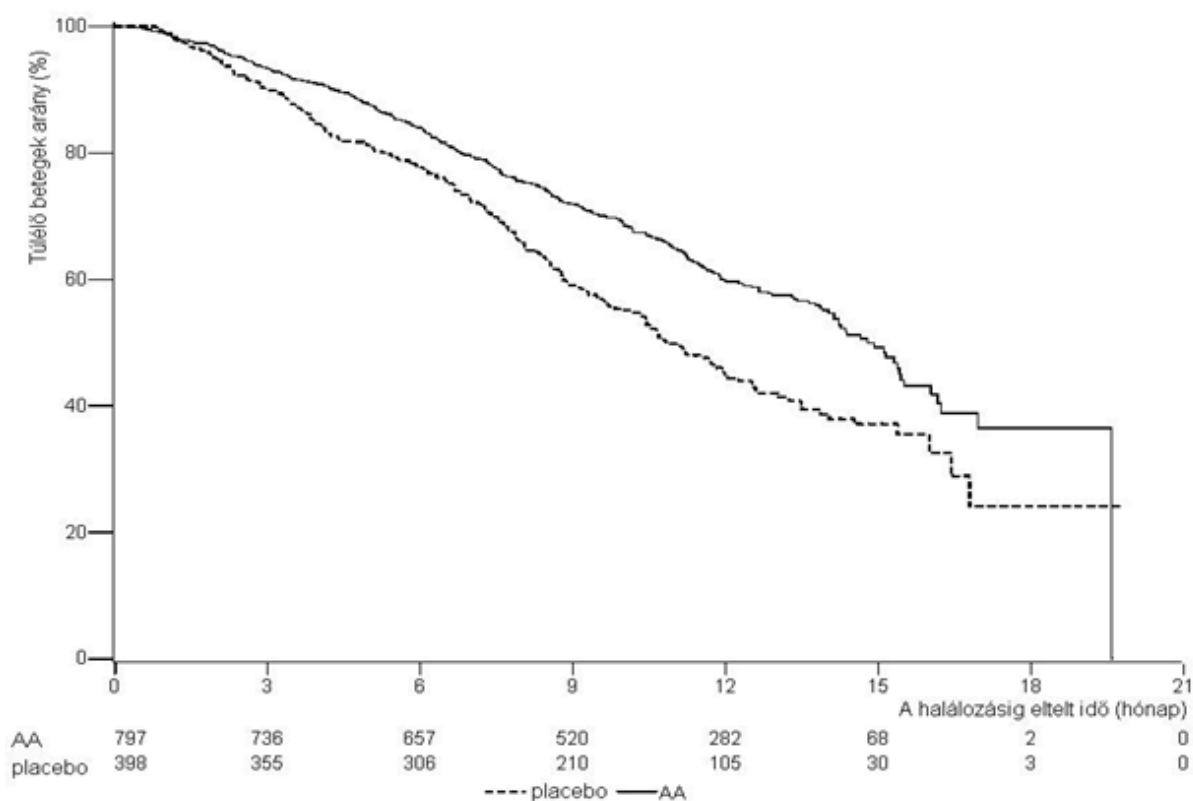
	ZYTIGA (n = 797)	Placebo (n = 398)
Elsődleges túlélés elemzés		
Halálozás (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizált túlélési elemzés		
Halálozás (%)	501 (63%)	274 (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 teljesítmény státusz pontszám (0-1 vs. 2), a fájdalom pontszám (van vagy nincs), a korábbi kemoterápiás kezelések száma (1 vs. 2), és a betegség-progresszió típusa (csak PSA v. radiológiai) szerint rétegezett lograng-próba alapján határozták meg.

^b A relatív hazard egy rétegezett arányos hazard modell alapján került meghatározásra. A < 1 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).

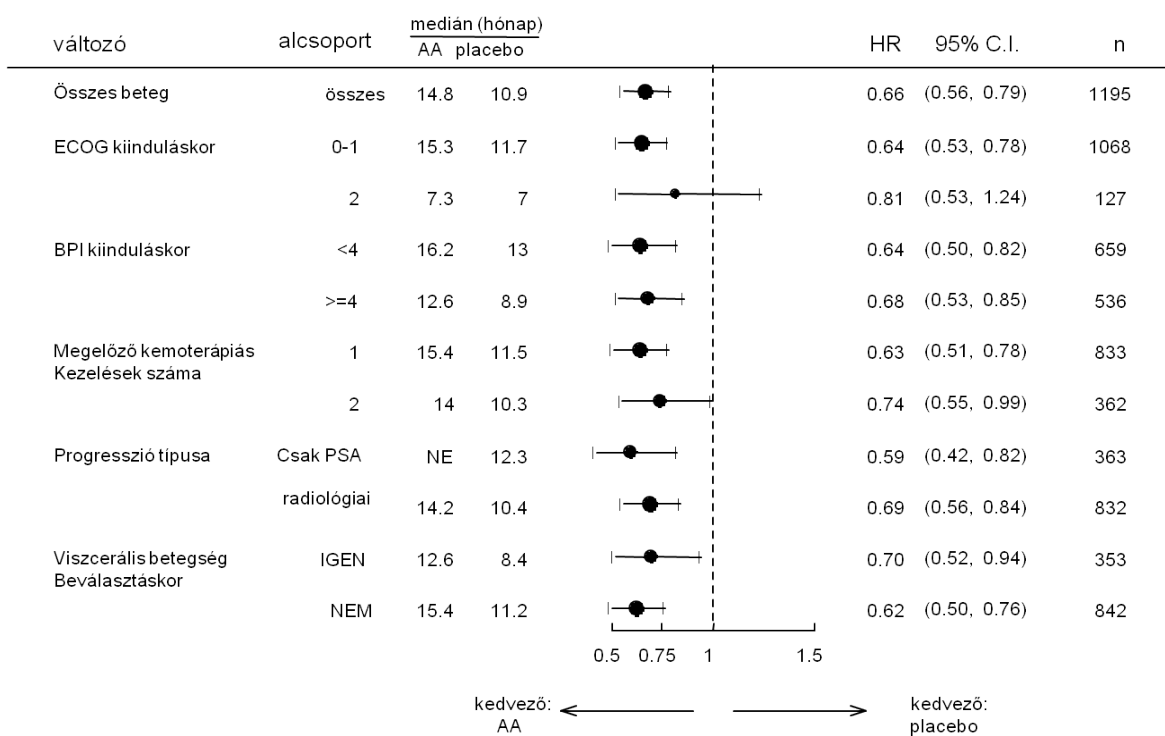
6. ábra: A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek Kaplan-Meier-féle túlélési görbéi



AA=ZYTIGA

A túlélési alcsoport elemzés a ZYTIGA-val kezelték meggyőző túlélési előnyét igazolta (lásd 7. ábra)

7. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként: relatív hazard és 95%-os konfidencia intervallum



AA=ZYTIGA; BPI=rövid fájdalomértékelő skála; C.I.=konfidencia intervallum; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = relatív hazard; 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 placebo-kezelésben részesülőkhez 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 (HR = 0,580; 95% 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 (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Fájdalom

A ZYTIGA-val kezeltéknél a placebo-csoporthoz 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 fájdalom intenzitás pontszám 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 fájdalom pontszáma ≥ 4 volt, és rendelkezésre állt legalább egy, a vizsgálat megkezdése után meghatározott fájdalom pontszám (N = 512).

A ZYTIGA-val kezelt betegeknél a placebo-csoporthoz képest kisebb arányú volt a fájdalom progressziója 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) és 18 (35% vs. 46%) hónap után. A fájdalom progresszió meghatározása: a BPI-SF szerinti legrosszabb fájdalom pontszám 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 a 25-ös percentilisének a ZYTIGA-val kezelt csoportjában 7,4 hónap, míg a placebo-kezelést kapó betegeknél 4,7 hónap volt.

