

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ZYTIGA 250 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 250 mg af abirateron acetati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 189 mg af laktósa og 6,8 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Hvítar eða beinhvítar sporöskjulaga töflur (15,9 mm langar x 9,5 mm breiðar), ígreypar með AA250 á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ZYTIGA er ætlað til meðferðar ásamt prednisóni eða prednisólóni við:

- nýgreindu hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum og verulegum áhættuþáttum (high risk) hjá fullorðnum karlmönnum, ásamt andrógenbælandi meðferð (sjá kafla 5.1).
- krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, hjá fullorðnum karlmönnum, sem eru án einkenna eða með væg einkenni þegar andrógenbælandi meðferð hefur brugðist og ekki hefur enn verið mælt með krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1).
- krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm, á eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem byggist á docetaxel.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viðeigandi heilbrigðisstarfsmaður skal ávísa lyfinu.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1.000 mg (fjórar 250 mg töflur) sem taka skal í einum skammti einu sinni á sólarhring og má ekki taka með mat (sjá „Lyfjagjöf“ hér fyrir neðan). Ef töflurnar eru teknar með mat eykst útsetning fyrir abirateroni (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Skammtar prednisóns eða prednisólóns

Við hormónaháðu krabbameini blöðruhálskirtli með meinvörpum er ZYTIGA notað ásamt 5 mg af prednisóni eða prednisólóni á dag.

Við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, er ZYTIGA notað ásamt 10 mg af prednisóni eða prednisólóni á dag.

Eistnabælingu með leysihormóni gulbúshormóns (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) hliðstæðum á að halda áfram meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum þegar eistnabæling hefur ekki verið gerð með skurðaðgerð.

Ráðlagt eftirlit

Mæla skal transamínasa í sermi áður en meðferð hefst, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðarinnar og mánaðarlega eftir það. Hafa skal mánaðarlegt eftirlit með blóðþrýstingi, kalíum í sermi og vökvæðun (sjá kafla 4.4). Hinsvegar skal fylgjast með sjúklingum sem eru í verulegri hættu á að fá hjartabilun á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar og á mánaðarfresti eftir það (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun fyrir eða ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með ZYTIGA stendur þarf að huga að því að halda kalíumgildinu $\geq 4,0$ mM.

Hjá sjúklingum sem fá ≥ 3 . stigs eitúráhrif, m.a. háþrýsting, blóðkalíumlækkun, bjúg og önnur eitúráhrif, sem eru ekki af völdum steinefnabarkstera, skal gera hlé á meðferð og gera viðeigandi ráðstafanir. Meðferð með ZYTIGA á ekki að hefja aftur fyrr en einkenni eiturvekunar hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upprunalegu ástandi.

Ef sólarhringskammtur af ZYTIGA, prednisóni eða prednisólóni gleymist skal halda meðferð áfram daginn eftir með venjulegum sólarhringskammti.

Eiturvekanir á lifur

Hjá sjúklingum sem fá eiturvekanir á lifur meðan á meðferð stendur (hækkun alanín aminótransferasa [ALT] eða aspartat aminótransferasa [AST] umfram 5-föld eðlileg efri mörk [ULN]), skal tafarlaust gera hlé á meðferð (sjá kafla 4.4). Meðferð má hefja að nýju, eftir að niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi eru aftur orðnar eins og þær voru hjá sjúklingi fyrir meðferð, og þá með minnkuðum skammti, 500 mg (tveimur töflum) einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem eru að fá meðferð að nýju skal mæla transamínasa í sermi á að minnsta kosti tveggja vikna fresti í þrjá mánuði og mánaðarlega eftir það. Ef eiturvekanir á lifur koma fram aftur á minnkuðum skammti, 500 mg á sólarhring, skal hætta meðferð.

Ef verulegar eiturvekanir á lifur (ALT eða AST 20-föld ULN) koma fram hjá sjúklingi meðan á meðferð stendur, skal hætta meðferðinni og sjúklingar eiga ekki að fá meðferð að nýju.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga sem hafa vægt skerta lifrarstarfsemi, Child-Pugh flokk A.

Sýnt hefur verið fram á að miðlungsmikið skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eykur útsetningu fyrir abirateroni u.þ.b. 4-falt eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku af abirateron acetati (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um klínískt öryggi og verkun við gjöf margra skammta af abirateron acetati hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokk B eða C). Ekki er hægt að veita ráðleggingar um aðlögun skammta. Meta skal vandlega notkun ZYTIGA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki skal nota ZYTIGA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og verulega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun ZYTIGA á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

ZYTIGA er til inntöku.

Töflurnar á að taka að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir að borðað er og ekki má borða í að minnsta kosti eina klukkustund eftir inntöku taflanna. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Konur sem eru eða gætu verið þungaðar (sjá kafla 4.6).
- Verulega skert lifrarstarfsemi [Child-Pugh flokkur C (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2)].
- ZYTIGA ásamt prednisóni eða prednisólóni má ekki nota ásamt Ra-223.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hár blóðþrýstingur, blóðkalíumlækkun, vökvasöfnun og hjartabilun vegna of mikils magns steinefnabarkstera

ZYTIGA getur valdið háum blóðþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun (sjá kafla 4.8) sem er afleiðing aukinnar blóðþéttni steinefnabarkstera vegna CYP17 hömlunar (sjá kafla 5.1). Samhliða gjöf barkstera bælir nýrilbarkarhvata (ACTH (adrenocorticotropic hormone)) sem dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við hækkun blóðþrýstings, blóðkalíumlækkun (t.d. sjúklingar á hjartaglykósíðum) eða vökvasöfnun (t.d. sjúklingar með hjartabilun, verulega eða hvikula hjartaöng, nýlegt hjartadrep eða hjartsláttaróreglu frá sleglum og sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi).

ZYTIGA á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma. Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá III. stigs rannsóknunum á ZYTIGA, einnig sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem hafði leitt til hjartadreps, segamyndun í slagæðum síðastliðna 6 mánuði, verulega eða hvikula hjartaöng, hjartabilun sem flokkast í NYHA (New York Heart Association) flokk III eða IV (rannsókn 301) eða flokk II til IV (rannsóknir 3011 og 302) og þeir sem höfðu útfallsbrot hjarta < 50%. Í rannsóknum 3011 og 302 voru sjúklingar með gáttatif eða aðrar hjartsláttartruflanir, sem þurftu lyfjameðferð, útilokaðir. Öryggi notkunar ZYTIGA hjá sjúklingum með útfallsbrot vinstri slegils < 50% eða hjartabilun af NYHA flokki III eða IV (í rannsókn 301) eða hjartabilun af NYHA flokki II til IV (rannsóknir 3011 og 302) var ekki staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Íhuga skal að meta starfsemi hjartans (t.d. hjartaómun) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með verulega hættu á hjartabilun (t.d. sögu um hjartabilun, háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða ástand eins og blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta). Áður en meðferð með ZYTIGA hefst þarf að meðhöndla hjartabilun þannig að hjartastarfsemi verði sem ákjósanlegust. Leiðrétta skal og ná stjórn á háþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun. Meðan á meðferð stendur skal á tveggja vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og á mánaðarfresti eftir það fylgjast með blóðþrýstingi, kalíumgildum í sermi, vökvasöfnun (þyngdaraukning, bjúgur í útlimum) og öðrum einkennum hjartabilunar og leiðréttu frávik. Lenging á QT bili hefur komið fram hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun í tengslum við ZYTIGA meðferð. Meta skal klínískt starfsemi hjartans, veita viðeigandi meðferð og íhuga að hætta þessari meðferð ef dregur klínískt marktækt úr starfsemi hjartans (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á lifur og skert lifrarstarfsemi

Umtalsverð aukning á blóðþéttni lifrarentsímna sem leiddi til þess að meðferð var hætt eða skammtar minnkaðir, átti sér stað í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá kafla 4.8). Mæla skal þéttni transamínasa í sermi áður en meðferð er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjú mánuðina og mánaðarlega eftir það. Ef klínísk einkenni eða vísbendingar um eiturverkanir á lifur koma fram skal mæla transamínasa í sermi, án tafar. Ef ALT eða AST fer á einhverjum tímavörðum yfir 5-föld ULN, skal stöðva meðferð án tafar og hafa náðið eftirlit með lifrarstarfsemi. Aðeins má hefja meðferð að nýju eftir að niðurstöður lifrarprófa hafa náð upphaflegum gildum hjá sjúklingi og þá með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

Ef alvarlegar eiturverkanir á lifur eiga sér stað hjá sjúklingi (ALT eða AST 20-föld ULN) einhvern tíma meðan á meðferð stendur, skal hætta meðferð og ekki veita viðkomandi sjúklingi meðferð aftur.

Sjúklingar með virka lifrabólgu af völdum veira eða lifrabólgu af völdum veira með einkennum voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum þannig að ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun ZYTIGA hjá þessum hópi.

Ekki liggja fyrir gögn um klínískt öryggi og verkun margra skammta af abiratoní acetatí handa sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C). Meta skal vandlega notkun ZYTIGA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki skal nota ZYTIGA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá bráðri lifrabilun og svæsinni lifrabólgu, stundum banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8).

Barksterameðferð hætt og viðbrögð við streituvaldandi aðstæðum

Gæta skal varúðar og hafa eftirlit með því hvort vanstarfsemi verður í nýrnahettum ef sjúklingar hætta á meðferð með prednisóni eða prednisólóni. Ef meðferð með ZYTIGA er haldið áfram eftir að barksterameðferð er hætt skal hafa eftirlit með einkennum of mikils magns steinefnabarkstera hjá sjúklingum (sjá upplýsingar hér fyrir framan).

Hjá sjúklingum sem eru á prednisóni eða prednisólóni og eru útsettir fyrir óvenjulegu álagi getur þurft að auka skammta barkstera fyrir og eftir slíkar aðstæður.

Beinþéttni

Minnkuð beinþéttni getur komið fram hjá karlmönnum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Notkun ZYTIGA ásamt sykurbarkstera gæti aukið þessi áhrif.

Fyrri notkun ketoconazols

Búast má við minni svörun hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með ketoconazoli við krabbameini í blöðruhálskirtli.

Blóðsykurshækkun

Notkun sykurstera getur aukið blóðsykurshækkun, því skal fylgjast vel með blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki.

Notkun samhliða krabbameinslyfjameðferð

Öryggi og verkun ZYTIGA samhliða krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

Óþol fyrir hjálparefnum

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, sem er sjaldgæft, Lapp laktósaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, skulu ekki taka lyfið. Lyfið inniheldur einnig meira en 1 mmól (eða 27,2 mg) af natríum í hverjum skammti sem samanstendur af fjórum töflum. Taka þarf tillit til þess hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu mataræði.

Hugsanleg áhætta

Blóðleysi og truflun á kynlífi geta komið fram hjá karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þ.m.t. þeim sem eru á meðferð með ZYTIGA.

Áhrif á beinagrindarvöðva

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ZYTIGA. Flest tilvik komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar og gengu til baka eftir að ZYTIGA meðferð var hætt. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem þekkt er að tengjast vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

Milliverkanir við önnur lyf

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 virkja meðan á meðferð stendur, nema ekkert annað meðferðarúrræði sé fyrir hendi, vegna hættu á að útsetning fyrir abirateróni minnki (sjá kafla 4.5).

Samsetningin abirateron og prednisón/prednisólón ásamt Ra-223

Ekki má nota abirateron og prednisón/prednisólón ásamt Ra-223 (sjá kafla 4.3) vegna aukinnar hættu á beinbrotum og tilhneigingar til aukinnar dánartíðni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem eru án einkenna eða með væg einkenni eins og kom fram í klínískum rannsóknum.

Mælt er með að eftirfylgjandi meðferð með Ra-223 sé ekki hafin í a.m.k. 5 daga eftir síðustu gjöf ZYTIGA ásamt prednisóni/prednisólóni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif fæðu á abirateron acetat

Ef lyfið er tekið inn með mat veldur það marktækri aukningu á frásogi abirateron acetats. Öryggi og verkun þegar það er tekið inn með mat hefur ekki verið staðfest því má ekki taka lyfið inn með mat (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á útsetningu fyrir abirateroni

Í klínískri rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörf hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu formeðferð með öflugum CYP3A4 virkja, rifampicini 600 mg á sólarhring í 6 daga og í kjölfarið stakan 1.000 mg skammt af abirateron acetati lækkaði meðalplasma AUC_∞ fyrir abirateron um 55%.

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) meðan á meðferð stendur nema ef annað meðferðarúrræði er ekki fyrir hendi.

Í annarri klínískri rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samhliða gjöf ketoconazols sem er öflugur CYP3A4 hemill engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf abiraterons.

Hugsanleg áhrif á útsetningu annarra lyfja

Abirateron er hemill á lyfjaumbrotsensímin CYP2D6 og CYP2C8 í lifur.

Í rannsókn sem gerð var til að ákvarða áhrif abirateron acetats (ásamt prednisóni) á stakan skammt af CYP2D6 hvarfefninu dextrometorfani var útsetning fyrir dextrometorfani (AUC) u.þ.b. 2,9-falt aukin. AUC₂₄ fyrir dextrorfan, virkt umbrotsefni dextrometorfans, jókst um u.þ.b. 33%.

Gæta skal varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem virkjast eða umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6, sérstaklega lyfjum sem hafa þröngt lækningalegt bil. Íhuga skal að minnka skammta lyfja sem hafa þröngt lækningalegt bil og umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainíð, codein, oxycodon og tramadol (síðastnefndu lyfin þrjú eru háð CYP2D6 til myndunar virkra verkjastillandi umbrotsefna).

Í rannsókn á milliverkunum CYP2C8 hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir pioglitazon um 46% og AUC minnkaði um 10% fyrir MII og M-IV sem eru virk umbrotsefni pioglitazons, þegar pioglitazon var gefið ásamt stökum 1.000 mg skammti af abirateron acetati. Þótt þessar niðurstöður bendi til að ekki er gert ráð fyrir aukinni útsetningu sem hefur klíníska þýðingu þegar ZYTIGA er gefið ásamt lyfjum sem skiljast aðallega út fyrir tilstilli CYP2C8 á að fylgjast með sjúklingum með tilliti til eiturverkana sem tengjast hvarfefni CYP2C8 sem eru með þröngt verkunarbil, ef þau eru notuð samhliða.

Sýnt var fram á *in vitro* að aðalumbrotsefnin, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat, hömluðu OATP1B1 lifrurupptöku flutningskerfinu sem getur aukið þéttni lyfja sem skilin eru út fyrir tilstilli OATP1B1. Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til að staðfesta milliverkanir vegna flutningskerfis.

Notkun samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QT bil

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT bil skal gæta varúðar við gjöf ZYTIGA ásamt lyfjum sem vitað er að lengja QT bil eða lyfjum sem geta valdið torsades de pointes eins og lyf í flokki IA (t.d. quinidin, disopyramíð) eða í flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilíð, ibutilíð) sem eru lyf við hjartsláttartruflunum, metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv.

Notkun samhliða spironolacton

Spironolacton binst andrógenviðtökum og getur aukið gildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blóðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)). Notkun samhliða ZYTIGA er ekki ráðlögð (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ZYTIGA á meðgöngu og lyfið er ekki ætlað til notkunar fyrir konur á barneignaraldri.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ekki er vitað hvort abirateron eða umbrotsefni þess berist í sæði. Sjúklingurinn verður að nota verjur ef hann hefur samfarir við þungaða konu. Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri verður að nota verjur ásamt annarri öruggri getnaðarvörn. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðganga

ZYTIGA er ekki ætlað konum og á ekki að nota handa konum sem eru eða gætu verið þungaðar (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Brjóstgjöf

ZYTIGA er ekki ætlað til notkunar fyrir konur.

Frjósemi

Abirateron hefur áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum, en áhrifin ganga til baka að fullu (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ZYTIGA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í greiningu á aukaverkunum í samsettum III. stigs rannsóknum með ZYTIGA voru aukaverkanir sem komu fram hjá $\geq 10\%$ sjúklinga bjúgur á útlimum, blóðkalíumlækkun, hár blóðþrýstingur, þvafgærasýking og hækkun alanín amínótransferasa og/eða hækkun aspartat amínótransferasa. Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru m.a. truflanir á hjartastarfsemi, eiturvekun á lifur, beinbrot og ofnæmslungnablóðrubólga (allergic alveolitis).

ZYTIGA getur valdið háum blóðþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun en það eru lyfjafræðileg áhrif verkunarháttar þess. Í III. stigs rannsóknum sáust þær aukaverkanir af steinefnabarksterum sem búist var við, oftast hjá sjúklingum sem voru á meðferð með abirateron acetati en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu: blóðkalíumlækkun 18% samanborið við 8%, hár blóðþrýstingur 22% samanborið við 16% og vökvasöfnun (bjúgur á útlimum) 23% samanborið við 17%. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati kom 3.og 4. stigs CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (útgáfa 4.0) blóðkalíumlækkun fyrir hjá 6% og 2% sjúklinga, 3.og 4. stigs CTCAE (útgáfa 4.0) hár blóðþrýstingur hjá 8% og 5% sjúklinga og vökvasöfnun (bjúgur í útlimum) 3.og 4. stigs hjá 1% og 1% sjúklinga, talið í sömu röð. Yfirleitt var hægt að veita meðferð við

aukaverkunum af völdum steinefnabarkstera með góðum árangri. Samhliða notkun barkstera dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana (sjá kafla 4.4).

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem voru á meðferð með LHRH hliðstæðu, eða höfðu gengist undir brottnáam eistna. Sjúklingunum var gefinn 1.000 mg skammtur á sólarhring af ZYTIGA ásamt litlum skammti af prednisóni eða prednisólóni (5 eða 10 mg á sólarhring, eftir ábendingu).

Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og reynsla eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir flokkaðar eftir tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Mjög algengar: þvagfærasýkingar Algengar: sýklasótt
Innkirtlar	Sjaldgæfar: skert nýrnahettustarfsemi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar: blóðkalíumlækkun Algengar: þríglýseríðahækkun í blóði
Hjarta	Algengar: hjartabilun*, hjartaöng, gáttatif, hraður hjartsláttur Sjaldgæfar: önnur hjartsláttaróregla Tíðni ekki þekkt: hjartadrep, lenging á QT bili (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	Mjög algengar: hár blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar: ofnæmislungnablöðrubólga ^a
Meltingarfæri	Mjög algengar: niðurgangur Algengar: meltingartruflanir
Lifur og gall	Mjög algengar: hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa ^b Mjög sjaldgæfar: svæsin lifrabólga, bráð lifrabilun
Húð og undirhúð	Algengar: útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar: vöðvakvilli, rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	Algengar: blóð í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: bjúgur á útlimum
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar: beinbrot**

* Hjartabilun felur einnig í sér hjartabilun með bjúg, vanstarfsemi vinstri slegils og minnkað útfallsbrot

** Beinbrot fela í sér beinþynningu og öll beinbrot að frátöldum sjúklegum (pathological) beinbrotum

^a Tilkynningar við reynslu eftir markaðssetningu

^b Hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa felur í sér ALT hækkun. AST hækkun og óeðlilega lifrarstarfsemi.

Eftirfarandi 3. stigs CTCAE (útgáfa 4.0) aukaverkanir komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati: blóðkalíumlækkun 5%, þvagfærasýking 2%, hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa 4%, hár blóðþrýstingur 6%, beinbrot 2%, bjúgur á útlimum, hjartabilun og gáttatif 1% hver. Aukning þríglýseríða í blóði og hjartaöng, hvort tveggja 3. stigs CTCAE (útgáfa 4.0), komu fyrir hjá $< 1\%$ sjúklinga. Þvagfærasýkingar, hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa, blóðkalíumlækkun, hjartabilun, gáttatif og beinbrot allt 4. stigs CTCAE (útgáfa 4.0), komu fyrir hjá $< 1\%$ sjúklinga.

Tíðni háþrýstings og blóðkalíumlækkunar var meiri hjá hormónaháðum (rannsókn 3011). Greint var frá háþrýstingi hjá 36,7% sjúklinga sem voru hormónaháðir (rannsókn 3011) samanborið við 11,8% í rannsókn 301 og 20,2% í rannsókn 302. Blóðkalíumlækkun kom fram hjá 20,4% sjúklinga sem voru hormónaháðir (rannsókn 3011) samanborið við 19,2% í rannsókn 301 og 14,9% í rannsókn 302.

Tíðni og alvarleiki aukaverkana var meiri hjá undirhópi sjúklinga með upphafs ECOG frammistöðumat 2 og einnig hjá öldruðum (≥ 75 ára).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif á hjarta

Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá þremur III. stigs rannsóknunum, einnig sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem hafði leitt til hjartadreps, segamyndun í slagæðum síðastliðna 6 mánuði, verulega eða hvíkula hjartaöng, hjartabilun sem flokkast í NYHA flokk III eða IV (rannsókn 301) eða flokk II til IV (rannsóknir 3011 og 302) og þeir sem höfðu útfallsbrot hjarta $< 50\%$. Allir sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina (bæði þeir sem fengu meðferð með virku lyfi og þeir sem fengu lyfleysu) fengu samhliða andrógenbælandi meðferð, aðallega með notkun LHRH hliðstæða, sem hefur verið sett í samband við sykursýki, hjartadrep, heilaslag og skyndilegan hjartadauða. Tíðni aukaverkana á hjarta og æðar í III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat samanborið við lyfleysu var eftirfarandi: gáttatíf 2,6% á móti 2,0%, hraður hjartsláttur 1,9% á móti 1,0%, hjartaöng 1,7% á móti 0,8%, hjartabilun 0,7% á móti 0,2% og hjartsláttartruflanir 0,7% á móti 0,5%.

Eiturverkanir á lifur

Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á lifur, með hækkunum á ALT, AST og heildarbilirúbíni, hjá sjúklingum á meðferð með abirateron acetati. Í III. stigs klínísku rannsóknunum voru 3. og 4. stigs eiturverkanir á lifur (t.d. AST eða ALT hækkunir > 5 x eðlileg efri mörk eða hækkun bilirúbins $> 1,5$ x eðlileg efri mörk) skráðar hjá um það bil 6% sjúklinga sem fengu abirateron acetat og dæmigert var að það væri á fyrstu 3 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Í rannsókn 3011 komu fram 3. eða 4. stigs eiturverkanir á lifur hjá 8,4% sjúklinga sem fengu meðferð með ZYTIGA. Tíu sjúklingar sem fengu ZYTIGA hættu meðferðinni vegna eiturverkana á lifur, tveir voru með 2. stigs eiturverkun á lifur, sex með 3. stigs eiturverkun á lifur og tveir með 4. stigs eiturverkun á lifur. Enginn sjúklingur lést af völdum eiturverkana á lifur í rannsókn 3011. Í III. stigs klínísku rannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu hækkun ALT og AST gildi við upphaf meðferðar líklegri til að fá hækkunir á niðurstöðum lifrarprófa en þeir sem byrjuðu á meðferð með eðlileg gildi. Þegar hækkunir á annaðhvort ALT eða AST > 5 -föld eðlileg efri mörk, eða hækkunir á bilirúbíni > 3 -föld eðlileg efri mörk komu fram, var gert hlé á meðferð með abirateron acetati eða henni hætt. Í tveimur tilvikum urðu verulegar hækkunir á niðurstöðum lifrarprófa (sjá kafla 4.4). Hjá þessum tveimur sjúklingum sem höfðu eðlilega lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar urðu hækkunir á ALT og AST sem námu 15 til 40-föld eðlileg efri mörk og bilirúbín hækkunir 2 til 6-föld eðlileg efri mörk. Þegar notkun abirateron acetats var hætt urðu niðurstöður lifrarprófa aftur eðlilegar hjá báðum sjúklingunum og annar sjúklingurinn fékk meðferð að nýju án þess að hækkunirnar endurtækju sig. Í rannsókn 302 kom 3. eða 4. stigs hækkun á ALT eða AST fram hjá 35 (6,5%) sjúklinga sem fengu abirateron acetat. Hækkun amínótransferasa gekk til baka hjá öllum nema 3 sjúklingum (2 með fjölda nýrra meinvarpa í lifur og einn með AST hækkun u.þ.b. 3 vikum eftir síðasta abirateron acetat skammt). Í III. stigs klínísku rannsóknunum var meðferð hætt vegna ALT og AST hækkunar eða óeðlilegrar lifrarstarfsemi hjá 1,1% sjúklinga sem fengu abirateron acetat og 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu, ekki var greint frá dauðsföllum vegna eiturverkana á lifur.

Í klínískum rannsóknum var dregið úr hættunni á eiturverkunum á lifur með því að útiloka sjúklinga með lifrabólgu eða marktækt óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa við upphaf rannsókna. Í rannsókn 3011 voru sjúklingar útilokaðir sem voru með ALT og AST gildi í upphafi rannsókna $> 2,5$ x eðlileg efri mörk, bilirubin $> 1,5$ x eðlileg efri mörk og þeir sem voru með virka veirulifrabólgu eða veirulifrabólgu með einkennum eða langvinnan lifrarsjúkdóm, skínuholsvökva eða blæðingatrufnanir af völdum truflunar á lifrarstarfsemi. Í rannsókn 301 voru sjúklingar útilokaðir sem voru með ALT eða AST gildi í upphafi rannsókna $\geq 2,5$ x eðlileg efri mörk án meinvarpa í lifur og > 5 x eðlileg efri mörk þegar meinvörp voru til staðar í lifur. Í rannsókn 302 voru sjúklingar með meinvörp í lifur ekki

gjaldgengir og sjúklingar með gildi ALT og AST $\geq 2,5x$ eðlileg efri mörk við upphaf rannsóknar voru útilokaðir. Brugðist var við óeðlilegum niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi af krafti, með því að gera hlé á meðferð og hefja hana ekki aftur fyrir en niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi voru aftur orðnar eins og þær voru hjá viðkomandi sjúklingi við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2). Sjúklingar sem höfðu hækkunar á ALT eða AST $> 20x$ eðlileg efri mörk voru ekki settir á meðferð aftur. Öryggi þess að setja slíka sjúklinga aftur á meðferð er ekki þekkt. Verkunarháttur eitruverkana á lifur er ekki þekktur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun ZYTIGA hjá mönnum.

Ekkert sértækt mótefni er til. Ef ofskömmun á sér stað skal gera hlé á meðferð og veita almenna stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirlit með tilliti til hjartsláttarreglu, blóðkalíumlækkunar og einkenna um vökvasöfnun. Einnig skal meta lifrarstarfsemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á innkirtla, aðrir and-hormónar og skyld efni, ATC flokkur: L02BX03.

Verkunarháttur

Abirateron acetat (ZYTIGA) umbrotar *in vivo* í abirateron, sem er hemill á myndun andrógens. Nánar tiltekið er abirateron sértækur hemill á ensímið 17 α -hýdroxýlase/C17,20-lýasa (CYP17). Þetta ensím er tjáð og nauðsynlegt í myndun andrógena í æxlisvef í eistum, nýrnahettum og blöðruhálskirtli. CYP17 hvetur umbreytingu pregnenólóns og prógesteróns í testósterón forstígefni, DHEA og andróstendíón, í hvoru tilviki fyrir sig, með 17 α -hýdroxýleringu og rofi á C17,20 tenginu. Hömlun á CYP17 leiðir einnig til aukinnar myndunar steinefnabarkstera í nýrnahettum (sjá kafla 4.4).

Andrógen-næmt krabbamein í blöðruhálskirtli svarar meðferð sem dregur úr andrógenþéttni í blóði. Andrógenbælandi meðferð, svo sem meðferð með LHRH hliðstæðum eða brotnám eistna, dregur úr myndun andrógena í eistum en hefur ekki áhrif á andrógenmyndun í nýrnahettum eða í æxlinu. Meðferð með ZYTIGA minnkar magn testósteróns í sermi niður fyrir greinanleg gildi (með þeim mælitækjum sem eru almennt notuð) þegar það er gefið ásamt LHRH hliðstæðum (eða eftir brotnám eistna).

Lyfhrif

ZYTIGA lækkar gildi testósteróns og annarra andrógena í sermi niður fyrir þau gildi sem nást með notkun LHRH hliðstæða eingöngu eða með brotnámi eistna. Þetta er vegna sértækrar hömlunar á CYP17 ensíminu sem er nauðsynlegt fyrir myndun andrógens. Mótefnavaki sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (PSA) er notaður sem merkiefni hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein. Í III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem innihélt taxan og bar ekki árangur, varð að minnsta kosti 50% lækkun á PSA gildum frá upphafsgildum hjá 38% sjúklinga sem voru á meðferð með abirateron acetati, samanborið við 10% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Verkun og öryggi

Verkun var staðfest í þremur klínískum, fjölsetra, slembiröðuðum III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsóknir 3011, 302 og 301) hjá sjúklingum með hormónahád krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki. Í rannsókn 3011 voru sjúklingar með nýgreint (innan 3 mánaða frá slembivali) hormónahád krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum með mikla áhættuþætti varðandi sjúkdómshorfur. Skilgreining á miklum áhættuþáttum varðandi sjúkdómshorfur var að hafa minnst 2 af eftirfarandi 3 áhættuþáttum: (1) Gleason-stig ≥ 8 ; (2) 3 eða fleiri skemmdir við beinaskann; (3) mælanleg meinvörp í innnyflum (að undanskildum eitlasjúkdómi). Í hópnum sem fékk virka efnið var ZYTIGA gefið í skammtinum 1.000 mg á dag ásamt litlum skammti af prednisóni 5 mg einu sinni á dag til viðbótar við andrógenbælandi meðferð (LHRH-örva eða eistanám) sem var til samræmis við hefðbundna meðferð. Sjúklingar í viðmiðunarhópnum fengu andrógenbælandi meðferð og lyfleysu í stað bæði ZYTIGA og prednisóns. Í rannsókn 302 voru sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið docetaxel en í rannsókn 301 voru sjúklingar sem höfðu áður fengið docetaxel. Sjúklingar voru á meðferð með LHRH hliðstæðu eða höfðu gengist undir brottnám eistna. Í þeim armi rannsóknarinnar sem fékk virkt lyf, voru gefin 1.000 mg af ZYTIGA á sólarhring ásamt litlum skammti af prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring. Sjúklingar í samanburðarhópi fengu lyfleysu og lítinn skammt af prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring.

Breytingar sem verða á þéttni PSA í sermi segja ekki alltaf til um klínískan árangur einar og sér. Í öllum rannsóknunum var því mælt með því að sjúklingarnir yrðu áfram á rannsóknarmeðferð þar til skilyrðum um að hætta meðferð væri fullnægt, þ.e. eins og þau eru tilgreind fyrir hvora rannsókn hér fyrir neðan.

Í öllum rannsóknunum var notkun spironolactons ekki leyfð þar sem spironolacton binst andrógenviðtaka og getur aukið PSA gildi.

Rannsókn 3011 (sjúklingar með nýgreint hormónahád krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og verulegum áhættuþáttum)

Í rannsókn 3011 (n=1.199) var miðgildi aldurs sjúklinga 67 ár. Fjöldi sjúklinga sem fékk ZYTIGA flokkað eftir kynþætti var 832 (69,4%) af hvítum kynstofni, 246 (20,5%) af asískum kynstofni, 25 (2,1%) af svörtum kynstofni eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna, 80 (6,7%) voru af öðrum kynstofni, hjá 13 (1,1%) var kynstofn óþekktur/ekki tilgreindur og 3 (0,3%) voru af kynstofni frumbyggja Bandaríkjanna eða Alaska. ECOG frammistöðumat var 0 eða 1 hjá 97% sjúklinga. Sjúklingar með þekkt meinvörp í heila, ómeðhöndlaðan háþrýsting, verulegan hjartasjúkdóm eða hjartabilun af NYHA flokki II-IV voru útilokaðir. Sjúklingar sem höfðu áður fengið lyfjameðferð, geislameðferð eða gengist undir skurðaðgerð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum voru útilokaðir að undanskildum þeim sem höfðu fengið allt að 3 mánaða andrógenbælandi meðferð eða 1 lotu af líknandi geislameðferð eða skurðaðgerð við einkennum af völdum meinvarpa. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun og tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS). Miðgildi verkjagildis við upphaf mælt samkvæmt BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) var 2,0 hjá bæði meðferðarhópnum og lyfleysuhópnum. Auk mælinga á aðalendapunktum verkunar var ávinningur einnig metinn samkvæmt tíma fram að áhrifum á bein, tíma fram að næstu meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli, tíma þar til krabbameinslyfjameðferð hefst, tíma fram að versnun verkja og tíma fram að hækkun PSA. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, samþykki var dregið til baka, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða dauðsfall.

Tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var skilgreindur sem tími frá slembivali fram að versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er. Versnun samkvæmt röntgengreiningu felur í sér versnun samkvæmt beinaskanni (samkvæmt breyttu PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)) eða versnun skemmda í mjúkvef samkvæmt tölvusneiðmynd eða segulómun (samkvæmt RECIST 1.1).

Verulegur munur var á rPFS milli meðferðarhópanna tveggja (sjá töflu 2 og mynd 1).

Tafla 2: Tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu – Lagskipt greining; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)

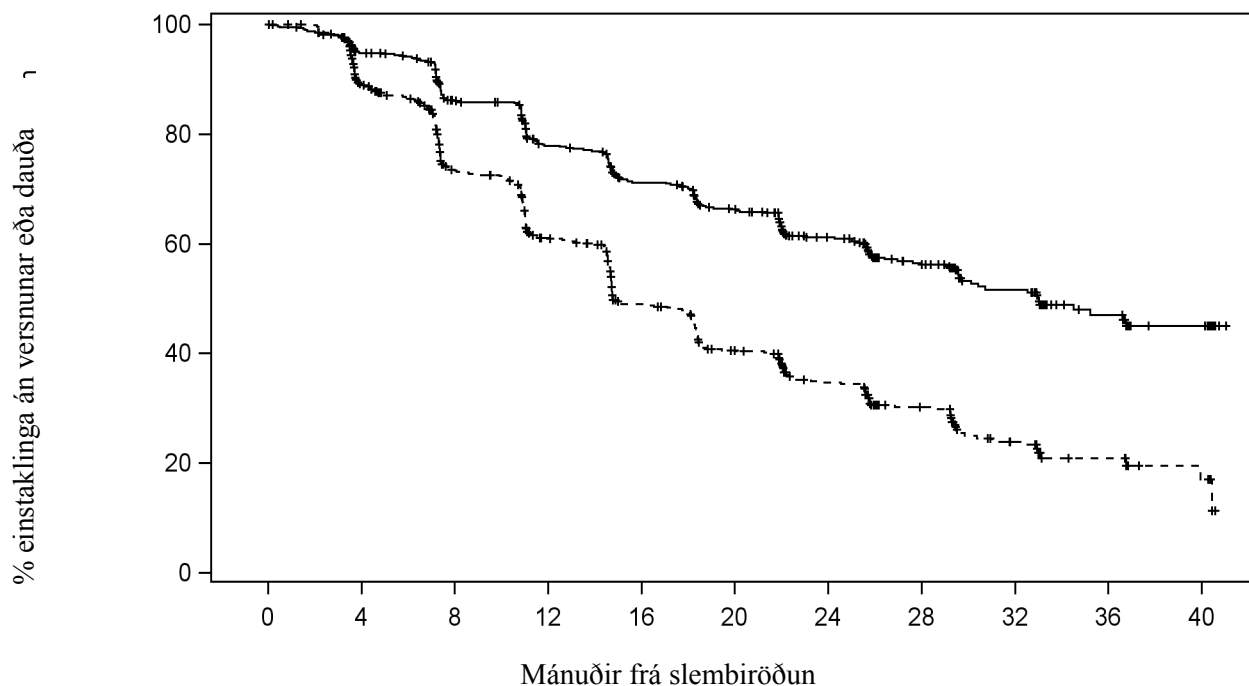
	AA-P	Lyfleysa
Slembivaldir þátttakendur	597	602
Tilvik	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Takmarkað (censored)	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tími fram að tilviki (mánuðir)		
Miðgildi (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Á bilinu	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Athugið: += mæling er takmörkuð (censored), NE=ekki hægt að meta. Versnun samkvæmt röntgengreiningu og dauðsfall er haft í huga við skilgreiningu á rPFS tilviki. AA-P = þeir sem fengu abirateron acetat og prednisón.