Csontrendszeri események

A ZYTIGA-val kezelt betegek csoportjában a placebo-csoporthoz 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 a 25-ös percentilisének a ZYTIGA-val kezelt csoportjában a kontrollcsoporténak a 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 prosztatatarák indikációban. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az abirateron-acetát adagolását követően vizsgálták az abirateron és abirateron-acetát farmakokinetikáját egészségeseknél, metasztatikus prosztatatarákos betegeknél és máj- vagy vesekárosodásban szenvedő, nem rákos betegeknél. 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 10-szeres (AUC) és akár 17-szeres (C_{max}) emelkedését eredményezi, az étel zsírtartalmától függően. Szokásos zsírtartalmú és zsírösszetételű ételek fogyasztásakor, a ZYTIGA étkezés közbeni bevétele esetén, nagy mértékben változó vérszint várható. Emiatt a ZYTIGA-t tilos étellel együtt bevenni. Nem vehető be étkezés után legalább 2 órán át, illetve a ZYTIGA bevételét követően legalább 1 órán át nem szabad enni. A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A ^{14}C -abirateron 99,8%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A látszólagos megoszlási 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 azután 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 plazma felezési ideje kb. 15 óra. Az 1000 mg ^{14}C -abirateron-acetát per os beadása 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 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 kb. 11% és 260%-kal emelte a szervezetben lévő abirateron-szintet a meglévő enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az átlagos plazma felezési 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 gyógyszer szabad frakció 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 művesekezést kapó, végstádiumú vesebetegségben szenvedők és normális veseműködésű, megfeleltetett kontroll alanyok részvételével hasonlították össze. Egyszeri, szájon át adott 1000 mg abirateron nem emelte a szervezetben lévő abirateron-szintet a dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél, történő alkalmazás (beleértve a súlyos vesebetegségeket 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 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 nemiszervekre kifejtett hatást is megfigyelték, 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 karcinogenitási 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 karcinogenitási 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.

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, koloid 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-acetát filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

253,2 mg laktóz és 13,5 mg nátrium 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) kezelése 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 androgen deprivációs kezelést követően tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és akiknél a klinikai állapot alapján a kemoterápiás kezelés még nem volt indokolt (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

A javasolt 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 gyógyszeres kasztrációt luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) analógokkal folytatni kell.

Javasolt monitorozás

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

A beteg szérum káliumszintjét ≥ 4 mmol/l 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 hypertóniát, oedemát és más, nemmineralokortikoid 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 (az alanin-transzamináz [ALT] vagy az aszpartát-aminotranszferáz [AST] szintje a normálérték felső határának [ULN (Upper Limit of Normal)] 5-szöröse 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 (az ALT vagy az AST értéke a normálérték felső határának 20-szorosa), 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 közepes fokú májkárosodás (Child-Pugh B stádium) körülbelül négyszeresére növelte az abirateron szisztémás expozícióját 1000 mg per os abirateron-acetát egyszeri alkalmazását követően (lásd 5.2 pont). A közepes fokú vagy súlyos 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 vesekárosodott 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 esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A ZYTIGA szájon át történő alkalmazásra való.

A tablettákat étkezés után legalább két órával kell bevenni, és a tabletták bevitelét követően legalább egy órával nem szabad enni. A 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 prednizzonnal vagy prednizolonnal együttadva, Ra-223-mal kombinációban ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mineralokortikoid túlsúly okozta hypertensio, hypokalaemia, folyadékretenció és szívelégtelenség.
A ZYTIGA a CYP17-gátlás miatt megemelkedett mineralokortikoid-szintek (lásd 5.1 pont) következményeként hypertenziót, 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 szívinfarktusz vagy kamrai ritmuszavar, illetve súlyos vesekárosodás).

A ZYTIGA fokozott körültekintéssel adható olyan betegnek, akinek kórelőzményében cardiovascularis betegség szerepel. A ZYTIGA-val végzett fázis III vizsgálataiból kizárták a következő betegeket: nem kontrollált hypertensio, 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 kardiális működést vizsgálni kell (pl. echokardiográfia) olyan betegeknél, akiknél a pangásos szívelégtelenség magas kockázata áll fenn (pl. szívelégtelenség a kórelőzményben, nem kontrollált hypertensio, szíveredetű események, mint az ischaemias szívbetegség). A ZYTIGA-kezelés megkezdése előtt a szívelégtelenséget kezelni, a kardiális működést optimalizálni kell. A hypertenziót, 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 tüneteket és panaszokat 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 kardiális 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 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 transzaminázok azonnali mérése szükséges. Amennyiben az ALT- vagy AST-érték bármikor a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó mértékben megnő, a kezelést azonnal meg kell szakítani, és a májfunkciót szigorúan ellenőrizni kell. A kezelést 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 (az ALT vagy AST értéke a normálérték felső határának 20-szorosa), 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.

Közepes fokú vagy súlyos 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 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 4.2, 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 növelt 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.

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 galaktóz intoleranciában, Lapp laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A gyógyszer adagonként (két tablettát) több mint 1,18 mmol (vagy 27 mg) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

Lehetséges kockázatok

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

A csont- és izomrendszerre gyakorolt hatások

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

Gyógyszerkölsönhatások

Az abirateron expozíció csökkenés kockázata miatt a kezelés alatt kerülni kell a CYP3A4 erős induktorainak használatát, 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 abirateron-acetátra

Étkezéssel együtt történő adagolásakor jelentősen elhúzódik az abirateron-acetát 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 AUC₀₀ értéke 55%-kal csökkent.

Az erős CYP3A4-induktorok (pl.: fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, lyukas levelű 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 egészséges önkéntesek egy elkülönített klinikai farmakokinetikai interakciós vizsgálatában.

Egyéb gyógyszerekre 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 CYP2D6 enzimrendszeren aktiválódó vagy metabolizálódó gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, különös tekintettel a szűk terápiás indexű gyógyszerekre. A CYP2D6 enzimrendszeren metabolizálódó, szűk 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 önkénteseken végzett CYP2C8 gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatában pioglitazon és egyszeri adagban adott 1000 mg abirateron 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. Ezen eredmények alapján nem várható az expozíció klinikailag jelentős emelkedése amikor a ZYTIGA-t együtt adják elsősorban CYP8C8 által eliminált gyógyszerekkel, a betegeknél szoroson monitorozni kell az egyidejűleg alkalmazott, szűk terápiás ablakú CYP2C8 szubsztráttal összefüggő toxicitás tüneteit.

In vitro a major abirateron-szulfát és N-oxid abirateron-szulfát metabolitok hepatikus 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 készítményekkel

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 spironolaktont kötődik az androgén receptorhoz, és megnövelheti a prosztata-specifikus antigén- (PSA-) szintet. 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 reprodukció 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 befolyásolta a hím és nőstény patkányok fertilitását, azonban ezek a hatások teljes mértékben átmenetiek 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 fázis III vizsgálatok mellékhatásainak egy analizésében a betegek $\geq 10\%$ -ánál megfigyelt mellékhatások a perifériás oedema, a hypokalaemia, a hypertonia, a húgyúti fertőzés és az emelkedett alanin-aminotranszferázszint és/vagy az emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint voltak.

További fontos mellékhatások közé tartoznak a szívbetegségek, hepatotoxicitás, törések és az allergiás alveolitis.

A ZYTIGA-kezelés a hatásmechanizmus farmakodinámiás következményeként hipertenziót, hypokalaemiát és folyadékretenciót okozhat. A fázis III klinikai vizsgálatokban az abirateron-acetát kezeléssel összefüggően a placebo-kezeléshez képest gyakrabban figyelték meg a mineralokortikoidok várható mellékhatásait: hypokalaemia 18% vs. 8%, hipertensio 22% vs. 16% és folyadékretenció (perifériás oedema) 23% vs. 17%. Az abirateron-acetáttal kezelt betegeknek a mellékhatásokra vonatkozó, közös terminológiai kritériumoknak (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE) (4.0 verzió) megfelelő 3. és 4. fokozatú hypokalaemiát sorrendben a betegek 6%-ánál és 2%-ánál figyelték meg, CTCAE (4.0 verzió) 3. és 4. fokozatú hypertoniát a betegek 8%-ánál és 5%-ánál figyelték meg, és 3. és 4. fokozatú folyadékretenciót (perifériás oedema) a betegek 1%-ánál és 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 prosztatákban szenvedő, korábban LHRH analóggal vagy kasztrációval kezelt betegek klinikai vizsgálataiban a ZYTIGA-t naponta 1000 mg-os dózisban alkalmazták kis dózisu prednizonnal vagy prednizolonnal (napi 5 vagy 10 mg, az indikációtól függően).