^a p gildi er úr log-rank prófi lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0/1 eða 2) og skemmdum í innnyflum (ekki til staðar eða til staðar).

^b Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er AA-P í hag.

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit fyrir tíma lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)



Einstaklingar í áhættu	Mánuðir frá slembiröðun										
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Abirateron acetat	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Lyfleysa	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

Tölfræðilega marktæk bæting á heildarlifun, AA-P ásamt andrógenbælandi meðferð í hag, kom fram með 38% minnkun á hættu á dauðsfalli samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (áhættuhlutfall=0,621; 95% CI: 0,509; 0,756; p<0,0001), náði fyrirfram skilgreindu mörkunum fyrir heildarlifun í milligreiningu 1 af 0,010 (sjá töflu 3 og mynd 2).

Tafla 3: Heildarlifun, lagskipt greining; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)

	AA-P	Lyfleysa
Slembivaldir þátttakendur	597	602
Tilvik	169 (28,3%)	237 (39,4%)

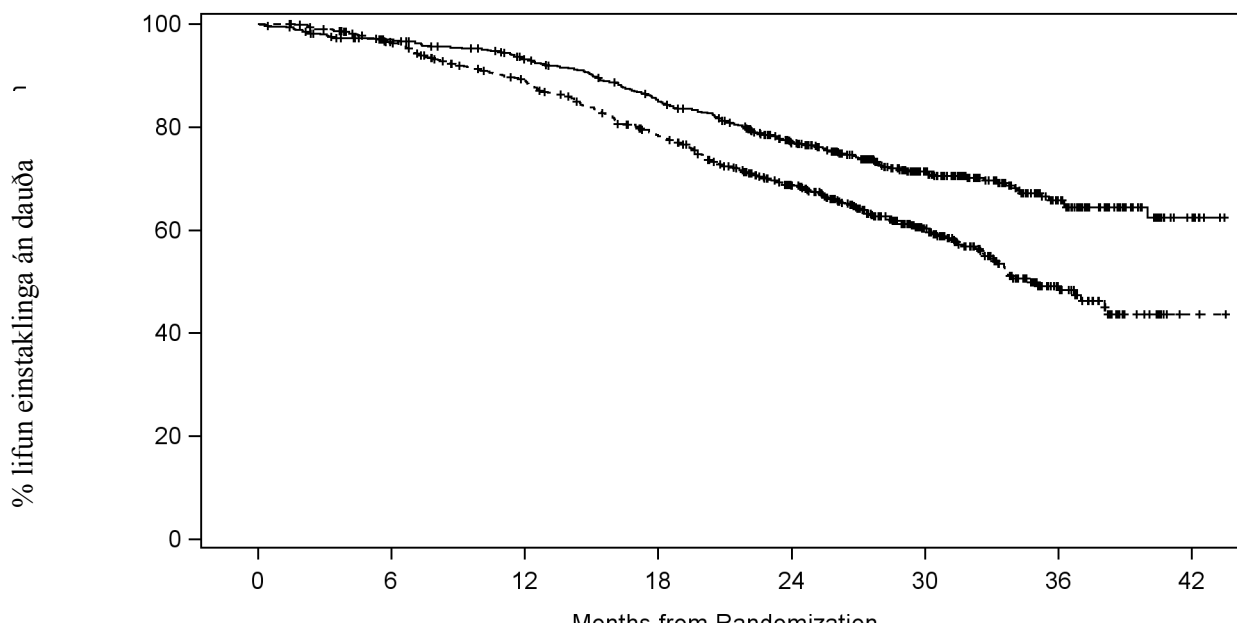
Takmarkað (censored)	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Heildarlifun (mánuðir)		
Miðgildi (95% CI)	NE (NE; NE)	34,73 (33,05; NE)
Á bilinu	(0,1; 43,5+)	(1,4+; 43,5+)
p gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Athugið: += mæling er takmörkuð (censored), NE=ekki hægt að meta. AA-P = þeir sem fengu abirateron acetat og prednisón.

^a p gildi er úr log-rank prófi lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0/1 eða 2) og skemmdum í innnyflum (ekki til staðar eða til staðar).

^b Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er AA-P í hag.

Mynd 2: Kaplan-Meier línurit fyrir heildarlifun; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)



Einstaklingar í áhættu	Mánuðir frá slembiröðun							
Abirateron acetat	597	565	529	479	388	233	93	9
Lyfleysa	602	564	504	432	332	172	57	2

Greining á undirhóp var ávallt ZYTIGA meðferð í hag. Meðferðaráhrif AA-P á rPFS og heildarlifun hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum voru hagstæð og með samræmdum hætti hjá öllum þátttakendum að undanskildum undirhóp með ECOG frammistöðumat 2 þar sem engin tilhneiging í átt að ávinningi kom í ljós, hins vegar er þetta litla úrtak (n=40) of takmarkað til að hægt sé að draga marktæka ályktun.

Auk bættrar heildarlifunar og rPFS var sýnt fram á ávinning fyrir ZYTIGA miðað við lyfleysumeðferð við mælingar á öllum framsýnum aukaendapunktum samkvæmt eftirfarandi:

Tími fram að áhrifum á bein: Hætta á áhrifum á bein minnkaði um 30% (áhættuhlutfall = 0,703; 95% CI: [0,539; 0,916], p = 0,0086). Miðgildi tíma fram að áhrifum á bein hefur hvorki náðst hjá ZYTIGA hópnunum né lyfleysuhópnunum.

Tími fram að PSA hækkun byggt á viðmiðum PCWG2: Miðgildi tíma fram að PSA hækkun var 33,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 7,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,299; 95% CI: [0,255; 0,352], p < 0,0001).

Tími fram að næstu meðferð: Miðgildi tíma fram að næstu meðferð þegar milligreiningin var gerð var ekki náð hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og var 21,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,415; 95% CI: [0,346; 0,497], $p < 0,0001$).

Tími fram að upphafi krabbameinslyfjameðferðar: Miðgildi tíma fram að upphafi krabbameinslyfjameðferðar var ekki náð hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og var 38,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,443; 95% CI: [0,349; 0,561], $p < 0,0001$).

Tími fram að versnun verkja: Miðgildi tíma fram að versnun verkja var ekki náð hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og var 16,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,695; 95% CI: [0,583; 0,829], $p < 0,0001$).

Flestir könnunarendapunktur voru meðferð með abirateron acetati og prednisóni (AA-P) í hag miðað við lyfleysu.

Rannsókn 302 (sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

Í þessari rannsókn voru sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð, voru án einkenna eða með væg einkenni og ekki hafði enn verið mælt klínískt með krabbameinslyfjameðferð. 0-1 stig samkvæmt BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) sem verstur verkur á síðustu 24 klst. voru metin sem án einkenna og 2-3 stig voru metin sem væg einkenni.

Í rannsókn 302 ($n=1.088$) var miðgildi aldurs sjúklinga sem tóku þátt 71 ár hjá þeim sem fengu ZYTIGA ásamt prednisóni eða prednisólóni og 70 ár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni. Fjöldi sjúklinga sem fékk ZYTIGA flokkað eftir kynþætti var 520 (95,4%) hvítir, 15 (2,8%) svartir, 4 (0,7%) af asískum uppruna og 6 (1,1%) aðrir. Gildi á ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) frammistöðumati var 0 hjá 76% sjúklinga og 1 hjá 24% sjúklinga í báðum hópunum. Fimmtíu prósent sjúklinganna var eingöngu með meinvörp í beinum og 31% til viðbótar voru með meinvörp í beinum og mjúkvefjum eða eitlum og 19% sjúklinga voru eingöngu með meinvörp í mjúkvefjum eða eitlum. Sjúklingar með meinvörp í innnyflum voru útilokaðir. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun og tími lifunar án versunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS). Auk þessara aðalendapunkta var ávinningur metinn með því að mæla tíma þar til notkun óþiata vegna krabbameinsverkja hófst, tíma þar til byrjað var á krabbameinslyfjameðferð, tíma þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um ≥ 1 stig og tíma að PSA hækkan byggð á viðmiðum PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Meðferð með rannsóknarlyfi var hætt þegar klínísk versnun var ótvíræð. Einnig gat meðferð verið hætt samkvæmt ákvörðun rannsakanda þegar versnun var staðfest með röntgengreiningu.

Lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS) var metin með raðmyndgreiningum (sequential imaging studies), samkvæmt PCWG2 skilmerki (fyrir sár í beinum) og breytt RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) skilmerki (fyrir sár í mjúkvefjum). Við greiningu á lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu var notast við miðlægan úrlestur (centrally-reviewed) á versnun samkvæmt röntgengreiningu.

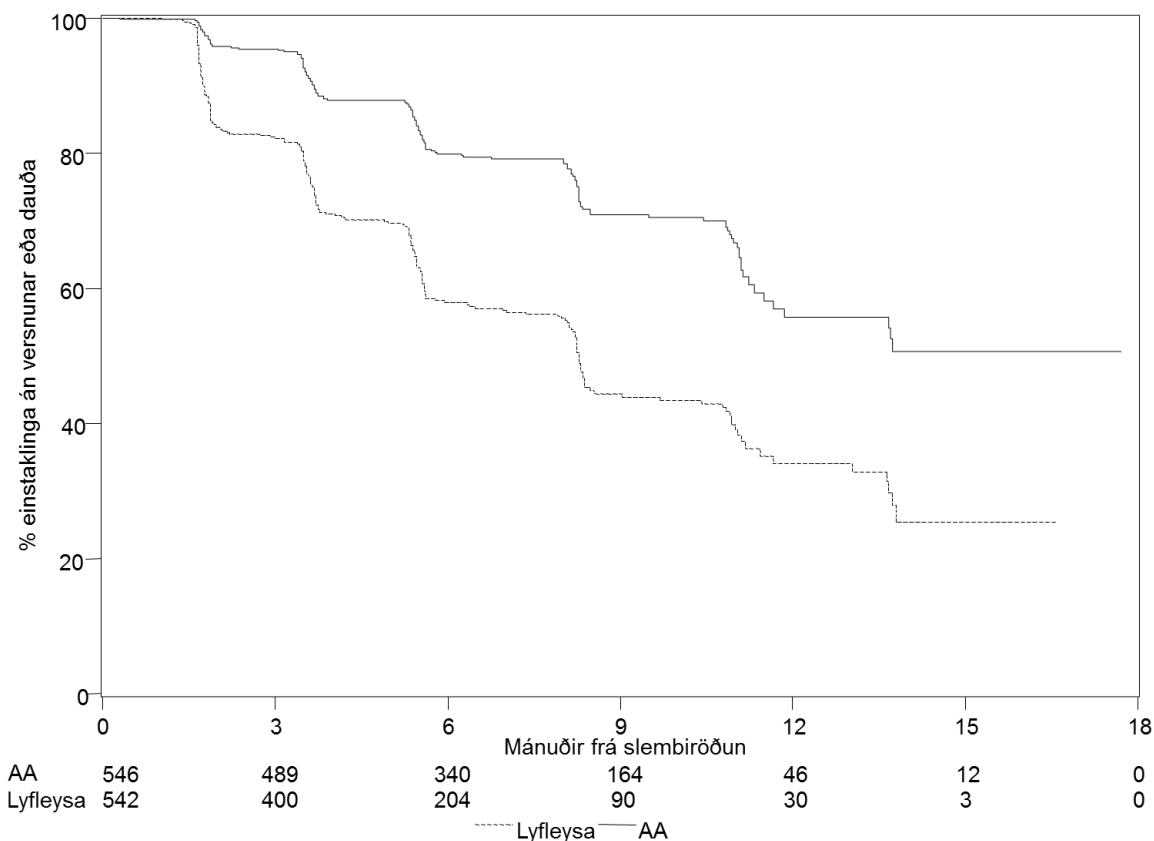
Í áformaðri greiningu á lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu voru 401 tilvik, 150 (28%) sjúklingar fengu meðferð með ZYTIGA og 251 (46%) sjúklingur sem fékk lyfleysu var með vísbendingar um versnun samkvæmt röntgengreiningu eða hafði látist. Marktækur munur á meðferðarhópunum kom í ljós á lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu (sjá töflu 4 og mynd 3).

Tafla 4: Rannsókn 302: Lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna

	ZYTIGA (N=546)	Lyfleysa (N=542)
Lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)		
Versnun eða dauðsfall	150 (28%)	251 (46%)

Miðgildi rPFS í mánuðum (95% CI) p gildi*	Ekki náð (11,66; ekki metið)	8,3 (8,12; 8,54)
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,425(0,347; 0,522)	
* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)		
** Áhættuhlutfall < 1 ZYTIGA í hag		

Mynd 3: Kaplan Meier línurit fyrir lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna



AA=ZYTIGA

Hins vegar var gögnum frá einstaklingum enn safnað þar til eftir dagsetningu annarrar milligreiningar heildarlifunar. Mat rannsakanda á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var gert með eftirfylgni næmnigreiningar eins og fram kemur í töflu 5 og mynd 4.

Versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsföll komu fram hjá 607 einstaklingum: 271 (50%) í abirateron acetat hópnum og 336 (62%) í lyfleysuhópnum. Meðferð með abirateron acetati dró úr hættu á versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsföllum um 47% samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Miðgildi lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var 16,5 mánuðir í abirateron acetat hópnum og 8,3 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Tafla 5: Rannsókn 302: Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna (við aðra milligreiningu á heildarlifun – samkvæmt rannsakanda)

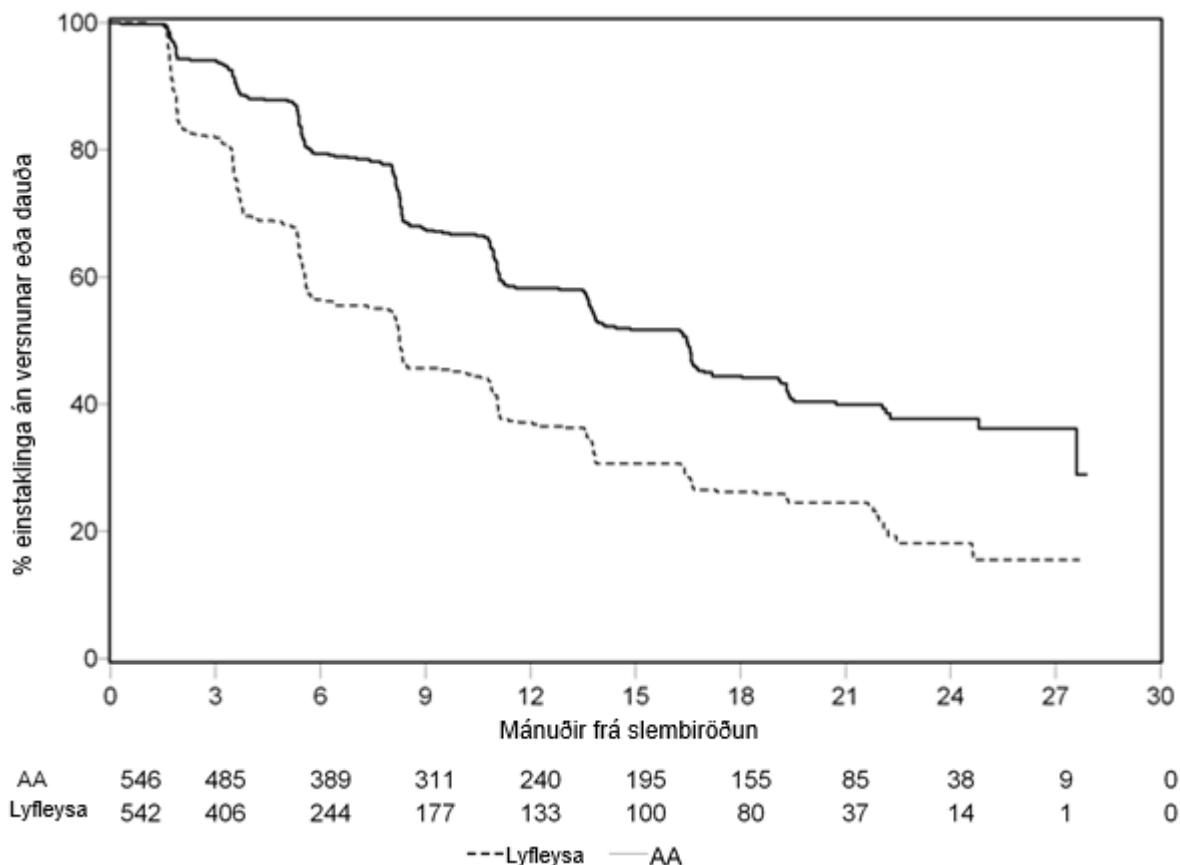
	ZYTIGA (N=546)	Lyfleysa (N=542)
Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)		
Versnun eða dauðsfall	271 (50%)	336 (62%)

Miðgildi rPFS í mánuðum (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p gildi*	< 0,0001	
Áhættuhlutfall**(95% CI)	0,530(0,451; 0,623)	

* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

** Áhættuhlutfall < 1 ZYTIGA í hag

Mynd 4: Kaplan Meier línurit yfir lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna (við aðra milligreiningu á heildarlifun – samkvæmt rannsakanda)



AA=ZYTIGA

Fyrirfram ákveðin milligreining á heildarlifun var gerð eftir 333 dauðsföll. Rannsóknin var óblinduð og byggð á því hversu mikill klínískur ávinningur kom fram og sjúklingum í lyfleysuhópnum var boðin meðferð með ZYTIGA. Heildarlifun var lengri eftir ZYTIGA en eftir lyfleysu með 25% minni líkum á dauðsföllum (áhættuhlutfall = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934], p=0,0097) en heildarlifun hafði ekki náð viðmiðunarmarki og niðurstöður milligreiningar náðu ekki fyrirfram skilgreindum stöðvunarmörkum m.t.t. tölfræðilegs marktækis (sjá töflu 6). Áfram var fylgst með lifun eftir milligreininguna.

Fyrirfram ákveðin lokagreining á heildarlifun var gerð eftir 741 dauðsfall (miðgildi tíma í eftirfylgni var 49 mánuðir). Sextíu og fimm prósent (354 af 546) sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með ZYTIGA höfðu látist, samanborið við 71% (387 af 542) sjúklinga sem höfðu fengið lyfleysu. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan ávinning í heildarlifun hjá hópnum sem fékk ZYTIGA sem var 19,4% minnkun á hættu á dauða (áhættuhlutfall = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) og aukning á miðgildi heildarlifunar um 4,4 mánuðir (ZYTIGA 34,7 mánuðir, lyfleysa 30,3 mánuðir) (sjá töflu 6 og mynd 5). Sýnt var fram á þessa aukningu þótt 44% sjúklinganna í lyfleysuhópnum fengu ZYTIGA í kjölfarið sem meðferð.

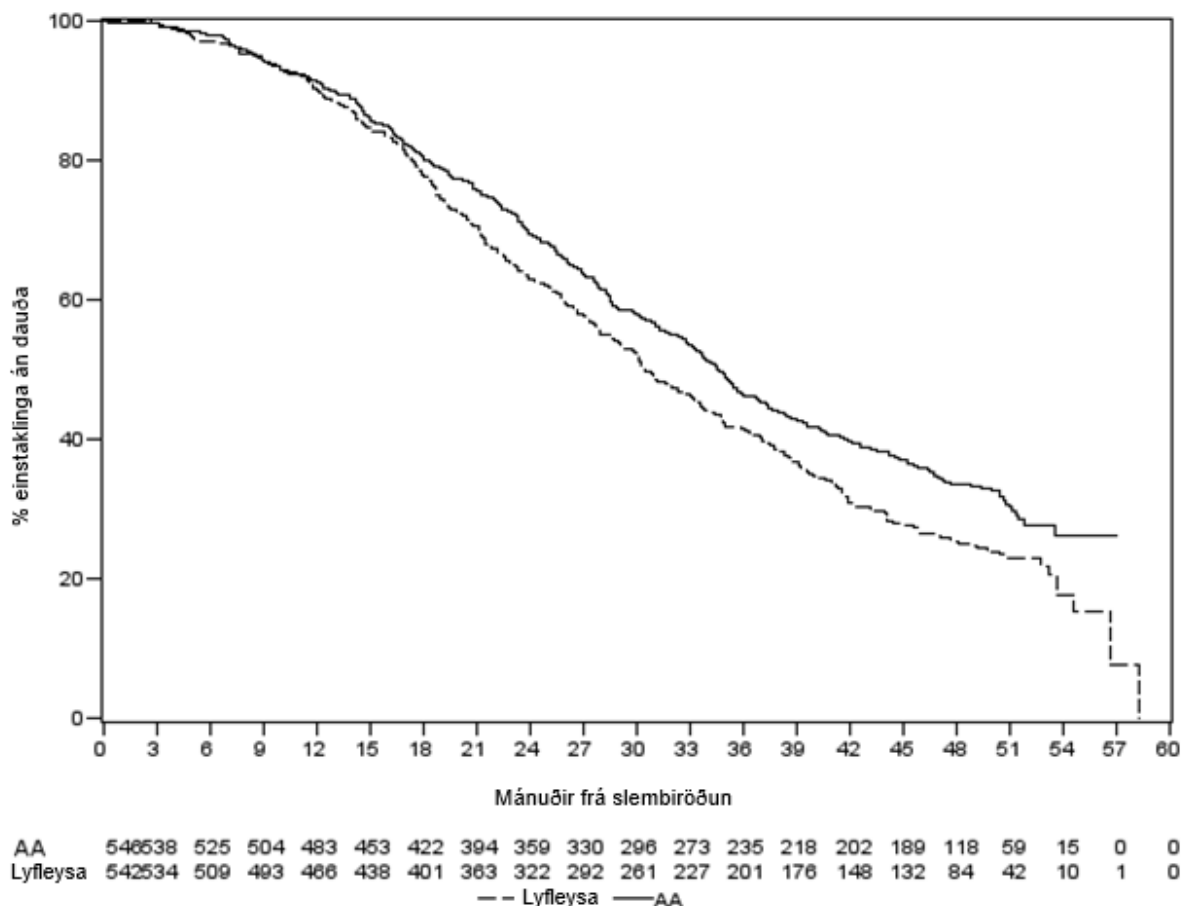
Tafla 6: Rannsókn 302: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna

	ZYTIGA (N=546)	Lyfleysa (N=542)
Milligreining á lifun		
Dauðsföll (%)	147 (27%)	186 (34%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	Ekki náð (ekki metið; ekki metið)	27,2 (25,95; ekki metið)
p gildi*	0,0097	
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,752(0,606; 0,934)	
Lokagreining á lifun		
Dauðsföll	354 (65%)	387 (71%)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p gildi*	0,0033	
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

** Áhættuhlutfall < 1 ZYTIGA í hag

Mynd 5: Kaplan Meier línurit yfir lifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna, lokagreining



AA=ZYTIGA

Til viðbótar við þá auknu heildarlifun sem fram kom og lifun án versunar samkvæmt röntgengreiningu, var sýnt fram á ávinning af ZYTIGA í samanburði við lyfleysu varðandi alla aðra endapunkta sbr. eftirfarandi:

Tímabil fram að PSA hækkun byggð á PCWG2 viðmiði: Miðgildi tímabils fram að PSA hækkun var 11,1 mánuður hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 5,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Tímabil fram að PSA hækkun var u.þ.b. tvöfalt lengra eftir ZYTIGA meðferð (áhættuhlutfall = 0,488). Hlutfall einstaklinga með staðfesta PSA svörum var hærra í ZYTIGA hópnum en í lyfleysuhópnum (62% samanborið við 24%; $p < 0,0001$). Hjá einstaklingum með mælanlegan sjúkdóm í mjúkvefjum fengu marktækt fleiri fullkomna æxlissvörun og æxlissvörun að hluta til eftir ZYTIGA meðferð.

Tímabil fram að notkun ópiata vegna verkja af völdum krabbameins: Miðgildi tímabils fram að notkun ópiata vegna verkja af völdum krabbameins í blöðruhálskirtli þegar lokagreining fór fram var 33,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og var 23,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tímabil þar til byrjað var á krabbameinslyfjameðferð: Miðgildi tímabils fram að krabbameinslyfjameðferð var 25,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 16,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tímabil þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um ≥ 1 stig: Miðgildi tímabils þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um ≥ 1 stig var 12,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 10,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Eftirfarandi rannsóknarendapunktur sýndu tölfræðilega marktæka kosti ZYTIGA meðferðar:

Hlutlæg svörun: Hlutlæg svörun var skilgreind sem hlutfall einstaklinga með mælanlegan sjúkdóm og sem fengu fullkomna svörun eða hlutasvörun samkvæmt RECIST viðmiðum (stærð eitils við upphaf rannsóknarinnar varð að vera ≥ 2 cm til þess að geta talist markeittill). Hlutfall einstaklinga með mælanlegan sjúkdóm í upphafi og sem fengu hlutlæga svörun var 36% í ZYTIGA hópnum og 16% í lyfleysuhópnum ($p < 0,0001$).

Verkur: Meðferð með ZYTIGA dró marktækt úr líkum á versnun meðalslæmra verkja um 18% samanborið við lyfleysu ($p=0,0490$). Miðgildi tímabils fram að versnun var 26,7 mánuðir í ZYTIGA hópnum og 18,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Tímabil fram að versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig): Meðferð með ZYTIGA dró úr líkum á versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig) um 22% samanborið við lyfleysu ($p=0,0028$). Miðgildi tímabils fram að versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig) var 12,7 mánuðir í ZYTIGA hópnum og 8,3 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Rannsókn 301 (sjúklingar sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður)

Í rannsókn 301 voru sjúklingar sem höfðu áður fengið docetaxel. Ekki var skilyrði að sjúkdómurinn hefði versnað hjá sjúklingunum meðan þeir voru á docetaxeli, vegna þess að eiturverkun af völdum þessarar krabbameinslyfjameðferðar gæti hafa leitt til þess að meðferð var hætt. Sjúklingar voru hafðir áfram á rannsóknarmeðferðinni þar til PSA hækkaði (staðfest 25% hækkun frá upphafsgildi/lægsta gildi sjúklings) ásamt sjúkdómsframgangi byggðum á niðurstöðum myndgreiningarrannsókna skilgreindum í rannsóknaráætluninni og auknum einkennum eða klínískum sjúkdómsframgangi. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með ketoconazoli við krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá rannsókninni. Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina var 69 ár (á bilinu 39-95 ár). Fjöldi sjúklinga, sem var meðhöndlaður með ZYTIGA, var eftir kynþætti: hvítir 737 (93,2%), svartir 28 (3,5%), asískir 11 (1,4%) og aðrir kynþættir 14 (1,8%). Ellefu prósent sjúklinganna sem teknir voru inn í rannsóknina höfðu ECOG (eastern cooperative oncology group performance score) gildi fyrir frammistöðu sem var 2; hjá 70% var um sjúkdómsframgang staðfestan með myndgreiningarrannsókn að ræða, með eða án PSA hækkunar; 70% höfðu fengið eina fyrri krabbameinslyfjameðferð og 30% höfðu fengið tvær. Meinvörp í lifur voru til staðar hjá 11% sjúklinga sem fengu meðferð með ZYTIGA.

Fyrirfram ákveðin greining var gerð var eftir 552 dauðsföll og þá höfðu 42% (333 af 797) sjúklinga sem fengu meðferð með ZYTIGA látist, samanborið við 55% (219 af 398) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tölfræðilega marktæk hækkun á miðgildi heildarlifunar varð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ZYTIGA (sjá töflu 7).

Tafla 7: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna

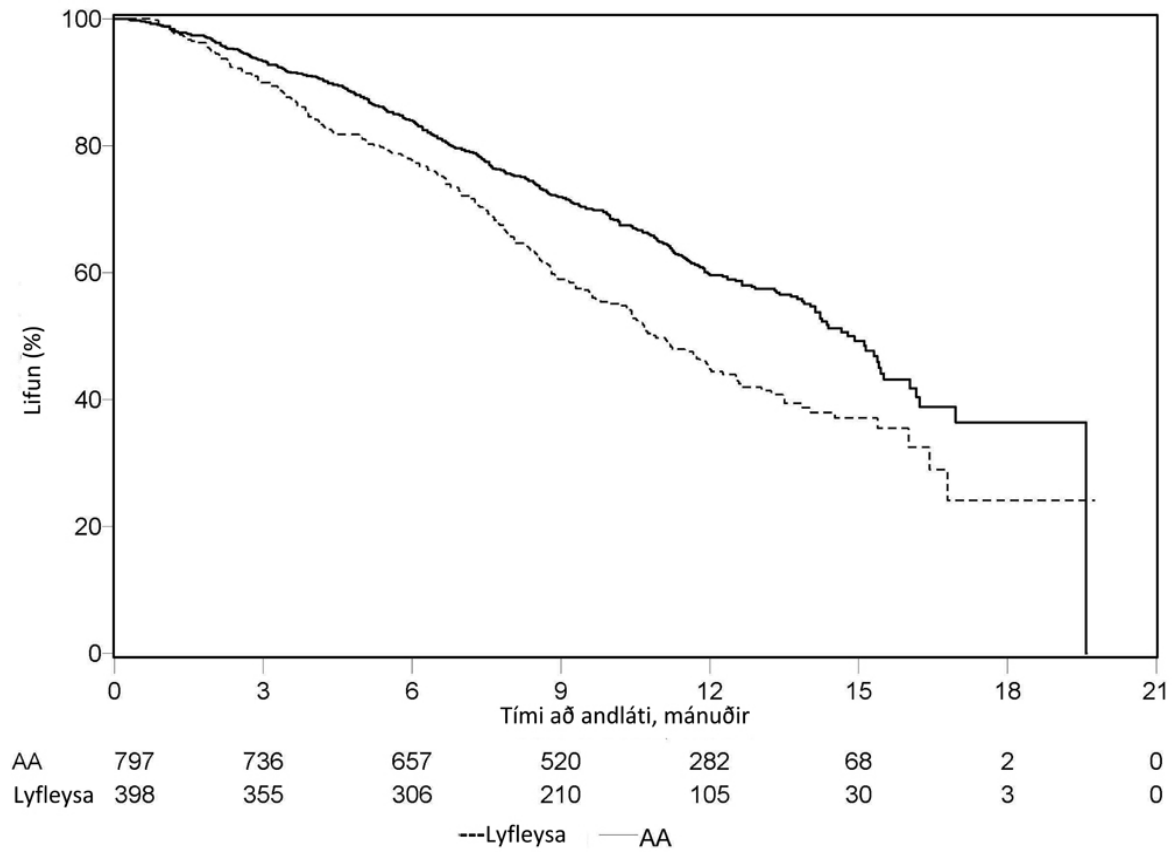
	ZYTIGA (N=797)	Lyfleysa (N=398)
Fyrsta greining á lifun		
Dauðsföll (%)	333 (42%)	219 (55%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uppfærð greining á lifun		
Dauðsföll (%)	501 (63%)	274 (69%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0-1 eða 2), verkjamati (engir verkir eða verkir til staðar), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða (1 eða 2), og tegund sjúkdómsframgangs (PSA eingöngu eða greining samkvæmt myndgreiningu).

^b Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er ZYTIGA í hag.

Á öllum tímapunktum þegar mat fór fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar, var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með ZYTIGA á lífi, samanborið við hlutfall sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá mynd 6).

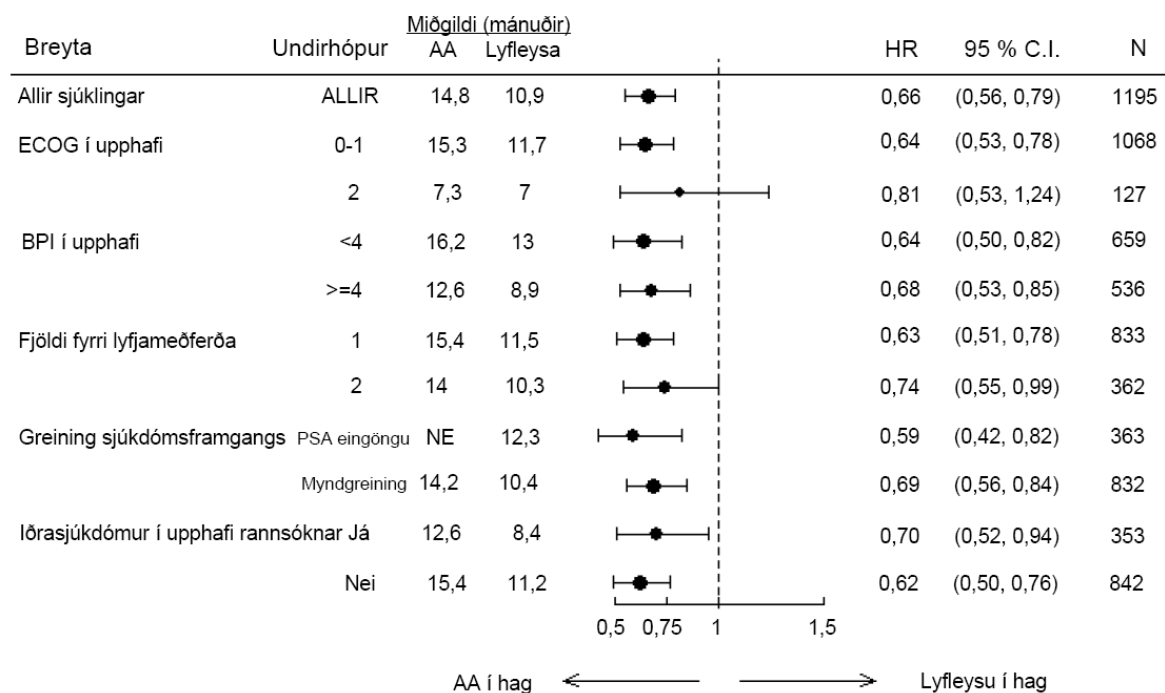
Mynd 6: Kaplan Meier línurit yfir lifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna



AA=ZYTIGA

Greining á lifun í undirhópum sýndi samsvarandi árangur með tilliti til lifunar, af meðferð með ZYTIGA (sjá mynd 7).

Mynd 7: Heildarlifun flokkuð eftir undirhópum: áhættuhlutfall og 95% öryggismörk



AA=ZYTIGA; BPI=verkjaskrá, styttri útgáfa (Brief Pain Inventory); C.I.=öryggismörk (confidence interval); ECOG=gildi á frammistöðumati (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR=áhættuhlutfall (hazard ratio); NE=ekki hægt að meta (not evaluable)

Til viðbótar við þá auknu heildarlifun sem fram kom, voru niðurstöður varðandi aðra endapunkta ZYTIGA í hag og var um tölfræðilega marktækan mun að ræða eftir leiðréttingu fyrir endurteknum prófunum, sjá eftirfarandi:

Sjúklingar sem fengu ZYTIGA höfðu í heild marktækt hærra PSA svörun (skilgreind sem $\geq 50\%$ lækkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 38% samanborið við 10%, $p < 0,0001$.