A klinikai vizsgálatokban és a forgalmazás megkezdését 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 csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatok során és a forgalmazás megkezdését követően felismert mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás és gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	nagyon gyakori: húgyúti fertőzés gyakori: sepsis
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: hipertensio
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 alanin-aminotranszferáz, és/vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferáz ^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 alanin-aminotranszferázszint és/vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, beleértve az emelkedett ALT-szintet, az emelkedett AST-szintet és a kóros májfunkciót is.

Az abirateron-acetát kezelt betegeknél a következő CTCAE (4. verzió) szerinti 3 -as súlyossági fokú mellékhatások fordultak elő: hypokalaemia 5%; húgyúti fertőzés 2%, emelkedett alanin-aminotranszferáz és/vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint 4%, hipertensio 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 jelent meg. A CTCAE (4. verzió) szerinti 4-es súlyossági fokú húgyúti fertőzés, emelkedett alanin-aminotranszferázszint és/vagy emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, hypokalaemia, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció és törések a betegek < 1%-ánál fordult elő.

A hormonszenzitív populációban a hipertonia és a hypokalaemia magasabb incidenciáját figyelték meg (3011-es vizsgálat). Hypertoniát a hormonszenzitív populáció (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 populáció (3011-es vizsgálat) betegeinek 20,4%-ánál figyelték 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 al csoportjában, akiknél a kiindulási ECOG teljesítmény státusz 2 volt, valamint az idős betegeknél (≥ 75 év).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Szív- és érrendszeri reakciók

A három fázis III vizsgálatból kizárták a következő betegségekben szenvedő alanyokat: nem kontrollált hipertensio, klinikailag jelentős szívbetegség, mint például bizonyított myocardialis infactus, 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%-kal csökkent ejekciós frakció. A vizsgálatba bevont összes beteg (az aktív készítménnyel és a placebóval kezelt betegek egyaránt) androgén-szuppressziós kiegészítő, többségében LHRH-analóg kezelést kapott, amely cukorbetegség, myocardialis infarctus kialakulásával és hirtelen halállal járhat. A fázis III 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

Az ALT-, AST- és összbilirubinszint emelkedésével járó hepatotoxicitásról számoltak be az abirateron-acetát kezelést kapó betegeknél. A fázis III vizsgálatokban az abirateron-acetáttal kezelt betegek megközelítőleg 6%-ánál jelentettek 3. és 4. fokozatú hepatotoxicitást (pl. az ALT- vagy AST-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 fázis III klinikai vizsgálatokban a májfunkciós értékek emelkedése gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknek ALT- és AST-értéke már a kiinduláskor emelkedett volt, a kiinduláskor normális értékűekhez képest. Az ALT- vagy AST-értékek a normálérték felső határának 5-szöröse fölé, illetve a bilirubin értékek a normálérték felső határának 3-szorosa fölé történő emelkedésekor az abirateron-acetát kezelést átmenetileg abbahagyták vagy végleg megszakították. Két esetben emelkedtek jelentősen a májfunkciós értékek (lásd 4.4 pont). Ennek a két betegnek, akiknek a kiindulási májfunkciója normális volt, az ALT- illetve

AST-szintjei a normálérték felső határának 15-40-szeresére, bilirubin szintjei 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 ALT- vagy AST-szint emelkedést 35 (6,5%) abirateron-acetáttal kezelt betegnél figyeltek meg. Az aminoszteráz-szint emelkedések minden esetben rendeződtek, kivéve 3 beteget (2 beteg új, többszörös májmetasztázissal és 1 beteg AST-szint emelkedéssel 3 héttel az abirateron-acetát utolsó adagját követően). A fázis III klinikai vizsgálatokban a kezelés megszakítását ALT-, illetve AST-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 ALT- és AST-szintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának 2,5-szerese, a bilirubinszintje magasabb volt, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese, valamint azokat is, akiknek aktív vagy tüneteket okozó vírusos hepatitis 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 ALT- és AST-értéke májmetasztázis nélkül a normálérték felső határának 2,5-szerese vagy annál magasabb, májmetasztázis jelenlétében a normálérték felső határának több mint 5-szöröse volt. A 302-es vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknek májmetasztázisa volt illetve kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiinduláskor ALT- és AST-értéke a normálérték felső határának 2,5-szerese 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 az ALT- vagy AST-értékek a normálérték felső határának 20-szorosa 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 az arrhythmiaakra, a hypokalaemiára, illetve folyadékretencióra utaló panaszok és tünetek ellenőrzését. 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 herékben, a mellékvesékben és a prosztatatumorban termelődik, és az androgén bioszintéziséhez 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 prosztaták 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 kimutathatósági szint alá csökkenti (a forgalomban lévő assay-k használatával).

Farmakodinámiás hatások

A ZYTIGA nagyobb mértékben csökkenti a szérumszintet, mint az LHRH-analógok önmagukban vagy kasztrációval együtt alkalmazva. Ez az androgén bioszintézishez szükséges CYP17 enzim gátlásának köszönhető. A PSA biomarkerként szolgál a prosztatákos betegeknek. Egy olyan fázis III 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, placebo-kontrollos, multicentrikus fázis III klinikai vizsgálatban (3011-es, 302-es és 301-es vizsgálat) igazolták, mHSPC-ben és mCRPC-ben szenvedő betegeknek. A 3011-es vizsgálatba olyan, újonnan diagnosztizált (a randomizációtól számított 3 hónapon belül), 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-vel rendelkezett a beteg: (1) ≥ 8 -as Gleason-pontszám (2); 3 vagy több lézió jelenléte a csontok képpalkotó vizsgálatán; (3) mérhető visceralis (a nyirokcsomóbetegséget kivéve) metasztázis jelenléte. Az aktív karon a ZYTIGA-t 1000 mg-os napi adagban, napi egyszeri 5 mg, kis dózisú prednizonnal 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 tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató betegeket vontak be, akik korábban docetaxel-kezelésben nem részesültek; 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 prednizonnal 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 androgén receptorhoz, és megnövelheti a PSA-szintet.

3011-es vizsgálat (újonnan 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 teljesítmény státusz 0 vagy 1 volt. Az ismert agyi áttétekkel bíró, a nem beállított hypertóniás, 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, 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. Az összetett elsődleges hatásossági végpontok a teljes túlélés (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 prosztatatarák 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 idővel definiálták. A radiológiai progresszióba tartozott a csontok képképző vizsgálatán látott progresszió (a módosított PCWG2 – *Prostate Cancer Working Group 2* – szerint) vagy a lágyszöveti CT-vel vagy MRI-vel 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, beválogatás szerinti populáció (PCR3011-vizsgálat)