Miðgildi tímalengdar fram að sjúkdómsframsgangi samkvæmt PSA var 10,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ZYTIGA og 6,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Miðgildi tímalengdar lifunar án sjúkdómsframsgangs samkvæmt myndgreiningarrannsóknum var 5,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 3,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Verkir

Hlutfall sjúklinga sem fékk verkjastillingu var tölfræðilega marktækt hærra í hópnum sem fékk ZYTIGA en í hópnum sem fékk lyfleysu (44% samanborið við 27%, $p=0,0002$). Skilgreining á því að sjúklingur fengi verkjastillingu var að orðið hefði að minnsta kosti 30% minnkun á verkjum frá upphaflegu gildi fyrir BPI-SF gildi fyrir sárasta verk á síðastliðnum 24 klukkustundum án hækkunar á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð með fjögurra vikna millibili. Aðeins sjúklingar sem höfðu verkjagildi sem var ≥ 4 í upphafi og að minnsta kosti eitt verkjagildi eftir það voru metnir (N=512) með tilliti til verkjastillingar.

Hlutfall sjúklinga sem fengu aukna verki var lægra í hópi þeirra sem fengu meðferð með ZYTIGA en í hópi þeirra sem fengu lyfleysu eftir 6 mánuði (22% samanborið við 28%), 12 mánuði (30% samanborið við 38%) og 18 mánuði (35% samanborið við 46%). Auknir verkir voru skilgreindir sem að minnsta kosti 30% aukning frá upphaflegu BPI-SF gildi fyrir sárasta verk á síðastliðnum 24 klukkustundum án lækkunar á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð, eða

≥ 30% aukning á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð. Tíminn fram að auknum verkjum við 25% mörkin 7,4 mánuðir í hópnum sem fékk ZYTIGA, samanborið við 4,7 mánuði í lyfleysuhópnum.

Áhrif á bein

Hlutfall sjúklinga sem urðu fyrir áhrifum á bein var lægra í hópi þeirra sem fengu meðferð með ZYTIGA en hópi þeirra sem fengu lyfleysu eftir 6 mánuði (18% samanborið við 28%), 12 mánuði (30% samanborið við 40%) og 18 mánuði (35% samanborið við 40%). Tími fram að fyrstu beinbreytingu við 25% mörkin í ZYTIGA hópnum var tvisvar sinnum sá tími sem leið í samanburðarhópnum, 9,9 mánuðir samanborið við 4,9 mánuði. Beinbreyting var skilgreind sem beinbrot vegna æxlis, þrýstingur á mænu, líknandi geislun á bein eða skurðaðgerð á beini.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ZYTIGA hjá öllum undirhópum barna við langt gengnu blöðruhálskirtilskrabbameini. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf abirateron acetats hafa lyfjahvörf abiraterons og abirateron acetats verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum og einstaklingum án krabbameins með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Abirateron acetat umbrotnar hratt *in vivo* í abirateron sem er hemill á myndun andrógens (sjá kafla 5.1).

Frásög

Eftir inntöku abirateron acetats á fastandi maga tekur um það bil 2 klukkustundir að ná hámarksþéttni abiraterons í plasma.

Gjöf abirateron acetats með mat, samanborið við á fastandi maga, leiðir til allt að 10-faldrar [AUC] og allt að 17-faldrar [C_{max}] aukningar á meðalútsetningu fyrir abirateroni, en það er háð fituinnihaldi máltíðarinnar. Með tilliti til eðlilegs breytileika innihalds og samsetningar máltíða, getur það leitt til mjög breytilegrar útsetningar fyrir lyfinu að taka ZYTIGA með máltíðum. Af þessari ástæðu má ekki taka ZYTIGA með mat. Taka á lyfið að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir að borðað er og ekki má neyta nokkurs matar í að minnsta kosti klukkustund eftir að ZYTIGA er tekið. Töflunar skal gleypa heilar með vatni (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Próteinbinding ^{14}C -abiraterons í plasma hjá mönnum er 99,8%. Sýnilegt dreifingarrúmmál er um það bil 5.630 lítrar, sem bendir til þess að dreifing abiraterons í vefi sé umfangsmikil.

Umbrot

Eftir inntöku ^{14}C -abirateron acetats í hylkjum, verður vatnsrof á abirateron acetati yfir í abirateron, sem síðan umbrotnar með súlfun, hýdroxýleringu og oxun, aðallega í lifur. Meirihluti geislavirkninnar í blóði (um það bil 92%) er á formi umbrotsefna abiraterons. Af 15 greinanlegum umbrotsefnum, eiga 2 aðalumbrotsefni, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat, um það bil 43% af heildargeislavirkninni, hvort fyrir sig.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími abiraterons í plasma er um það bil 15 klukkustundir samkvæmt upplýsingum um heilbrigða einstaklinga. Eftir inntöku 1.000 mg af ^{14}C -abirateron acetati, endurheimtast 88% af geislavirkninni í saur og um það bil 5% í þvagi. Aðalefnasamböndin sem koma fram í saur eru óbreytt abirateron acetat og abirateron (um það bil 55% og 22% af gefnum skammti, hvort fyrir sig).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf abirateron acetats voru skoðuð hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh flokk A) eða miðlungsmikið (Child-Pugh flokk B) skerta lifrarstarfsemi fyrir meðferð og hjá heilbrigðum einstaklingum í samanburðarhópi. Um það bil 11% aukning varð á útsetningu fyrir abirateroni eftir

stakan 1.000 mg skammt til inntöku hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um það bil 260% hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Meðalhelmingunartími abiraterons lengist í um það bil 18 klukkustundir hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og í um það bil 19 klst. hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahlvörð abirateron voru skoðuð í annarri rannókn á einstaklingum sem voru fyrir með verulega ($n=8$) skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C) og samanburðarhópi 8 heilbrigðra einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. AUC fyrir abirateron jókst um u.þ.b. 600% og hlutfall óbundins lyfs jókst um 80% í einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum sem hafa vægt skerta lifrarstarfsemi fyrir meðferð. Meta skal vandlega notkun abirateron acetats hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að veða þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki skal nota abirateron acetat hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Hjá sjúklingum sem fá eiturvekanir á lifur meðan á meðferð stendur getur þurft að gera hlé á meðferð og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4.).

Skert nýrnastarfsemi

Samanburður var gerður á lyfjahlvörfum abirateron acetats hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru á reglulegri blóðskilun og þöruðum einstaklingum í samanburðarhópi með eðlilega nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir abirateroni eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku jókst ekki hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru á blóðskilun. Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og verulega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá slíkum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í öllum dýraránsknum á eiturvekunum dró marktækt úr þéttni testósteróns í blóði. Afleiðingin varð minni þyngd líffæra, form- og/eða vefjameinafræðilegar breytingar á æxlunarfærum, nýrnahettum, heiladingli og mjólkurkirtlum. Breytingarnar gengu alveg eða að hluta til baka. Breytingar á æxlunarfærum og andrógennæmum líffærum eru í samræmi við lyfjafræði abiraterons. Allar hormónabreytingar sem tengjast meðferðinni gengu til baka eða voru á undanhaldi eftir 4 vikna batatímabil.

Í rannsóknum á frjósemi hjá karl- og kvenrottum kom fram að abirateron acetat dró úr frjósemi, sem gekk fullkomlega til baka 4 til 16 vikum eftir að gjöf abirateron acetats var hætt.

Í rannsókn á eiturvekunum á þroska hjá rottum kom fram að abirateron acetat hafði áhrif á meðgöngu, dró m.a. úr fósturþyngd og lifun. Áhrif á ytri kynfæri komu í ljós þótt abirateron acetat væri ekki vansköpunarvaldandi.

Allar niðurstöður úr þessum rannsóknum á eitúrahrif á frjósemi og þroska hjá rottum tengjast lyfjafræðilegum áhrifum abiraterons.

Að undanskildum þeim breytingum á æxlunarfærum sem fram koma í öllum dýraránsknum á eiturvekunum, benda forklínískar upplýsingar ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta, eiturvekunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi samkvæmt 6 mánaða rannsókn á erfðabreyttum (Tg.rasH2) músunum. Í 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun í rottum, jók abirateron acetat nýgengi millifrumukrabbameins í eistum. Þessar niðurstöður eru taldar tengjast lyfjafræðilegri virkni abiraterons og eru sértækar fyrir rottur. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi í kvenrottum.

Virka innihaldsefnið abirateron hefur í för með sér áhættu fyrir vatnsumhverfi, einkum fiska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Laktósaeynhýdrat
Magnesíumsterat
Póvídón (K29/K32)
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumlaurýlsúlfat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hvít, sívöl HDPE glös með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni sem innihalda 120 töflur. Hver pakkning inniheldur eitt glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Vegna verkunarháttar síns getur þetta lyf valdið skaðlegum áhrifum á fóstur, því mega konur sem eru eða gætu verið þunguðar ekki meðhöndla það án hlífðarbúnaðar, t.d. hanska.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Þetta lyf getur haft í för með sér áhættu fyrir vatnsumhverfi (sjá kafla 5.3).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/714/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. september 2011.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markasleyfis: 26. maí 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

ZYTIGA 500 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af abirateron acetati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 253,2 mg af laktósa og 13,5 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Rauðfjólubláar sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur (20 mm langar og 10 mm breiðar), ígreypar með „AA“ á annarri hliðinni og „500“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ZYTIGA er ætlað til meðferðar ásamt prednisóni eða prednisólóni við:

- nýgreindu hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum og verulegum áhættuþáttum (high risk) hjá fullorðnum karlmönnum ásamt andrógenbælandi meðferð (sjá kafla 5.1).
- krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, hjá fullorðnum karlmönnum, sem eru án einkenna eða með væg einkenni þegar andrógenbælandi meðferð hefur brugðist og ekki hefur enn verið mælt með krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 5.1).
- krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, hjá fullorðnum karlmönnum með versnandi sjúkdóm, á eða eftir krabbameinslyfjameðferð sem byggist á docetaxel.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Viðeigandi heilbrigðisstarfsmaður skal ávísa lyfinu.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1.000 mg (tvær 500 mg töflur) sem taka skal í einum skammti einu sinni á sólarhring og má ekki taka með mat (sjá „Lyfjagjöf“ hér fyrir neðan). Ef töflurnar eru teknar með mat eykst útsetning fyrir abirateroni (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Skammtar prednisóns eða prednisólóns

Við hormónaháðu krabbameini blöðruhálskirtli með meinvörpum er ZYTIGA notað ásamt 5 mg af prednisóni eða prednisólóni á dag.

Við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki, er ZYTIGA notað ásamt 10 mg af prednisóni eða prednisólóni á dag.

Eistnabælingu með leysihormóni gulbúshormóns (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) hliðstæðum á að halda áfram meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum þegar eistnabæling hefur ekki verið gerð með skurðaðgerð.

Ráðlagt eftirlit

Mæla skal transamínasa í sermi áður en meðferð hefst, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðarinnar og mánaðarlega eftir það. Hafa skal mánaðarlegt eftirlit með blóðþrýstingi, kalíum í sermi og vötkvasöfnun (sjá kafla 4.4). Hinsvegar skal fylgjast með sjúklingum sem eru í verulegri hættu á að fá hjartabilun á tveggja vikna fresti fyrstu þrjá mánuði meðferðar og á mánaðarfresti eftir það (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun fyrir eða ef blóðkalíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með ZYTIGA stendur þarf að huga að því að halda kalíumgildinu $\geq 4,0$ mM.

Hjá sjúklingum sem fá ≥ 3 . stigs eitúráhrif, m.a. háþrýsting, blóðkalíumlækkun, bjúg og önnur eitúráhrif, sem eru ekki af völdum steinefnabarkstera, skal gera hlé á meðferð og gera viðeigandi ráðstafanir. Meðferð með ZYTIGA á ekki að hefja aftur fyrr en einkenni eiturvekunar hafa gengið til baka að 1. stigi eða að upprunalegu ástandi.

Ef sólarhringskammtur af ZYTIGA, prednisóni eða prednisólóni gleymist skal halda meðferð áfram daginn eftir með venjulegum sólarhringskammti.

Eiturverkanir á lifur

Hjá sjúklingum sem fá eiturverkanir á lifur meðan á meðferð stendur (hækkun alanín aminótransferasa [ALT] eða aspartat aminótransferasa [AST] umfram 5-föld eðlileg efri mörk [ULN]), skal tafarlaust gera hlé á meðferð (sjá kafla 4.4). Meðferð má hefja að nýju, eftir að niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi eru aftur orðnar eins og þær voru hjá sjúklingi fyrir meðferð, og þá með minnkuðum skammti, 500 mg (einni töflu) einu sinni á sólarhring. Hjá sjúklingum sem eru að fá meðferð að nýju skal mæla transamínasa í sermi á að minnsta kosti tveggja vikna fresti í þrjá mánuði og mánaðarlega eftir það. Ef eiturverkanir á lifur koma fram aftur á minnkuðum skammti, 500 mg á sólarhring, skal hætta meðferð.

Ef verulegar eiturverkanir á lifur (ALT eða AST 20-föld ULN) koma fram hjá sjúklingi meðan á meðferð stendur, skal hætta meðferðinni og sjúklingar eiga ekki að fá meðferð að nýju.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga sem hafa vægt skerta lifrarstarfsemi, Child-Pugh flokk A.

Sýnt hefur verið fram á að miðlungsmikið skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eykur útsetningu fyrir abirateroni u.þ.b. 4-falt eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku af abirateron acetati (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um klínískt öryggi og verkun við gjöf margra skammta af abirateron acetati hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokk B eða C). Ekki er hægt að veita ráðleggingar um aðlögun skammta. Meta skal vandlega notkun ZYTIGA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki skal nota ZYTIGA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og verulega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Notkun ZYTIGA á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

ZYTIGA er til inntöku.

Töflurnar á að taka að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir að borðað er og ekki má borða í að minnsta kosti eina klukkustund eftir inntöku taflanna. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Konur sem eru eða gætu verið þungaðar (sjá kafla 4.6).
- Verulega skert lifrarstarfsemi [Child-Pugh flokkur C (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2)].
- ZYTIGA ásamt prednisóni eða prednisólóni má ekki nota ásamt Ra-223.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hár blóðþrýstingur, blóðkalíumlækkun, vökvasöfnun og hjartabilun vegna of mikils magns steinefnabarkstera

ZYTIGA getur valdið háum blóðþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun (sjá kafla 4.8) sem er afleiðing aukinnar blóðþéttni steinefnabarkstera vegna CYP17 hömlunar (sjá kafla 5.1). Samhliða gjöf barkstera bælir nýrilbarkarhvata (ACTH (adrenocorticotropic hormone)) sem dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem gætu versnað við hækkun blóðþrýstings, blóðkalíumlækkun (t.d. sjúklingar á hjartaglykósíðum) eða vökvasöfnun (t.d. sjúklingar með hjartabilun, verulega eða hvikula hjartaöng, nýlegt hjartadrep eða hjartsláttarreglu frá sleglum og sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi).

ZYTIGA á að nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma. Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá III. stigs rannsóknunum á ZYTIGA, einnig sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem hafði leitt til hjartadreps, segamyndun í slagæðum síðastliðna 6 mánuði, verulega eða hvikula hjartaöng, hjartabilun sem flokkast í NYHA (New York Heart Association) flokk III eða IV (rannsókn 301) eða flokk II til IV (rannsóknir 3011 og 302) og þeir sem höfðu útfallsbrot hjarta < 50%. Í rannsóknum 3011 og 302 voru sjúklingar með gáttatif eða aðrar hjartsláttartruflanir, sem þurftu lyfjameðferð, útilokaðir. Öryggi notkunar ZYTIGA hjá sjúklingum með útfallsbrot vinstri slegils < 50% eða hjartabilun af NYHA flokki III eða IV (í rannsókn 301) eða hjartabilun af NYHA flokki II til IV (rannsóknir 3011 og 302) var ekki staðfest (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Íhuga skal að meta starfsemi hjartans (t.d. hjartaómun) áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með verulega hættu á hjartabilun (t.d. sögu um hjartabilun, háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á eða ástand eins og blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta). Áður en meðferð með ZYTIGA hefst þarf að meðhöndla hjartabilun þannig að hjartastarfsemi verði sem ákjósanlegust. Leiðrétta skal og ná stjórn á háþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun. Meðan á meðferð stendur skal á tveggja vikna fresti fyrstu 3 mánuðina og á mánaðarfresti eftir það fylgjast með blóðþrýstingi, kalíumgildum í sermi, vökvasöfnun (þyngdaraukning, bjúgur í útlimum) og öðrum einkennum hjartabilunar og leiðréttu frávik. Lenging á QT bili hefur komið fram hjá sjúklingum með blóðkalíumlækkun í tengslum við ZYTIGA meðferð. Meta skal klínískt starfsemi hjartans, veita viðeigandi meðferð og íhuga að hætta þessari meðferð ef dregur klínískt marktækt úr starfsemi hjartans (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á lifur og skert lifrarstarfsemi

Umtalsverð aukning á blóðþéttni lifrarentsímna sem leiddi til þess að meðferð var hætt eða skammtar minnkaðir, átti sér stað í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá kafla 4.8). Mæla skal þéttni transamínasa í sermi áður en meðferð er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu þrjú mánuðina og mánaðarlega eftir það. Ef klínísk einkenni eða vísbendingar um eiturverkanir á lifur koma fram skal mæla transamínasa í sermi, án tafar. Ef ALT eða AST fer á einhverjum tímavörðum yfir 5-föld ULN, skal stöðva meðferð án tafar og hafa náðið eftirlit með lifrarstarfsemi. Aðeins má hefja meðferð að nýju eftir að niðurstöður lifrarprófa hafa náð upphaflegum gildum hjá sjúklingi og þá með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

Ef alvarlegar eiturverkanir á lifur eiga sér stað hjá sjúklingi (ALT eða AST 20-föld ULN) einhvern tíma meðan á meðferð stendur, skal hætta meðferð og ekki veita viðkomandi sjúklingi meðferð aftur.

Sjúklingar með virka lifrabólgu af völdum veira eða lifrabólgu af völdum veira með einkennum voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum þannig að ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun ZYTIGA hjá þessum hópi.

Ekki liggja fyrir gögn um klínískt öryggi og verkun margra skammta af abiratoní acetatí handa sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B eða C). Meta skal vandlega notkun ZYTIGA hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vega þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki skal nota ZYTIGA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá bráðri lifrabílun og svæsinni lifrabólgu, stundum banvænum tilvikum (sjá kafla 4.8).

Barksterameðferð hætt og viðbrögð við streituvaldandi aðstæðum

Gæta skal varúðar og hafa eftirlit með því hvort vanstarfsemi verður í nýrnahettum ef sjúklingar hætta á meðferð með prednisóni eða prednisólóni. Ef meðferð með ZYTIGA er haldið áfram eftir að barksterameðferð er hætt skal hafa eftirlit með einkennum of mikils magns steinefnabarkstera hjá sjúklingum (sjá upplýsingar hér fyrir framan).

Hjá sjúklingum sem eru á prednisóni eða prednisólóni og eru útsettir fyrir óvenjulegu álagi getur þurft að auka skammta barkstera fyrir og eftir slíkar aðstæður.

Beinþéttni

Minnkuð beinþéttni getur komið fram hjá karlmönnum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Notkun ZYTIGA ásamt sykurbarkstera gæti aukið þessi áhrif.

Fyrri notkun ketoconazols

Búast má við minni svörun hjá sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með ketoconazoli við krabbameini í blöðruhálskirtli.

Blóðsykurshækkun

Notkun sykurstera getur aukið blóðsykurshækkun, því skal fylgjast vel með blóðsykri hjá sjúklingum með sykursýki.

Notkun samhliða krabbameinslyfjameðferð

Öryggi og verkun ZYTIGA samhliða krabbameinslyfjameðferð hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.1).

Óþol fyrir hjálparefnum

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, sem er sjaldgæft, Lapp laktósaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, skulu ekki taka lyfið. Lyfið inniheldur einnig meira en 1,18 mmól (eða 27 mg) af natríum í hverjum skammti sem samanstendur af tveimur töflum. Taka þarf tillit til þess hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu mataræði.

Hugsanleg áhætta

Blóðleysi og truflun á kynlífi geta komið fram hjá karlmönnum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þ.m.t. þeim sem eru á meðferð með ZYTIGA.

Áhrif á beinagrindarvöðva

Greint hefur verið frá vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ZYTIGA. Flest tilvik komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar og gengu til baka eftir að ZYTIGA meðferð var hætt. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru á samhliða meðferð með lyfjum sem þekkt er að tengjast vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

Milliverkanir við önnur lyf

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 virkja meðan á meðferð stendur, nema ekkert annað meðferðarúrræði sé fyrir hendi, vegna hættu á að útsetning fyrir abirateróni minnki (sjá kafla 4.5).

Samsetningin abirateron og prednisón/prednisólón ásamt Ra-223

Ekki má nota abirateron og prednisón/prednisólón ásamt Ra-223 (sjá kafla 4.3) vegna aukinnar hættu á beinbrotum og tilhneigingar til aukinnar dánartíðni hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem eru án einkenna eða með væg einkenni eins og kom fram í klínískum rannsóknum.

Mælt er með að eftirfylgjandi meðferð með Ra-223 sé ekki hafin í a.m.k. 5 daga eftir síðustu gjöf ZYTIGA ásamt prednisóni/prednisólóni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif fæðu á abirateron acetat

Ef lyfið er tekið inn með mat veldur það marktækri aukningu á frásogi abirateron acetats. Öryggi og verkun þegar það er tekið inn með mat hefur ekki verið staðfest því má ekki taka lyfið inn með mat (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á útsetningu fyrir abirateroni

Í klínískri rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörf hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu formeðferð með öflugum CYP3A4 virkja, rifampicini 600 mg á sólarhring í 6 daga og í kjölfarið stakan 1.000 mg skammt af abirateron acetati lækkaði meðalplasma AUC_∞ fyrir abirateron um 55%.

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) meðan á meðferð stendur nema ef annað meðferðarúrræði er ekki fyrir hendi.

Í annarri klínískri rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum einstaklingum hafði samhliða gjöf ketoconazols sem er öflugur CYP3A4 hemill engin klínískt þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf abiraterons.

Hugsanleg áhrif á útsetningu annarra lyfja

Abirateron er hemill á lyfjaumbrotsensímin CYP2D6 og CYP2C8 í lifur.

Í rannsókn sem gerð var til að ákvarða áhrif abirateron acetats (ásamt prednisóni) á stakan skammt af CYP2D6 hvarfefninu dextrometorfani var útsetning fyrir dextrometorfani (AUC) u.þ.b. 2,9-falt aukin. AUC₂₄ fyrir dextrorfan, virkt umbrotsefni dextrometorfans, jókst um u.þ.b. 33%.

Gæta skal varúðar við gjöf samhliða lyfjum sem virkjast eða umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6, sérstaklega lyfjum sem hafa þröngt lækningalegt bil. Íhuga skal að minnka skammta lyfja sem hafa þröngt lækningalegt bil og umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6. Dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eru metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainíð, codein, oxycodon og tramadol (síðastnefndu lyfin þrjú eru háð CYP2D6 til myndunar virkra verkjastillandi umbrotsefna).

Í rannsókn á milliverkunum CYP2C8 hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC fyrir pioglitazon um 46% og AUC minnkaði um 10% fyrir MII og M-IV sem eru virk umbrotsefni pioglitazons, þegar pioglitazon var gefið ásamt stökum 1.000 mg skammti af abirateron acetati. Þótt þessar niðurstöður bendi til að ekki er gert ráð fyrir aukinni útsetningu sem hefur klíníska þýðingu þegar ZYTIGA er gefið ásamt lyfjum sem skiljast aðallega út fyrir tilstilli CYP2C8 á að fylgjast með sjúklingum með tilliti til eiturverkana sem tengjast hvarfefni CYP2C8 sem eru með þröngt verkunarbil, ef þau eru notuð samhliða.

Sýnt var fram á *in vitro* að aðalumbrotsefnin, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat, hömluðu OATP1B1 lifrurupptöku flutningskerfinu sem getur aukið þéttni lyfja sem skilin eru út fyrir tilstilli OATP1B1. Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi til að staðfesta milliverkanir vegna flutningskerfis.

Notkun samhliða lyfjum sem vitað er að lengja QT bil

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT bil skal gæta varúðar við gjöf ZYTIGA ásamt lyfjum sem vitað er að lengja QT bil eða lyfjum sem geta valdið torsades de pointes eins og lyf í flokki IA (t.d. quinidin, disopyramíð) eða í flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilíð, ibutilíð) sem eru lyf við hjartsláttartruflunum, metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv.

Notkun samhliða spironolacton

Spironolacton binst andrógenviðtökum og getur aukið gildi mótefnavaka sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (prostate specific antigen (PSA)). Notkun samhliða ZYTIGA er ekki ráðlögð (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ZYTIGA á meðgöngu og lyfið er ekki ætlað til notkunar fyrir konur á barneignaraldri.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ekki er vitað hvort abirateron eða umbrotsefni þess berist í sæði. Sjúklingurinn verður að nota verjur ef hann hefur samfarir við þungaða konu. Ef sjúklingurinn hefur samfarir við konu á barneignaraldri verður að nota verjur ásamt annarri öruggri getnaðarvörn. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðganga

ZYTIGA er ekki ætlað konum og á ekki að nota handa konum sem eru eða gætu verið þungaðar (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Brjóstgjöf

ZYTIGA er ekki ætlað til notkunar fyrir konur.

Frjósemi

Abirateron hefur áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum, en áhrifin ganga til baka að fullu (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ZYTIGA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í greiningu á aukaverkunum í samsettum III. stigs rannsóknum með ZYTIGA voru aukaverkanir sem komu fram hjá $\geq 10\%$ sjúklinga bjúgur á útlimum, blóðkalíumlækkun, hár blóðþrýstingur, þvagfærasýking og hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa. Aðrar mikilvægar aukaverkanir eru m.a. truflanir á hjartastarfsemi, eiturvekun á lifur, beinbrot og ofnæmslungnablöðrubólga (allergic alveolitis).

ZYTIGA getur valdið háum blóðþrýstingi, blóðkalíumlækkun og vökvasöfnun en það eru lyfjafræðileg áhrif verkunarháttar þess. Í III. stigs rannsóknum sáust þær aukaverkanir af steinefnabarksterum sem búist var við, oftast hjá sjúklingum sem voru á meðferð með abirateron acetati en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu: blóðkalíumlækkun 18% samanborið við 8%, hár blóðþrýstingur 22% samanborið við 16% og vökvasöfnun (bjúgur á útlimum) 23% samanborið við 17%. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati kom 3.og 4. stigs CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (útgáfa 4.0) blóðkalíumlækkun fyrir hjá 6% og 2% sjúklinga, 3.og 4. stigs CTCAE (útgáfa 4.0) hár blóðþrýstingur hjá 8% og 5% sjúklinga og vökvasöfnun (bjúgur í útlimum) 3.og 4. stigs hjá 1% og 1% sjúklinga, talið í sömu röð. Yfirleitt var hægt að veita meðferð við

aukaverkunum af völdum steinefnabarkstera með góðum árangri. Samhliða notkun barkstera dregur úr tíðni og alvarleika þessara aukaverkana (sjá kafla 4.4).

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem voru á meðferð með LHRH hliðstæðu, eða höfðu gengist undir brottnáam eistna. Sjúklingunum var gefinn 1.000 mg skammtur á sólarhring af ZYTIGA ásamt litlum skammti af prednisóni eða prednisólóni (5 eða 10 mg á sólarhring, eftir ábendingu).

Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og reynsla eftir markaðssetningu eru taldar upp hér á eftir flokkaðar eftir tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Aukaverkanir og tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Mjög algengar: þvagfærasýkingar Algengar: sýklasótt
Innkirtlar	Sjaldgæfar: skert nýrnahettustarfsemi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar: blóðkalíumlækkun Algengar: þríglýseríðahækkun í blóði
Hjarta	Algengar: hjartabilun*, hjartaöng, gáttatif, hraður hjartsláttur Sjaldgæfar: önnur hjartsláttaróregla Tíðni ekki þekkt: hjartadrep, lenging á QT bili (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Æðar	Mjög algengar: hár blóðþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar: ofnæmislungnablöðrubólga ^a
Meltingarfæri	Mjög algengar: niðurgangur Algengar: meltingartruflanir
Lifur og gall	Mjög algengar: hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa ^b Mjög sjaldgæfar: svæsin lifrabólga, bráð lifrabilun
Húð og undirhúð	Algengar: útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar: vöðvakvilli, rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	Algengar: blóð í þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: bjúgur á útlimum
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar: beinbrot**

* Hjartabilun felur einnig í sér hjartabilun með bjúg, vanstarfsemi vinstri slegils og minnkað útfallsbrot

** Beinbrot fela í sér beinþynningu og öll beinbrot að frátöldum sjúklegum (pathological) beinbrotum

^a Tilkynningar við reynslu eftir markaðssetningu

^b Hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa felur í sér ALT hækkun. AST hækkun og óeðlilega lifrarstarfsemi.

Eftirfarandi 3. stigs CTCAE (útgáfa 4.0) aukaverkanir komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með abirateron acetati: blóðkalíumlækkun 5%, þvagfærasýking 2%, hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa 4%, hár blóðþrýstingur 6%, beinbrot 2%, bjúgur á útlimum, hjartabilun og gáttatif 1% hver. Aukning þríglýseríða í blóði og hjartaöng, hvort tveggja 3. stigs CTCAE (útgáfa 4.0), komu fyrir hjá $< 1\%$ sjúklinga. Þvagfærasýkingar, hækkun alanín aminótransferasa og/eða hækkun aspartat aminótransferasa, blóðkalíumlækkun, hjartabilun, gáttatif og beinbrot allt 4. stigs CTCAE (útgáfa 4.0), komu fyrir hjá $< 1\%$ sjúklinga.

Tíðni háþrýstings og blóðkalíumlækkunar var meiri hjá hormónaháðum (rannsókn 3011). Greint var frá háþrýstingi hjá 36,7% sjúklinga sem voru hormónaháðir (rannsókn 3011) samanborið við 11,8% í rannsókn 301 og 20,2% í rannsókn 302. Blóðkalíumlækkun kom fram hjá 20,4% sjúklinga sem voru hormónaháðir (rannsókn 3011) samanborið við 19,2% í rannsókn 301 og 14,9% í rannsókn 302.

Tíðni og alvarleiki aukaverkana var meiri hjá undirhópi sjúklinga með upphafs ECOG frammistöðumat 2 og einnig hjá öldruðum (≥ 75 ára).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif á hjarta

Sjúklingar með háan blóðþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá þremur III. stigs rannsóknunum, einnig sjúklingar með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm sem hafði leitt til hjartadreps, segamyndun í slagæðum síðastliðna 6 mánuði, verulega eða hvíkula hjartaöng, hjartabilun sem flokkast í NYHA flokk III eða IV (rannsókn 301) eða flokk II til IV (rannsóknir 3011 og 302) og þeir sem höfðu útfallsbrot hjarta $< 50\%$. Allir sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina (bæði þeir sem fengu meðferð með virku lyfi og þeir sem fengu lyfleysu) fengu samhliða andrógenbælandi meðferð, aðallega með notkun LHRH hliðstæða, sem hefur verið sett í samband við sykursýki, hjartadrep, heilaslag og skyndilegan hjartadauða. Tíðni aukaverkana á hjarta og æðar í III. stigs rannsóknunum hjá sjúklingum sem fengu abirateron acetat samanborið við lyfleysu var eftirfarandi: gáttatif 2,6% á móti 2,0%, hraður hjartsláttur 1,9% á móti 1,0%, hjartaöng 1,7% á móti 0,8%, hjartabilun 0,7% á móti 0,2% og hjartsláttartruflanir 0,7% á móti 0,5%.

Eiturverkanir á lifur

Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á lifur, með hækkunum á ALT, AST og heildarbilirúbíni, hjá sjúklingum á meðferð með abirateron acetati. Í III. stigs klínísku rannsóknunum voru 3. og 4. stigs eiturverkanir á lifur (t.d. AST eða ALT hækkunir > 5 x eðlileg efri mörk eða hækkun bilirúbins $> 1,5$ x eðlileg efri mörk) skráðar hjá um það bil 6% sjúklinga sem fengu abirateron acetat og dæmigert var að það væri á fyrstu 3 mánuðunum eftir upphaf meðferðar. Í rannsókn 3011 komu fram 3. eða 4. stigs eiturverkanir á lifur hjá 8,4% sjúklinga sem fengu meðferð með ZYTIGA. Tíu sjúklingar sem fengu ZYTIGA hættu meðferðinni vegna eiturverkana á lifur, tveir voru með 2. stigs eiturverkun á lifur, sex með 3. stigs eiturverkun á lifur og tveir með 4. stigs eiturverkun á lifur. Enginn sjúklingur lést af völdum eiturverkana á lifur í rannsókn 3011. Í III. stigs klínísku rannsóknunum voru sjúklingar sem höfðu hækkun ALT og AST gildi við upphaf meðferðar líklegri til að fá hækkunir á niðurstöðum lifrarprófa en þeir sem byrjuðu á meðferð með eðlileg gildi. Þegar hækkunir á annaðhvort ALT eða AST > 5 -föld eðlileg efri mörk, eða hækkunir á bilirúbíni > 3 -föld eðlileg efri mörk komu fram, var gert hlé á meðferð með abirateron acetati eða henni hætt. Í tveimur tilvikum urðu verulegar hækkunir á niðurstöðum lifrarprófa (sjá kafla 4.4). Hjá þessum tveimur sjúklingum sem höfðu eðlilega lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar urðu hækkunir á ALT og AST sem námu 15 til 40-föld eðlileg efri mörk og bilirúbín hækkunir 2 til 6-föld eðlileg efri mörk. Þegar notkun abirateron acetats var hætt urðu niðurstöður lifrarprófa aftur eðlilegar hjá báðum sjúklingunum og annar sjúklingurinn fékk meðferð að nýju án þess að hækkunirnar endurtækju sig. Í rannsókn 302 kom 3. eða 4. stigs hækkun á ALT eða AST fram hjá 35 (6,5%) sjúklinga sem fengu abirateron acetat. Hækkun amínótransferasa gekk til baka hjá öllum nema 3 sjúklingum (2 með fjölda nýrra meinvarpa í lifur og einn með AST hækkun u.þ.b. 3 vikum eftir síðasta abirateron acetat skammt). Í III. stigs klínísku rannsóknunum var meðferð hætt vegna ALT og AST hækkunar eða óeðlilegrar lifrarstarfsemi hjá 1,1% sjúklinga sem fengu abirateron acetat og 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu, ekki var greint frá dauðsföllum vegna eiturverkana á lifur.

Í klínískum rannsóknum var dregið úr hættunni á eiturverkunum á lifur með því að útiloka sjúklinga með lifrabólgu eða marktækt óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa við upphaf rannsókna. Í rannsókn 3011 voru sjúklingar útilokaðir sem voru með ALT og AST gildi í upphafi rannsókna $> 2,5$ x eðlileg efri mörk, bilirubin $> 1,5$ x eðlileg efri mörk og þeir sem voru með virka veirulifrabólgu eða veirulifrabólgu með einkennum eða langvinnan lifrarsjúkdóm, skínuholsvökva eða blæðingatrufnanir af völdum truflunar á lifrarstarfsemi. Í rannsókn 301 voru sjúklingar útilokaðir sem voru með ALT eða AST gildi í upphafi rannsókna $\geq 2,5$ x eðlileg efri mörk án meinvarpa í lifur og > 5 x eðlileg efri mörk þegar meinvörp voru til staðar í lifur. Í rannsókn 302 voru sjúklingar með meinvörp í lifur ekki

gjaldgengir og sjúklingar með gildi ALT og AST $\geq 2,5x$ eðlileg efri mörk við upphaf rannsóknar voru útilokaðir. Brugðist var við óeðlilegum niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi af krafti, með því að gera hlé á meðferð og hefja hana ekki aftur fyrir en niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi voru aftur orðnar eins og þær voru hjá viðkomandi sjúklingi við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2). Sjúklingar sem höfðu hækkunar á ALT eða AST $> 20x$ eðlileg efri mörk voru ekki settir á meðferð aftur. Öryggi þess að setja slíka sjúklinga aftur á meðferð er ekki þekkt. Verkunarháttur eitruverkana á lifur er ekki þekktur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmun ZYTIGA hjá mönnum.