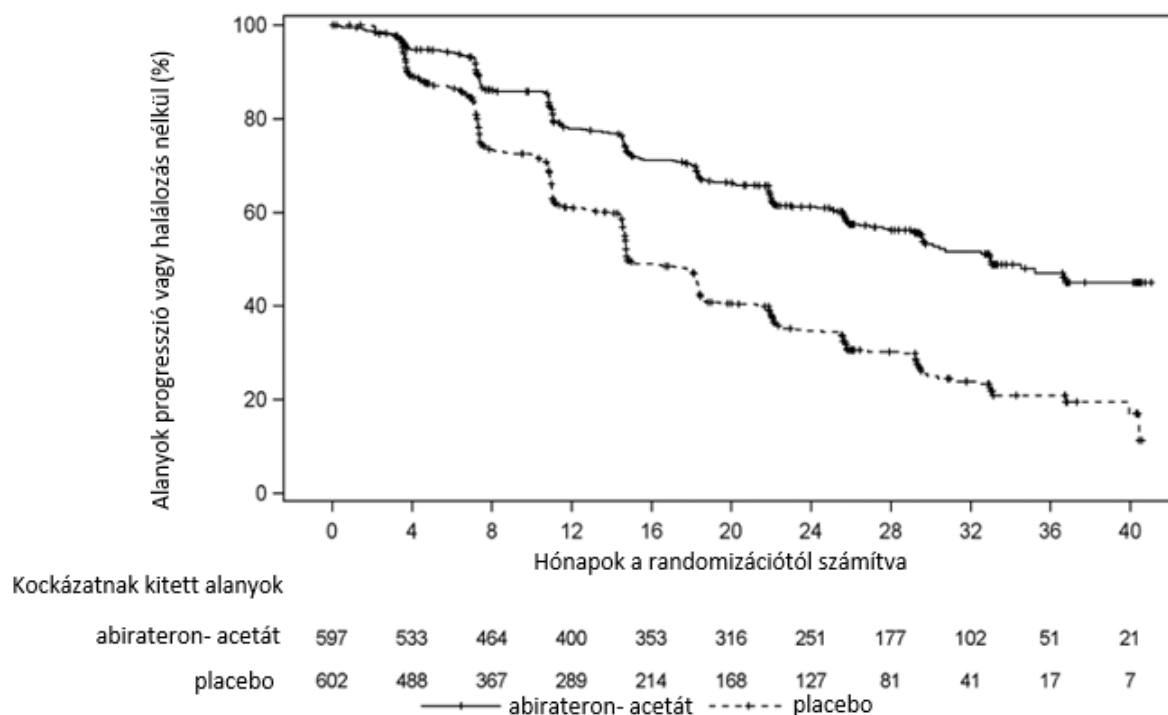
	AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzorált	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Az eseményig eltelt idő (hónap)		
Medián (95%-os CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Tartomány	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív házárd (95%-os CI) ^b	0,466 (0,394, 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 teljesítmény státusz 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. Relatív házárd < 1 az AA-P-nek kedvez.

1. ábra: A radiológiai progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle pontdiagramja, beválogatás szerinti populáció (PCR3011-vizsgálat)



A teljes túlélés AA-P-nek plusz ADT-nek kedvező, statisztikailag szignifikáns javulását észlelték, a halálozási kockázat 38%-os csökkenése mellett, a placebo plusz ADT-hez viszonyítva (HR = 0,621; 95%-os CI: 0,509, 0,756; $p < 0,0001$), a teljes túlélés előre meghatározott, 0,010-es határértékét az első időközi analízis időpontjába átlépve (lásd 3. táblázat és 2. ábra).

3. táblázat: Teljes túlélés – Rétegzett analízis, beválogatás szerinti populáció (PCR3011-vizsgálat)

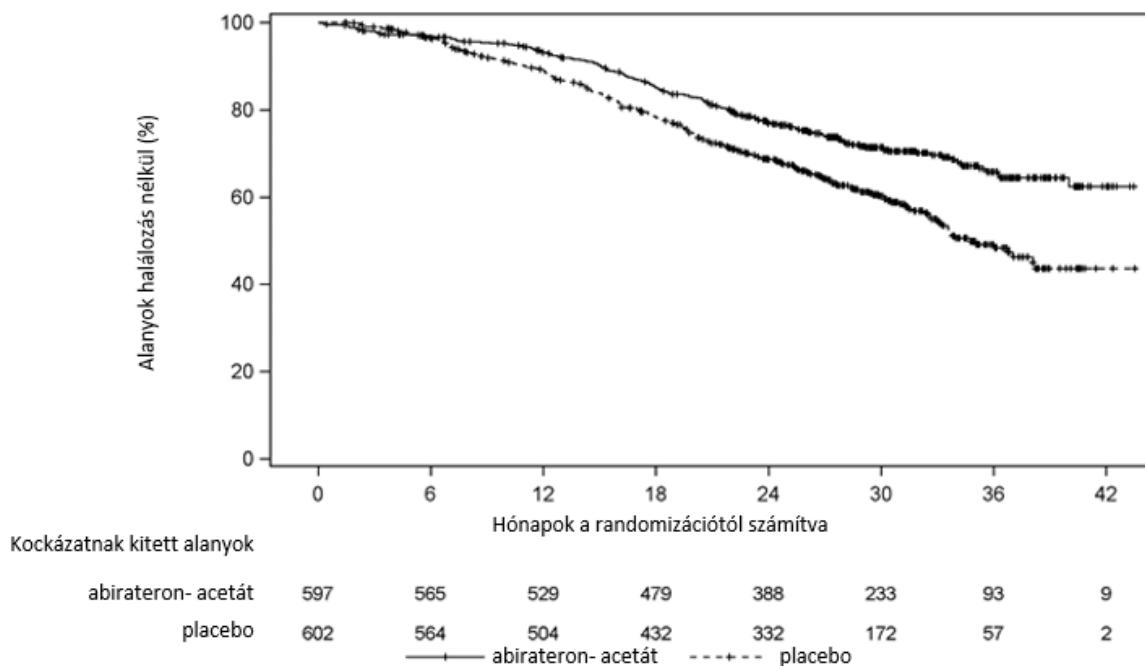
	AA-P	Placebo
Randomizált betegek	597	602
Esemény	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Cenzorált	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Teljes túlélés (hónap)		
Medián (95%-os CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Tartomány	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív hazárd (95%-os CI) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Megjegyzés: + = cenzorált megfigyelés, NE = nem becülhető. AA-P = alanyok, akik abirateron-acetátot és prednizont kaptak.

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

^b A relatív hazárd egy rétegzett arányos hazárd modellből származik. Relatív hazárd < 1 az AA-P-nek kedvez.

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle pontdiagramja, beválogatás szerinti populáció (PCR3011-vizsgálat)



Az alsocsoport-analízisek következtében a ZYTIGA-kezelésnek kedveznek. Az AA-P kezelés hatása az rPFS-re és az OS-re az előre meghatározott alsocsoportokban kedvező volt, és összhangban volt a teljes vizsgálati populációval, kivéve a 2-es pontszámú ECOG alsocsoportot, 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 placebo-kezeléshez viszonyított kedvező hatását minden, előre meghatározott másodlagos végpont esetén igazolták, az alábbiak szerint:

A csontrendszerrel összefüggő eseményig (SRE) eltelt idő: A csontrendszerrel összefüggő esemény kockázatában 30%-os csökkenés következett be ($HR = 0,703$; 95%-os CI: $[0,539, 0,916]$, $p = 0,0086$). Az SRE-ig eltelt medián időtartam nem került elérésre sem a ZYTIGA-, sem a placebo-kar esetén.

A PSA progressziójáig eltelt idő a PCWG2 kritériumok alapján: A PSA progressziójáig eltelt medián időtartam 33,2 hónap volt a ZYTIGA-t kapó betegeknél, és 7,4 hónap volt a placebót kapó betegeknél ($HR = 0,299$; 95%-os CI: $[0,255, 0,352]$, $p < 0,0001$).

A rákövetkező kezelésig eltelt idő: A rákövetkező kezelésig eltelt medián időtartam az időközi analízis időpontjában nem került elérésre a ZYTIGA-t kapó betegeknél, és 21,6 hónap volt a placebót kapó betegeknél ($HR = 0,415$; 95%-os CI: $[0,346, 0,497]$, $p < 0,0001$).

A kemoterápia elkezdéséig eltelt idő: A kemoterápia elkezdéséig eltelt medián időtartam nem került elérésre a ZYTIGA-t kapó betegeknél, és 38,9 hónap volt a placebót kapó betegeknél ($HR = 0,443$; 95%-os CI: $[0,349, 0,561]$, $p < 0,0001$).

A fájdalom progressziójáig eltelt idő: A fájdalom progressziójáig eltelt medián időtartam nem került elérésre a ZYTIGA-t kapó betegeknél, és 16,6 hónap volt a placebót kapó betegeknél ($HR = 0,695$; 95%-os CI: $[0,583, 0,829]$, $p < 0,0001$).

A feltárási jellegű végpontok többsége az abirateron-acetát- és prednizon-kezelésnek (AA-P) kedvezett a placebohoz képest.

302-es vizsgálat (korábban kemoterápiában nem részesülő betegek)

Ebbe a vizsgálatba olyan, ezt megelőzően kemoterápiában nem részesülő betegeket vontak be, akik tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és a klinikum alapján még nem volt szükséges számukra kemoterápia. 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 tünetekkel bírónak.

A 302-es vizsgálatba bevont betegek (n = 1088) medián életkora a ZYTIGA és prednizon vagy prednizolon kezelteknél 71 év, illetve a placebo és prednizon vagy prednizolon kezelteknél 70 év volt. A ZYTIGA-val kezelt betegek rassz szerinti megoszlása az alábbi volt: fehér: 520 (95,4%), feketebőrű: 15 (2,8%), ázsiai: 4 (0,7%) és egyéb: 6 (1,1%). Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítmény státusza 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. Az elsődleges végpontok a teljes túlélés (Overall Survival, OS) és radiológiai progressziómentes túlélés (radiographic Progression-Free Survival, rPFS) volt. Az elsődleges végpontok mérésén túl, a kezelési előnyöket a daganatos fájdalom miatt szükségessé váló opiát használatig eltelt idővel, a kemoterápia megkezdéséig eltelt idővel, az ECOG szerinti teljesítmény státusz ≥ 1 pontos romlásáig és a Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) feltétele szerinti PSA-szint emelkedéséig eltelt idővel mérték. A vizsgálat szerinti kezelést a klinikailag egyértelmű progresszió esetén hagyták abba. A kezelést a kezelőorvos döntése alapján akkor is abbahagyhatták, ha radiológiai progressziót igazoltak.

A radiológiai progressziómentes túlélést (radiographic Progression-Free Survival, rPFS) meghatározott időközönként végzett képalkotó vizsgálatok alapján értékelték a PCWG2 feltétel rendszere szerint (a csontelváltozások szempontjából) és a módosított Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) kritérium rendszere szerint (a lágyrész elváltozások 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 placeboval kezelt betegek közül 251 (46%) esetben bizonyítottak a 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

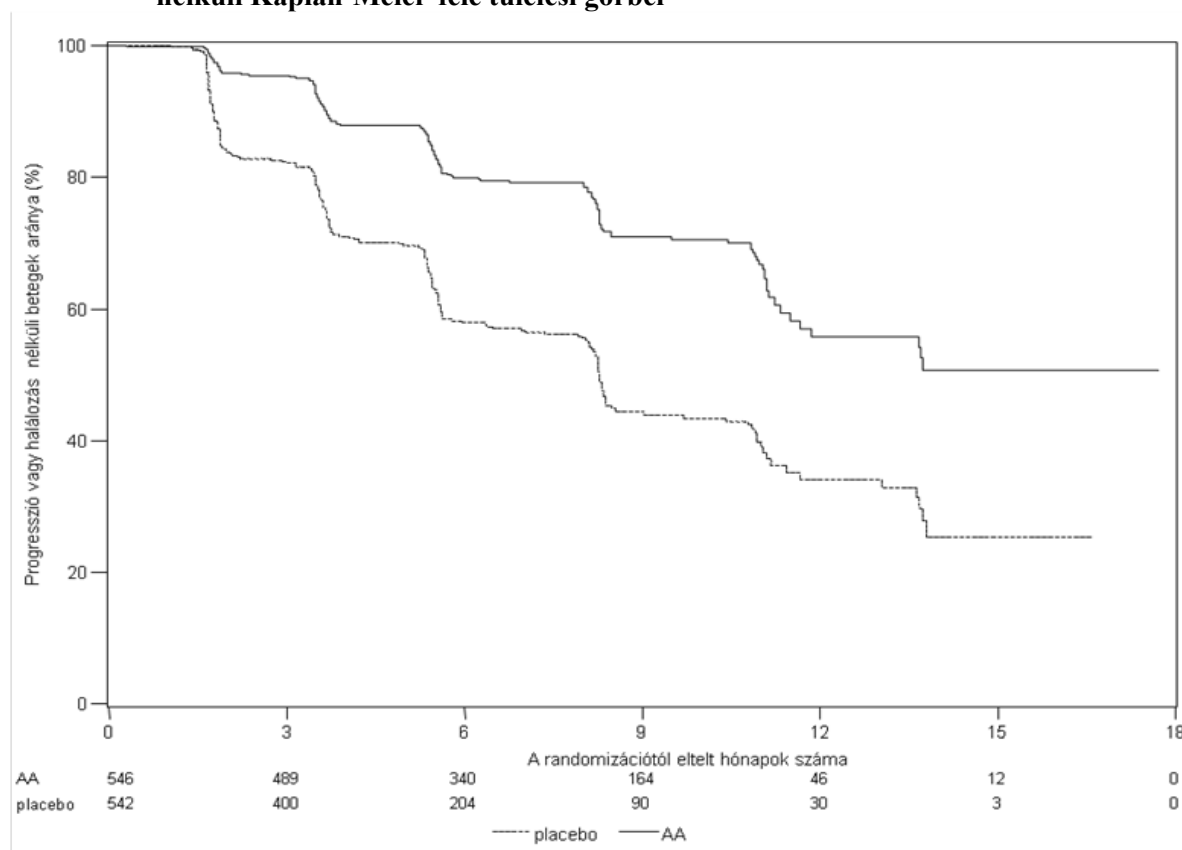
	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Radiológiai progresszió nélküli túlélés (Radiographic Progression-free Survival [rPFS])		
Progresszió vagy halál	150 (28%)	251 (46%)
Medián rPFS (hónapok)	nem elért	8,3
(95%-os CI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p-érték*	$< 0,0001$	
Relatív házard** (95%-os CI)	0,425 (0,347;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

NE: Nem becsült.

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

** A < 1 relatív házard a ZYTIGA előnyét jelenti.

3. ábra A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-agonistával 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. A vizsgálok által végzett a(z) rPFS radiológiai áttekintést, 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 (HR = 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.

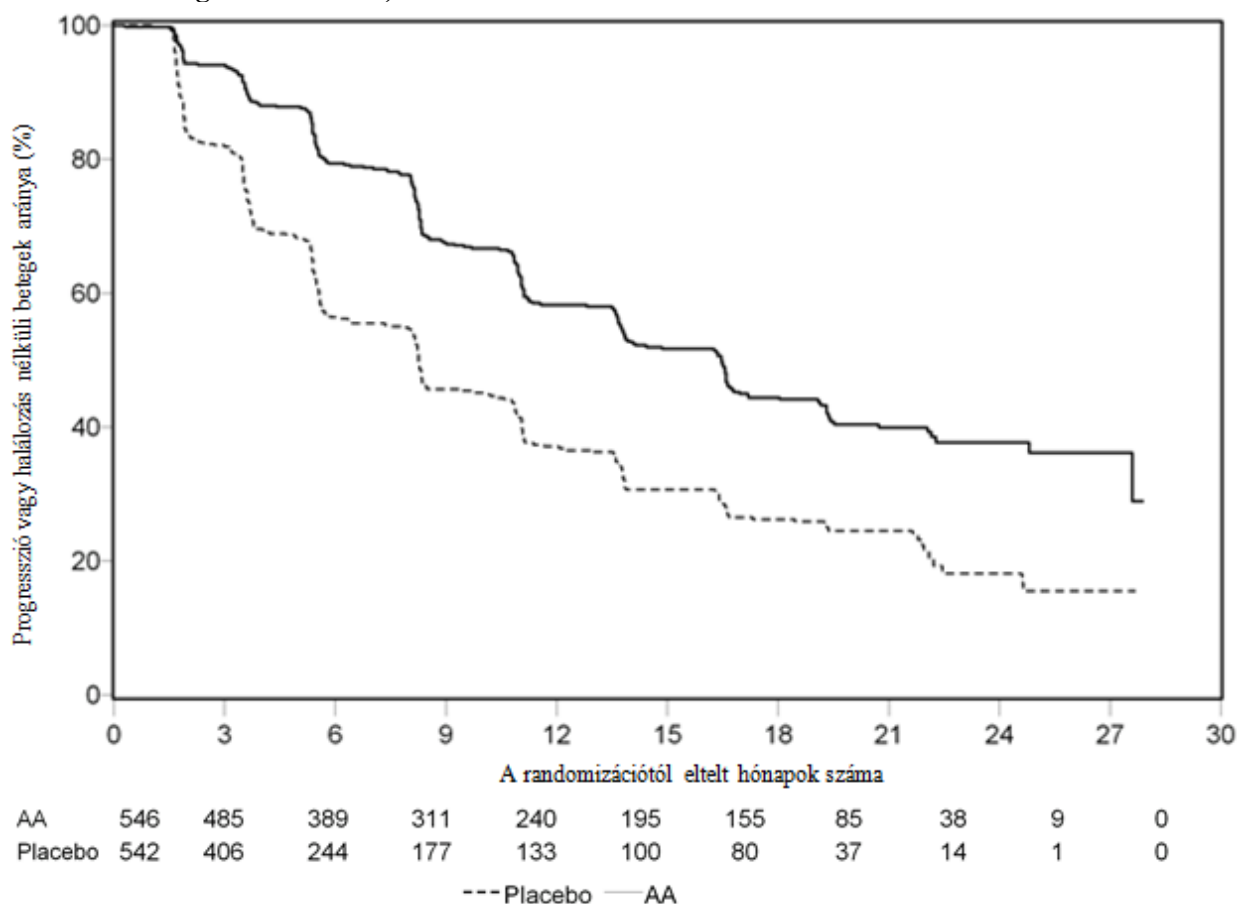
5. táblázat: 302-es vizsgálat: A radiológiai progresszió nélküli túlélés ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, plusz LHRH-analóggal kezelt vagy megelőző kasztráción átesett betegeknél (az OS második időközi értékelésekor-vizsgálói áttekintés)