Ekkert sértækt mótefni er til. Ef ofskömmun á sér stað skal gera hlé á meðferð og veita almenna stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirlit með tilliti til hjartsláttarreglu, blóðkalíumlækkunar og einkenna um vökvasöfnun. Einnig skal meta lifrarstarfsemi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á innkirtla, aðrir and-hormónar og skyld efni, ATC flokkur: L02BX03.

Verkunarháttur

Abirateron acetat (ZYTIGA) umbrotar *in vivo* í abirateron, sem er hemill á myndun andrógens. Nánar tiltekið er abirateron sértækur hemill á ensímið 17 α -hýdroxýlása/C17,20-lýasa (CYP17). Þetta ensím er tjáð og nauðsynlegt í myndun andrógena í æxlisvef í eistum, nýrnahettum og blöðruhálskirtli. CYP17 hvetur umbreytingu pregnenólóns og prógesteróns í testósterón forstígefnu, DHEA og andróstendíón, í hvoru tilviki fyrir sig, með 17 α -hýdroxýleringu og rofi á C17,20 tenginu. Hömlun á CYP17 leiðir einnig til aukinnar myndunar steinefnabarkstera í nýrnahettum (sjá kafla 4.4).

Andrógen-næmt krabbamein í blöðruhálskirtli svarar meðferð sem dregur úr andrógenþéttu í blóði. Andrógenbælandi meðferð, svo sem meðferð með LHRH hliðstæðum eða brotnám eistna, dregur úr myndun andrógena í eistum en hefur ekki áhrif á andrógenmyndun í nýrnahettum eða í æxlinu. Meðferð með ZYTIGA minnkar magn testósteróns í sermi niður fyrir greinanleg gildi (með þeim mælitækjum sem eru almennt notuð) þegar það er gefið ásamt LHRH hliðstæðum (eða eftir brotnám eistna).

Lyfhrif

ZYTIGA lækkar gildi testósteróns og annarra andrógena í sermi niður fyrir þau gildi sem nást með notkun LHRH hliðstæða eingöngu eða með brotnámi eistna. Þetta er vegna sértækrar hömlunar á CYP17 ensíminu sem er nauðsynlegt fyrir myndun andrógens. Mótefnavaki sem er sértækur fyrir blöðruhálskirtil (PSA) er notaður sem merkiefni hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein. Í III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð sem innihélt taxan og bar ekki árangur, varð að minnsta kosti 50% lækkun á PSA gildum frá upphafsgildum hjá 38% sjúklinga sem voru á meðferð með abirateron acetati, samanborið við 10% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Verkun og öryggi

Verkun var staðfest í þremur klínískum, fjölsetra, slembiröðuðum III. stigs samanburðarránsóknum með lyfleysu (ránsóknir 3011, 302 og 301) hjá sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, þegar hormónahvarfsmeðferð nægir ekki. Í ránsókn 3011 voru sjúklingar með nýgreint (innan 3 mánaða frá slembivali) hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum með mikla áhættuþætti varðandi sjúkdómshorfur. Skilgreining á miklum áhættuþáttum varðandi sjúkdómshorfur var að hafa minnst 2 af eftirfarandi 3 áhættuþáttum: (1) Gleason-stig ≥ 8 ; (2) 3 eða fleiri skemmdir við beinaskann; (3) mælanleg meinvörp í innnyflum (að undanskildum eitlasjúkdómi). Í hópnum sem fékk virka efnið var ZYTIGA gefið í skammtinum 1.000 mg á dag ásamt litlum skammti af prednisóni 5 mg einu sinni á dag til viðbótar við andrógenbælandi meðferð (LHRH-örva eða eistanám) sem var til samræmis við hefðbundna meðferð. Sjúklingar í viðmiðunarhópnum fengu andrógenbælandi meðferð og lyfleysu í stað bæði ZYTIGA og prednisóns. Í ránsókn 302 voru sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið docetaxel en í ránsókn 301 voru sjúklingar sem höfðu áður fengið docetaxel. Sjúklingar voru á meðferð með LHRH hliðstæðu eða höfðu gengist undir brott nám eistna. Í þeim armi ránsóknarinnar sem fékk virkt lyf, voru gefin 1.000 mg af ZYTIGA á sólarhring ásamt litlum skammti af prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring. Sjúklingar í samanburðarhópi fengu lyfleysu og lítinn skammt af prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar á sólarhring.

Breytingar sem verða á þéttni PSA í sermi segja ekki alltaf til um klínískan árangur einar og sér. Í öllum ránsóknunum var því mælt með því að sjúklingarnir yrðu áfram á ránsóknarmeðferð þar til skilyrðum um að hætta meðferð væri fullnægt, þ.e. eins og þau eru tilgreind fyrir hvora ránsókn hér fyrir neðan.

Í öllum ránsóknunum var notkun spironolactons ekki leyfð þar sem spironolacton binst andrógenviðtaka og getur aukið PSA gildi.

Ránsókn 3011 (sjúklingar með nýgreint hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum og verulegum áhættuþáttum)

Í ránsókn 3011 (n=1.199) var miðgildi aldurs sjúklinga 67 ár. Fjöldi sjúklinga sem fékk ZYTIGA flokkað eftir kynþætti var 832 (69,4%) af hvítum kynstofni, 246 (20,5%) af asískum kynstofni, 25 (2,1%) af svörtum kynstofni eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna, 80 (6,7%) voru af öðrum kynstofni, hjá 13 (1,1%) var kynstofn óþekktur/ekki tilgreindur og 3 (0,3%) voru af kynstofni frumbyggja Bandaríkjanna eða Alaska. ECOG frammistöðumat var 0 eða 1 hjá 97% sjúklinga. Sjúklingar með þekkt meinvörp í heila, ómeðhöndlaðan háþrýsting, verulegan hjartasjúkdóm eða hjartabilun af NYHA flokki II-IV voru útilokaðir. Sjúklingar sem höfðu áður fengið lyfjameðferð, geislameðferð eða gengist undirskurðaðgerð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum voru útilokaðir að undanskildum þeim sem höfðu fengið allt að 3 mánaða andrógenbælandi meðferð eða 1 lotu af líknandi geislameðferð eða skurðaðgerð við einkennum af völdum meinvarpa. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun og tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS). Miðgildi verkjagildis við upphaf mælt samkvæmt BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) var 2,0 hjá bæði meðferðarhópnum og lyfleysuhópnum. Auk mælinga á aðalendapunktum verkunar var ávinningur einnig metinn samkvæmt tíma fram að áhrifum á bein, tíma fram að næstu meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli, tíma þar til krabbameinslyfjameðferð hefst, tíma fram að versnun verkja og tíma fram að hækkun PSA. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur ágerðist, samþykki var dregið til baka, óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða dauðsfall.

Tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var skilgreindur sem tími frá slembivali fram að versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsfall af hvaða ástæðu sem er. Versnun samkvæmt röntgengreiningu felur í sér versnun samkvæmt beinaskanni (samkvæmt breyttu PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)) eða versnun skemmda í mjúkvef samkvæmt tölvusneiðmynd eða segulómun (samkvæmt RECIST 1.1).

Verulegur munur var á rPFS milli meðferðarhópanna tveggja (sjá töflu 2 og mynd 1).

Tafla 2: Tími lifunar án versnunar samkvæmt röntngreiningu – Lagskipt greining; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)

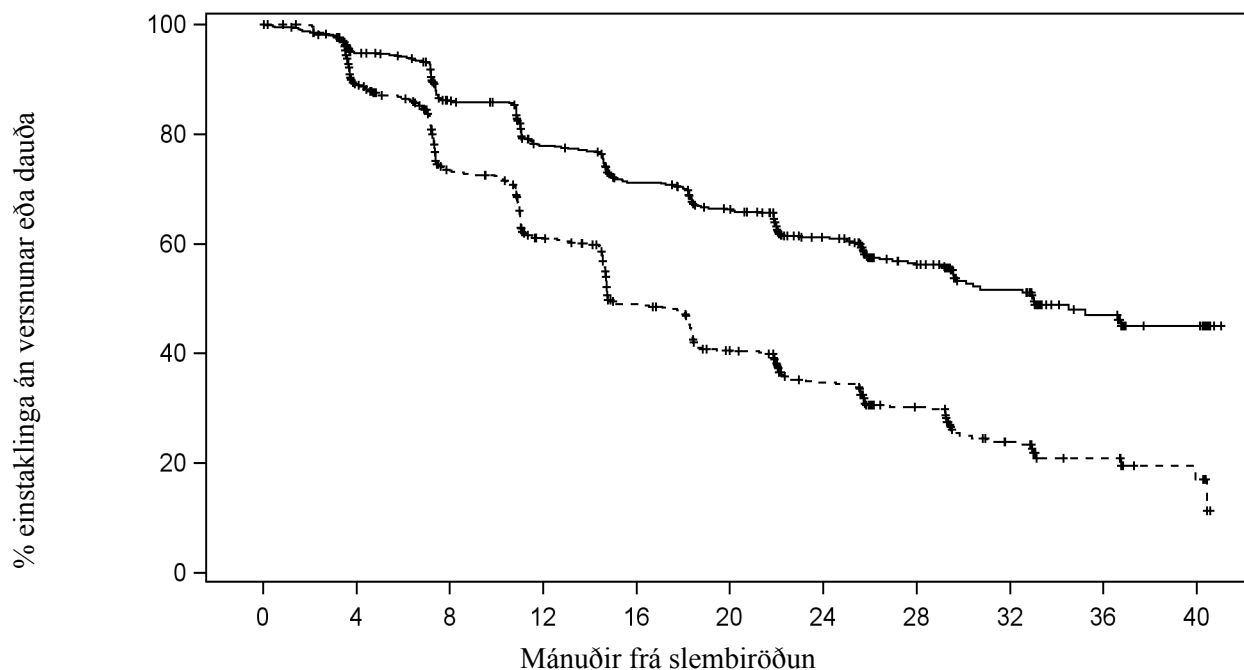
	AA-P	Lyfleysa
Slembivaldir þátttakendur	597	602
Tilvik	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Takmarkað (censored)	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tími fram að tilvik (mánuðir)		
Miðgildi (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Á bilinu	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Athugið: += mæling er takmörkuð (censored), NE=ekki hægt að meta. Versnun samkvæmt röntngreiningu og dauðsfall er haft í huga við skilgreiningu á rPFS tilvik. AA-P = þeir sem fengu abirateron acetat og prednisón.

^a p gildi er úr log-rank prófi lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0/1 eða 2) og skemmdum í innnyflum (ekki til staðar eða til staðar).

^b Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er AA-P í hag.

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit fyrir tíma lifunar án versnunar samkvæmt röntngreiningu; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)



Einstaklingar í áhættu

Abirateron acetat	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Lyfleysa	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

— Abirateron acetat - - - - Lyfleysa

Tölfræðilega marktæk bæting á heildarlifun, AA-P ásamt andrógenbælandi meðferð í hag, kom fram með 38% minnkun á hættu á dauðsfalli samanborið við lyfleysu ásamt andrógenbælandi meðferð (áhættuhlutfall=0,621; 95% CI: 0,509; 0,756; p<0,0001, náði fyrirfram skilgreindu mörkunum fyrir heildarlifun í milligreiningu 1 af 0,010 (sjá töflu 3 og mynd 2).

Tafla 3: Heildarlifun, lagskipt greining; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)

	AA-P	Lyfleysa
Slembivaldir þátttakendur	597	602
Tilvik	169 (28,3%)	237 (39,4%)

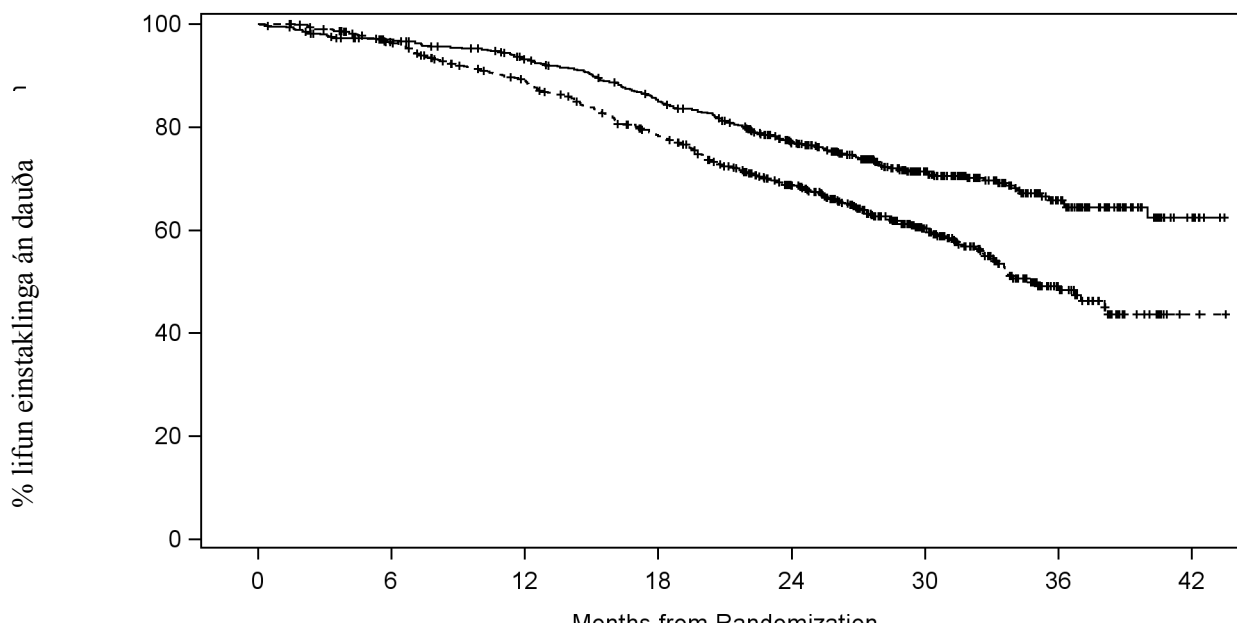
Takmarkað (censored)	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Heildarlifun (mánuðir)		
Miðgildi (95% CI)	NE (NE; NE)	34,73 (33,05; NE)
Á bilinu	(0,1; 43,5+)	(1,4+; 43,5+)
p gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Athugið: += mæling er takmörkuð (censored), NE=ekki hægt að meta. AA-P = þeir sem fengu abirateron acetat og prednisón.

^a p gildi er úr log-rank prófi lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0/1 eða 2) og skemmdum í innyflum (ekki til staðar eða til staðar).

^b Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er AA-P í hag.

Mynd 2: Kaplan-Meier línurit fyrir heildarlifun; meðferðarþýði (rannsókn PCR3011)



Einstaklingar í áhættu	Mánuðir frá slembiröðun							
Abirateron acetat	597	565	529	479	388	233	93	9
Lyfleysa	602	564	504	432	332	172	57	2

Greining á undirhóp var ávallt ZYTIGA meðferð í hag. Meðferðaráhrif AA-P á rPFS og heildarlifun hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum voru hagstæð og með samræmdum hætti hjá öllum þátttakendum að undanskildum undirhóp með ECOG frammistöðumat 2 þar sem engin tilhneiging í átt að ávinningi kom í ljós, hins vegar er þetta litla úrtak (n=40) of takmarkað til að hægt sé að draga marktæka ályktun.

Auk bættrar heildarlifunar og rPFS var sýnt fram á ávinning fyrir ZYTIGA miðað við lyfleysumeðferð við mælingar á öllum framsýnum aukaendapunktum samkvæmt eftirfarandi:

Tími fram að áhrifum á bein: Hætta á áhrifum á bein minnkaði um 30% (áhættuhlutfall = 0,703; 95% CI: [0,539; 0,916], p = 0,0086). Miðgildi tíma fram að áhrifum á bein hefur hvorki náðst hjá ZYTIGA hópnunum né lyfleysuhópnunum.

Tími fram að PSA hækkun byggt á viðmiðum PCWG2: Miðgildi tíma fram að PSA hækkun var 33,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 7,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,299; 95% CI: [0,255; 0,352], p < 0,0001).

Tími fram að næstu meðferð: Miðgildi tíma fram að næstu meðferð þegar milligreiningin var gerð var ekki náð hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og var 21,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,415; 95% CI: [0,346; 0,497], $p < 0,0001$).

Tími fram að upphafi krabbameinslyfjameðferðar: Miðgildi tíma fram að upphafi krabbameinslyfjameðferðar var ekki náð hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og var 38,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,443; 95% CI: [0,349; 0,561], $p < 0,0001$).

Tími fram að versnun verkja: Miðgildi tíma fram að versnun verkja var ekki náð hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og var 16,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,695; 95% CI: [0,583; 0,829], $p < 0,0001$).

Flestir könnunarendapunktur voru meðferð með abirateron acetati og prednisóni (AA-P) í hag miðað við lyfleysu.

Rannsókn 302 (sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð)

Í þessari rannsókn voru sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð, voru án einkenna eða með væg einkenni og ekki hafði enn verið mælt klínískt með krabbameinslyfjameðferð. 0-1 stig samkvæmt BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) sem verstur verkur á síðustu 24 klst. voru metin sem án einkenna og 2-3 stig voru metin sem væg einkenni.