	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 házard** (95%-os CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

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

** A < 1 relatív házard a ZYTIGA előnyét jelenti.

4. ábra A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-agonistával 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 nyílttá tették és a placebo kezelést kapó beteg részére felajánlották a ZYTIGA kezelést. A teljes túlélés hosszabb volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, mint a placeboval kezeltéknél, 25%-kal csökkent a halálozás kockázata (HR = 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 placebo-kezelést 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 (HR=0,806; 95%-os CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) és az OS medián érték 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

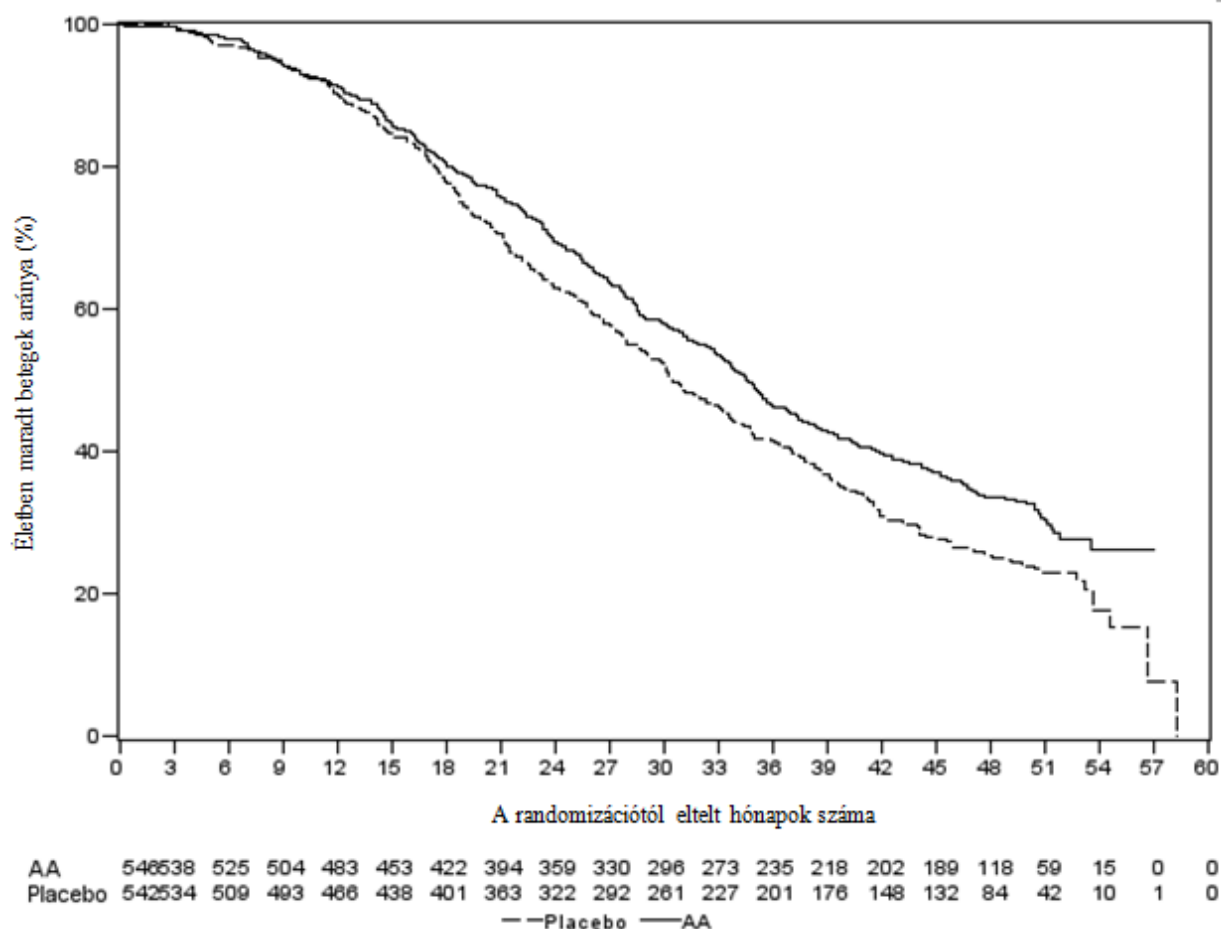
	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
Túlélés időközi értékelése		
Halál (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	nem elért (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-érték*	0,0097	
Relatív hazard** (95%-os CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Túlélés végső értékelése		
Halál	354 (65%)	387 (71%)
Medián túlélés 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 teljesítmény státusz pontszám (0 vagy 1) szerint rétegzett lograng-próba alapján határozták meg.

** A < 1 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 placebóval kezeltéknél (HR = 0,488; 95%-os CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). A ZYTIGA-kezeléssel megközelítőleg megduplázódott a PSA progresszióig eltelt idő (HR = 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 lágyszöveti betegség mérhető volt, a teljes és részleges tumorválaszt mutatók száma jelentősen emelkedett ZYTIGA-kezeléssel.

A daganatos fájdalom miatt szükséges opiát használatáig eltelt idő: a prosztatatarák okozta fájdalom miatt szükséges opiát használatáig eltelt idő medián értéke 33,4 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, míg a placebóval kezeltéknél 23,4 hónap volt (HR = 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 (HR = 0,580; 95%-os CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Az ECOG szerinti teljesítmény státusz ≥ 1 ponttal törénő romlásáig eltelt idő: Az ECOG szerinti teljesítmény státusz ≥ 1 ponttal törénő romlásáig eltelt idő mediánja 12,3 hónap volt a ZYTIGA-val kezeltéknél, és 10,9 hónap volt a placebóval kezeltéknél (HR = 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 adók arányaként határozták meg, a RECIST kritériumok szerint (kiinduláskor a nyirokcsomó méretnek ≥ 2 cm kellett lenni célkárosodásként). A kiinduláskor a mérhető betegségben szenvedő betegek közül a teljes választ adók aránya 36% volt a ZYTIGA-csoportban és 16% a placebo-csoportban ($p < 0,0001$).

Fájdalom: A ZYTIGA-kezelés az átlagos fájdalom intenzitását 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 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 placebóhoz 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 (amit a kiindulási értéktől/nadírtól számított 25%-os emelkedésben állapítottak meg), valamint a protokollban meghatározott radiológiai progresszióig és tüneteket okozó vagy klinikai progresszióig. Ebből a vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a prosztatatarákot 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: 737 (93,2%), feketebőrű: 28 (3,5%), ázsiai: 11 (1,4%) és egyéb: 14 (1,8%) volt. A vizsgálatba bevont betegek 11%-ának 2 pont volt az ECOG teljesítmény státusz 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 májgátéte.

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 kezelttekkel, 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

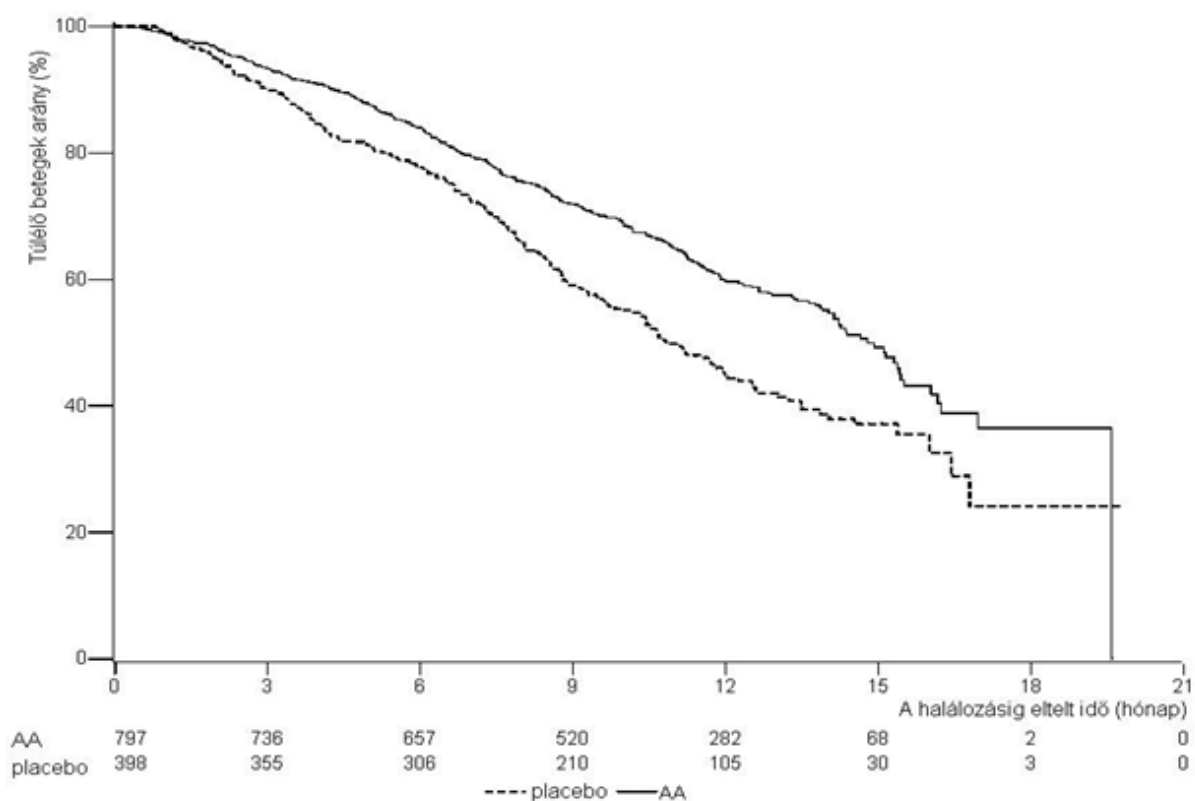
	ZYTIGA (n = 797)	Placebo (n = 398)
Elsődleges túlélés elemzés		
Halálozás (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medián túlélés (hónapok) (95%-os CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-érték ^a	< 0,0001	
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizált túlélési elemzés		
Halálozás (%)	501 (63%)	274 (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 teljesítmény státusz pontszám (0-1 vs. 2), a fájdalom pontszám (van vagy nincs), a korábbi kemoterápiás kezelések száma (1 vs. 2), és a betegség-progresszió típusa (csak PSA v. radiológiai) szerint rétegezett logrank-próba alapján határozták meg.

^b A relatív hazard egy rétegezett arányos hazard modell alapján került meghatározásra. A <1 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).

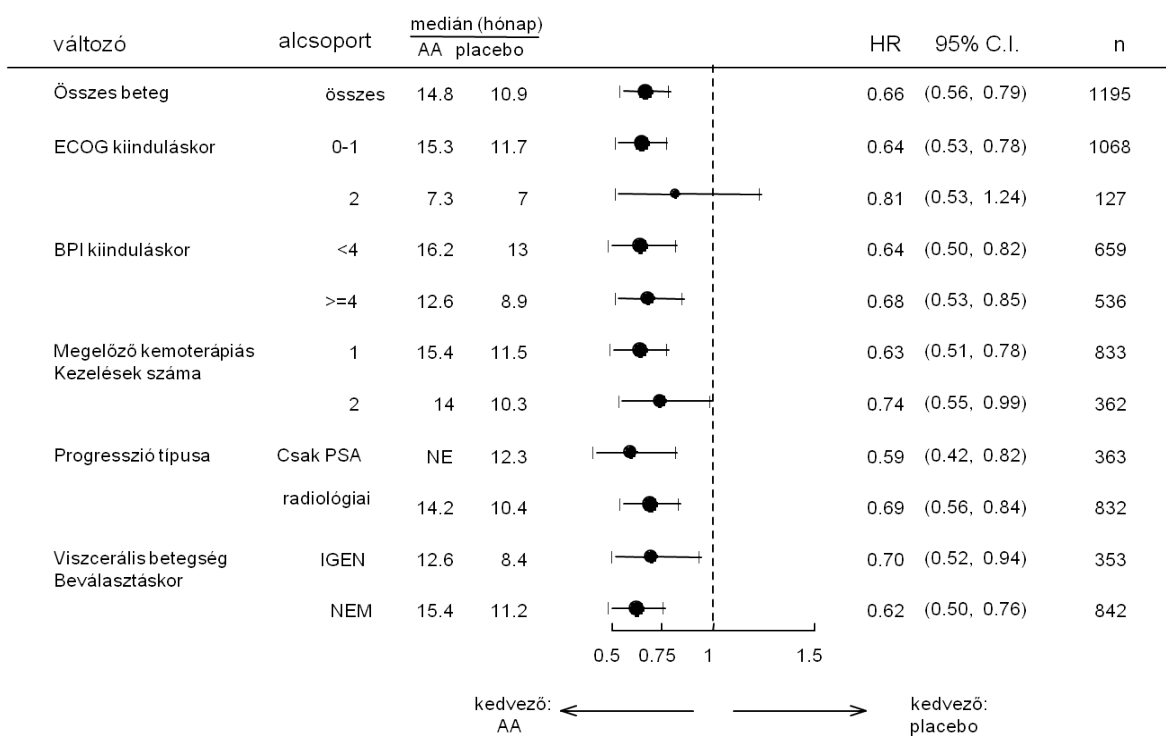
6. ábra: A ZYTIGA vagy placebo és prednizon vagy prednizolon kombinációval, valamint LHRH-analóggal vagy előzetes kasztrációval kezelt betegek Kaplan-Meier-féle túlélési görbéi



AA=ZYTIGA

A túlélési alcsoport elemzés a ZYTIGA-val kezelték meggyőző túlélési előnyét igazolta (lásd 7. ábra)

7. ábra: Teljes túlélés alcsoportonként: relatív hazard és 95%-os konfidencia intervallum



AA=ZYTIGA; BPI=rövid fájdalomértékelő skála; C.I.=konfidencia intervallum; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = relatív hazard; 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 placebo-kezelésben 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 (HR = 0,580; 95% 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 (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Fájdalom

A ZYTIGA-val kezeltéknél a placebo-csoporthoz 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 reagálónak, akinél a BPI-SF legrosszabb fájdalom intenzitás pontszám 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 fájdalom pontszáma ≥ 4 volt, és rendelkezésre állt legalább egy, a vizsgálat megkezdése után meghatározott fájdalom pontszám (N = 512).

A ZYTIGA-val kezelt betegeknél a placebo-csoporthoz képest kisebb arányú volt a fájdalom progressziója 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) és 18 (35% vs. 46%) hónap után. A fájdalom progresszió meghatározása: a BPI-SF szerinti legrosszabb fájdalom pontszám kiindulási értéktől számított $\geq 30\%$ -os emelkedése az előző 24 órában, a fájdalomcsillapító használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt csökkentése nélkül, vagy a fájdalomcsillapító használati pontszám két egymást követő kontrollvizsgálat során észlelt $\geq 30\%$ -os emelkedése. A fájdalom progressziójáig eltelt idő a 25-ös percentilisének a ZYTIGA-val kezelt csoportjában 7,4 hónap, míg a placebo-kezelést kapó betegeknél 4,7 hónap volt.

Csontrendszeri események

A ZYTIGA-val kezelt betegek csoportjában a placebo-csoporthoz 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 a 25-ös percentilisének a ZYTIGA-val kezelt csoportjában a kontrollcsoporténak a 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 prosztatatarák indikációban. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az abirateron-acetát adagolását követően vizsgálták az abirateron és abirateron-acetát farmakokinetikáját egészségeseknél, metasztatikus prosztatatarákos betegeknél és máj- vagy vesekárosodásban szenvedő, nem rákos betegeknél. 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 10-szeres (AUC) és akár 17-szeres (C_{max}) emelkedését eredményezi, az étel zsírtartalmától függően. Szokásos zsírtartalmú és zsírösszetételű ételek fogyasztásakor, a ZYTIGA étkezés közbeni bevétele esetén, nagy mértékben változó vérszint várható. Emiatt a ZYTIGA-t tilos étellel együtt bevenni. Nem vehető be étkezés után legalább 2 órán át, illetve a ZYTIGA bevitelét követően legalább 1 órán át nem szabad enni. A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A ^{14}C -abirateron 99,8%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A látszólagos megoszlási 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 azután 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 plazma felezési ideje kb. 15 óra. Az 1000 mg ^{14}C -abirateron-acetát per os beadása 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 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 kb. 11% és 260%-kal emelte a szervezetben lévő abirateron-szintet a meglévő enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az átlagos plazma felezési 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 gyógyszer szabad frakció 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 nem emelte a szervezetben lévő abirateron-szintet a dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél, történő alkalmazás (beleértve a súlyos vesebetegségeket 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 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 nemiszervekre kifejtett hatást is megfigyelték, 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 karcinogenitási 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 karcinogenitási 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.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag
mikrokristályos cellulóz (szilikátos)
kroszkarmellóz-nátrium
hipromellóz 2910 (15 mPa.S)
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát
vízmentes, koloid szilícium-dioxid
nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat
fekete vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
makrogol 3350
polivinil-alkohol
talkum
titán-dioxid

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

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

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

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

II. MELLÉKLET

- A. 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 S.p.A.
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**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket 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 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

KARTON 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 étkezés után legalább két órával vegye be, és ne egyen semmit a ZYTIGA bevitelét követően legalább egy órán át!
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 étkezés után legalább két órával vegye be, és ne egyen semmit a ZYTIGA bevitelét követően legalább egy órán át!
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

KARTON 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 étkezés után legalább két órával vegye be, és ne egyen semmit a ZYTIGA bevitelét követően legalább egy órán át!
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

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**KARTONTOK 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 étkezés után legalább két órával vegye be, és ne egyen semmit a ZYTIGA bevitelét követően legalább egy órán át!

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

KARTONTOK 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 étkezés után legalább két órával vegye be, és ne egyen semmit a ZYTIGA bevitelét követően legalább egy órán át!

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 filmtabletta
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 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 gyógyszert 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 képződést, 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 folyadékot tároljon a szervezete (folyadék visszatartás) vagy lecsökkenjen vérében a kálium nevű vegyi anyag 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 szedi:

- ha májbetegsége van;

- ha azt mondták Önnek, hogy magas a vérnyomása, szívbeteg 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 lábszárödémája van,
- ha prosztatatarák kezelésre korábban ketokonazolként ismert 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 okozta panaszok vagy tünetek lehetnek. Ritkán májműködési elégtelenség (melyet akut májelégtelenségnek neveznek) alakulhat ki, mely halálhoz vezethet.

Vörösvértestszám csökkenés, csökkent nemi vágy (libido), 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, gyógynövény készítmények (pl.: lyukas levelű 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 csökkentő kezelés növelheti a szívritmuszavarok kockázatát. Mondja el kezelőorvosának, ha olyan gyógyszereket kap:

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

- amelyekről ismert, hogy növelik a szívritmuszavarok kockázatát [pl. metadon (fájdalomcsillapításra és a gyógyszer hozzászokás miatti méregtelenítés 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 (a cukor egyik fajtája) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- Ez a gyógyszer napi adagonként (négy tablettát) megközelítőleg 27 mg nátriumot is tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

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-t étkezés után legalább két órával vegye be, és ne egyen semmit a ZYTIGA bevitelét követően legalább egy órában át!** (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 pontosan, kezelőorvosa utasításának megfelelően vegye be.
- 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 prednizon vagy prednizolon kezeléssel együtt.

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 prednizont vagy prednizolont, a következő nap a szokásos adagot vegye be.
- Ha több mint egy napig elfelejtette bevenni a ZYTIGA-t vagy prednizont vagy 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 beteg közül 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 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

magas vérzsírszint, mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció), szívelégtelenség, szapora szívverés, szepszisnek nevezett súlyos fertőzések, csonttörések, emésztési zavar, vér a vizeletben, bőrkütés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

tüdő irritáció (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).

A prosztatárákkal kezelt férfiaknál csontvesztés fordulhat elő. A ZYTIGA prednizonnal vagy prednizolonnal 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-acetát 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-tört fehér, 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
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

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 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 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 gyógyszert tartalmaz. Ezt a gyógyszert felnőtt férfiak esetén olyan prosztatarák kezelésére használják, amely a szervezet más részeire is áttérjedt. A ZYTIGA megakadályozza az Ön szervezetében a tesztoszteron képződést, 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 folyadékot tároljon a szervezete (folyadék visszatartás) vagy lecsökkenjen vérében a kálium nevű vegyi anyag 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 szedi:

- ha májbetegsége van;
- ha azt mondták Önnek, hogy magas a vérnyomása, szívbeteg 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 lábszárödémája van,
- ha prosztatarák kezelésre korábban ketokonazolként ismert 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 okozta panaszok vagy tünetek lehetnek. Ritkán májműködési elégtelenség (melyet akut májelégtelenségnek neveznek) alakulhat ki, mely halálhoz vezethet.

Vörösvértestszám csökkenés, csökkent nemi vágy (libido), 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, gyógynövény készítmények (pl.: lyukas levelű 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 csökkentő kezelés növelheti a szívritmuszavarok kockázatát. Mondja el kezelőorvosának, ha olyan gyógyszereket kap:

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

- amelyekről ismert, hogy növelik a szívritmuszavarok kockázatát [pl. metadon (fájdalomcsillapításra és a gyógyszer hozzászokás miatti méregtelenítés 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 (a cukor egyik fajtája) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- Ez a gyógyszer napi adagonként (két tablettát) megközelítőleg 27 mg nátriumot is tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

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-t étkezés után legalább két órával vegye be, és ne egyen semmit a ZYTIGA bevitelét követően legalább egy órán át!** (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 pontosan, kezelőorvosa utasításának megfelelően vegye be.
- 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 prednizon vagy prednizolon kezeléssel együtt.

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 prednizont vagy prednizolont, a következő nap a szokásos adagot vegye be.
- Ha több mint egy napig elfelejtette bevenni a ZYTIGA-t vagy prednizont vagy 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 beteg közül 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 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

tüdő irritáció (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).

A prosztatárral kezelt férfiaknál csontvesztés fordulhat elő. A ZYTIGA prednizzal 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 buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.) 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-acetát filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz (szilikátos), kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz 2910 (15 mPa.S); laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, vízmentes, kolloid 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, polivinil-alkoholt, 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.

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az abirateronra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A rhabdomyolysis/myopathia esetek latenciájára vonatkozó adatok összesített felülvizsgálata alapján ezeknek az eseteknek csaknem fele az abirateron-acetát (AA)-kezelés megkezdését követő 1-6 hónapban jelentkezett. Ezen megfigyelt tendencia alapján a kísérőiratokat (Alkalmazási előírás 4.4 pont) frissíteni kell annak érdekében, hogy tükrözzék a rhabdomyolysis/myopathia előfordulásának lehetőségét az AA-kezelés megkezdését követő 1-6 hónapon belül.

Ezenkívül az Alkalmazási előírás 4.3 és 4.4 pontját módosítani kell, hogy tükrözze a Xofigo (rádium-223) abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal való kombinációban történő alkalmazásának ellenjavallatát, és a törések és mortalitás fokozott kockázatát az abirateronnal kombinációban adott rádium-223-mal kezelt betegeknél.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása

Az abirateronra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az abirateron hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély feltételeinek a módosítását javasolja.