Í rannsókn 302 ($n=1.088$) var miðgildi aldurs sjúklinga sem tóku þátt 71 ár hjá þeim sem fengu ZYTIGA ásamt prednisóni eða prednisólóni og 70 ár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni. Fjöldi sjúklinga sem fékk ZYTIGA flokkað eftir kynþætti var 520 (95,4%) hvítir, 15 (2,8%) svartir, 4 (0,7%) af asískum uppruna og 6 (1,1%) aðrir. Gildi á ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) frammistöðumati var 0 hjá 76% sjúklinga og 1 hjá 24% sjúklinga í báðum hópunum. Fimmtíu prósent sjúklinganna var eingöngu með meinvörp í beinum og 31% til viðbótar voru með meinvörp í beinum og mjúkvefjum eða eitlum og 19% sjúklinga voru eingöngu með meinvörp í mjúkvefjum eða eitlum. Sjúklingar með meinvörp í innnyflum voru útilokaðir. Aðalendapunktur verkunar voru heildarlifun og tími lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS). Auk þessara aðalendapunkta var ávinningur metinn með því að mæla tíma þar til notkun óþiata vegna krabbameinsverkja hófst, tíma þar til byrjað var á krabbameinslyfjameðferð, tíma þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um ≥ 1 stig og tíma að PSA hækkan bygggt á viðmiðum PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Meðferð með rannsóknarlyfi var hætt þegar klínísk versnun var ótvíræð. Einnig gat meðferð verið hætt samkvæmt ákvörðun rannsakanda þegar versnun var staðfest með röntgengreiningu.

Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS) var metin með raðmyndgreiningum (sequential imaging studies), samkvæmt PCWG2 skilmerki (fyrir sár í beinum) og breytt RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) skilmerki (fyrir sár í mjúkvefjum). Við greiningu á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var notast við miðlægan úrlestur (centrally-reviewed) á versnun samkvæmt röntgengreiningu.

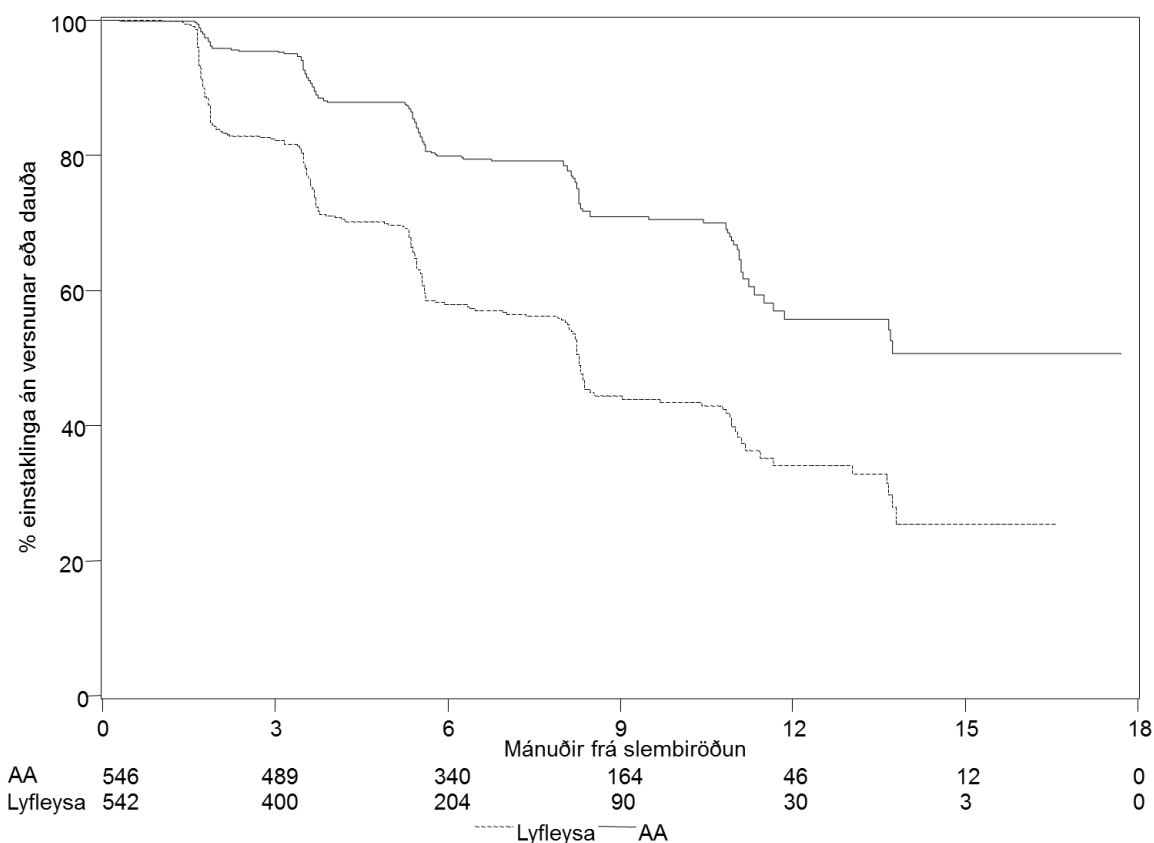
Í áformaðri greiningu á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu voru 401 tilvik, 150 (28%) sjúklingar fengu meðferð með ZYTIGA og 251 (46%) sjúklingur sem fékk lyfleysu var með vísbendingar um versnun samkvæmt röntgengreiningu eða hafði látist. Marktækur munur á meðferðarhópunum kom í ljós á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (sjá töflu 4 og mynd 3).

Tafla 4: Rannsókn 302: Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna

	ZYTIGA (N=546)	Lyfleysa (N=542)
Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)		
Versnun eða dauðsfall	150 (28%)	251 (46%)

Miðgildi rPFS í mánuðum (95% CI) p gildi*	Ekki náð (11,66; ekki metið)	8,3 (8,12; 8,54)
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,425(0,347; 0,522)	
* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)		
** Áhættuhlutfall < 1 ZYTIGA í hag		

Mynd 3: Kaplan Meier línurit fyrir lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna



AA=ZYTIGA

Hins vegar var gögnum frá einstaklingum enn safnað þar til eftir dagsetningu annarrar milligreiningar heildarlifunar. Mat rannsakanda á lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var gert með eftirfylgni næmnigreiningar eins og fram kemur í töflu 5 og mynd 4.

Versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsföll komu fram hjá 607 einstaklingum: 271 (50%) í abirateron acetat hópnum og 336 (62%) í lyfleysuhópnum. Meðferð með abirateron acetati dró úr hættu á versnun samkvæmt röntgengreiningu eða dauðsföllum um 47% samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], p<0,0001). Miðgildi lifunar án versnunar samkvæmt röntgengreiningu var 16,5 mánuðir í abirateron acetat hópnum og 8,3 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Tafla 5: Rannsókn 302: Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna (við aðra milligreiningu á heildarlifun – samkvæmt rannsakanda)

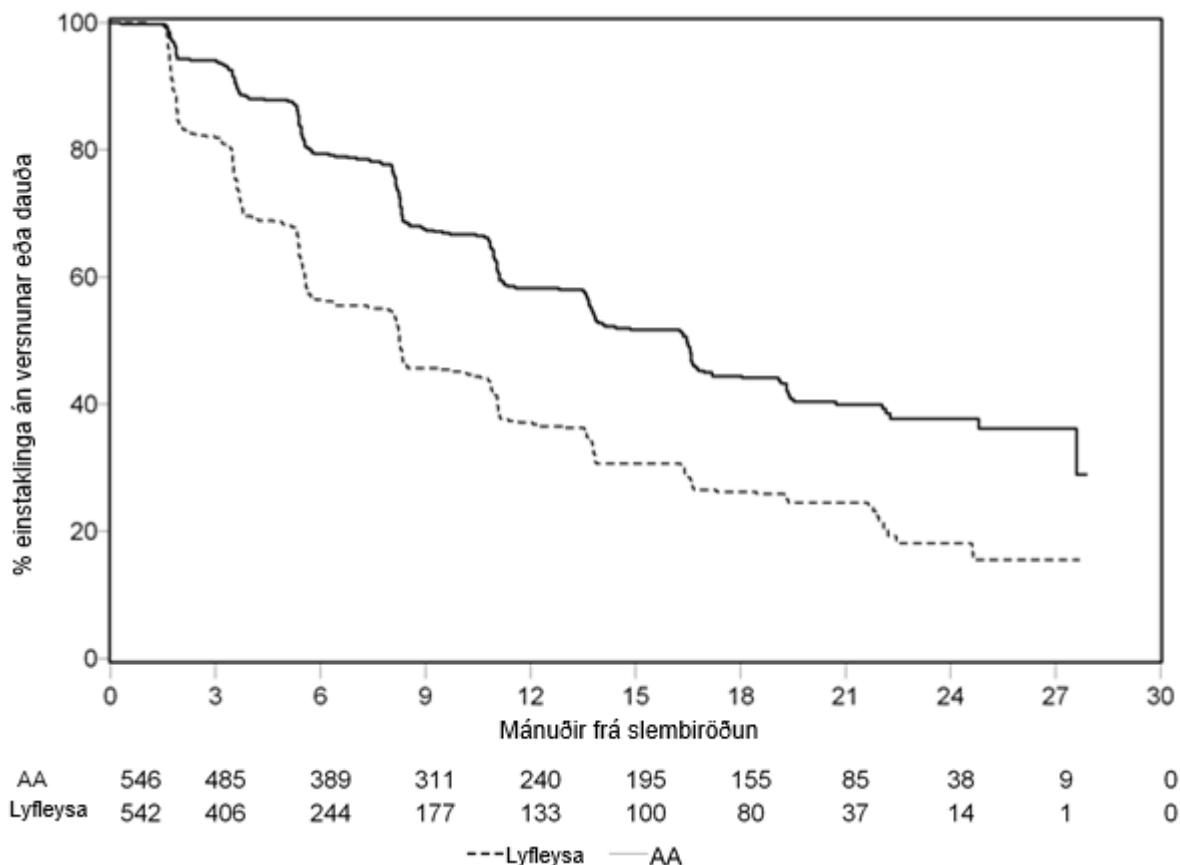
	ZYTIGA (N=546)	Lyfleysa (N=542)
Lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu (rPFS)		
Versnun eða dauðsfall	271 (50%)	336 (62%)

Miðgildi rPFS í mánuðum (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p gildi*	< 0,0001	
Áhættuhlutfall**(95% CI)	0,530(0,451; 0,623)	

* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

** Áhættuhlutfall < 1 ZYTIGA í hag

Mynd 4: Kaplan Meier línurit yfir lifun án versnunar samkvæmt röntgengreiningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna (við aðra milligreiningu á heildarlifun – samkvæmt rannsakanda)



AA=ZYTIGA

Fyrirfram ákveðin milligreining á heildarlifun var gerð eftir 333 dauðsföll. Rannsóknin var óblinduð og byggð á því hversu mikill klínískur ávinningur kom fram og sjúklingum í lyfleysuhópnum var boðin meðferð með ZYTIGA. Heildarlifun var lengri eftir ZYTIGA en eftir lyfleysu með 25% minni líkum á dauðsföllum (áhættuhlutfall = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934], p=0,0097) en heildarlifun hafði ekki náð viðmiðunarmarki og niðurstöður milligreiningar náðu ekki fyrirfram skilgreindum stöðvunarmörkum m.t.t. tölfræðilegs marktækis (sjá töflu 6). Áfram var fylgst með lifun eftir milligreininguna.

Fyrirfram ákveðin lokagreining á heildarlifun var gerð eftir 741 dauðsfall (miðgildi tíma í eftirfylgni var 49 mánuðir). Sextíu og fimm prósent (354 af 546) sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með ZYTIGA höfðu látist, samanborið við 71% (387 af 542) sjúklinga sem höfðu fengið lyfleysu. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan ávinning í heildarlifun hjá hópnum sem fékk ZYTIGA sem var 19,4% minnkun á hættu á dauða (áhættuhlutfall = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) og aukning á miðgildi heildarlifunar um 4,4 mánuðir (ZYTIGA 34,7 mánuðir, lyfleysa 30,3 mánuðir) (sjá töflu 6 og mynd 5). Sýnt var fram á þessa aukningu þótt 44% sjúklinganna í lyfleysuhópnum fengu ZYTIGA í kjölfarið sem meðferð.

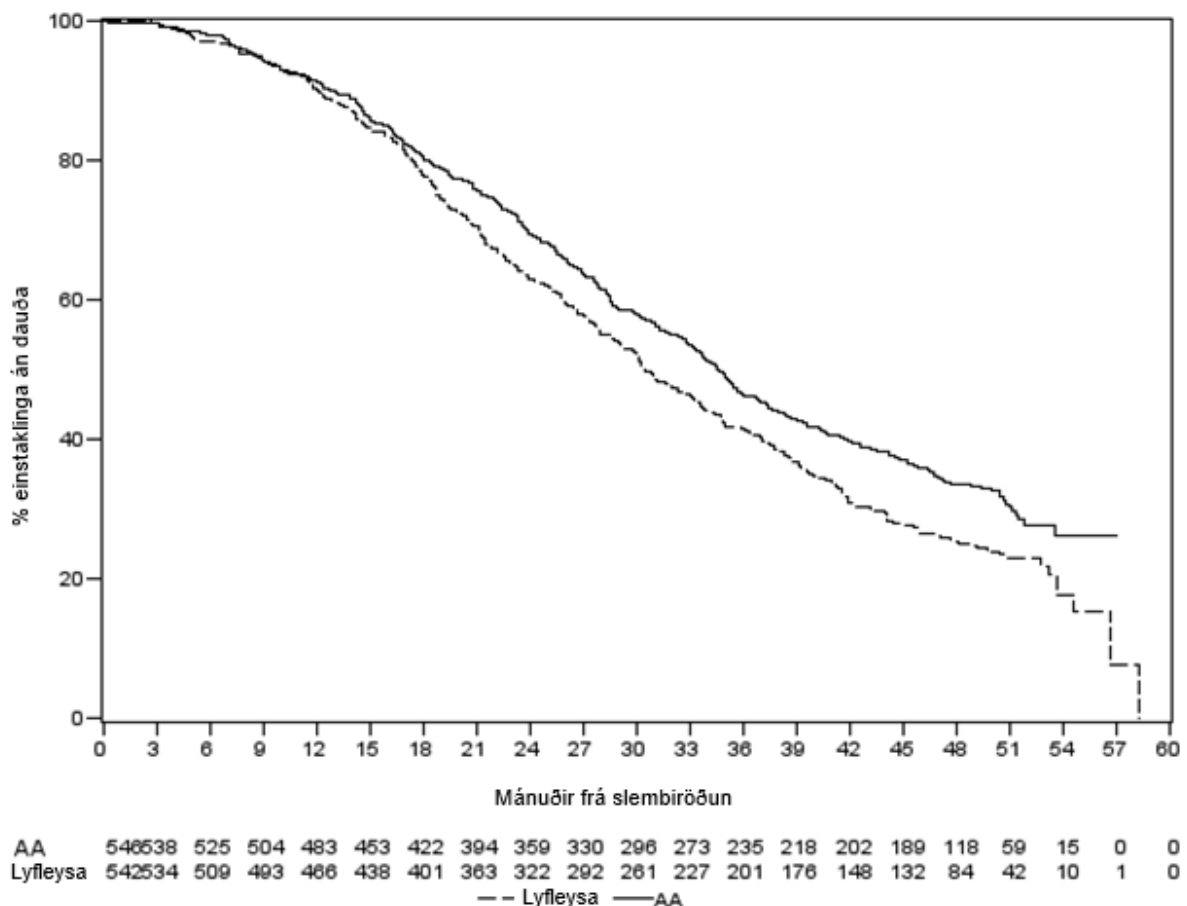
Tafla 6: Rannsókn 302: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna

	ZYTIGA (N=546)	Lyfleysa (N=542)
Milligreining á lifun		
Dauðsföll (%)	147 (27%)	186 (34%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	Ekki náð (ekki metið; ekki metið)	27,2 (25,95; ekki metið)
p gildi*	0,0097	
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,752(0,606; 0,934)	
Lokagreining á lifun		
Dauðsföll	354 (65%)	387 (71%)
Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p gildi*	0,0033	
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

* p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0 eða 1)

** Áhættuhlutfall < 1 ZYTIGA í hag

Mynd 5: Kaplan Meier línurit yfir lifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brotnám eistna, lokagreining



AA=ZYTIGA

Til viðbótar við þá auknu heildarlifun sem fram kom og lifun án versunar samkvæmt röntngreiningu, var sýnt fram á ávinning af ZYTIGA í samanburði við lyfleysu varðandi alla aðra endapunkta sbr. eftirfarandi:

Tímabil fram að PSA hækkun byggð á PCWG2 viðmiði: Miðgildi tímabils fram að PSA hækkun var 11,1 mánuður hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 5,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Tímabil fram að PSA hækkun var u.þ.b. tvöfalt lengra eftir ZYTIGA meðferð (áhættuhlutfall = 0,488). Hlutfall einstaklinga með staðfesta PSA svörum var hærra í ZYTIGA hópnum en í lyfleysuhópnum (62% samanborið við 24%; $p < 0,0001$). Hjá einstaklingum með mælanlegan sjúkdóm í mjúkvefjum fengu marktækt fleiri fullkomna æxlissvörun og æxlissvörun að hluta til eftir ZYTIGA meðferð.

Tímabil fram að notkun ópiata vegna verkja af völdum krabbameins: Miðgildi tímabils fram að notkun ópiata vegna verkja af völdum krabbameins í blöðruhálskirtli þegar lokagreining fór fram var 33,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og var 23,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tímabil þar til byrjað var á krabbameinslyfjameðferð: Miðgildi tímabils fram að krabbameinslyfjameðferð var 25,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 16,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tímabil þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um ≥ 1 stig: Miðgildi tímabils þar til gildi á ECOG frammistöðumati hrakaði um ≥ 1 stig var 12,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 10,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Eftirfarandi rannsóknarendapunktur sýndu tölfræðilega marktæka kosti ZYTIGA meðferðar:

Hlutlæg svörun: Hlutlæg svörun var skilgreind sem hlutfall einstaklinga með mælanlegan sjúkdóm og sem fengu fullkomna svörun eða hlutasvörun samkvæmt RECIST viðmiðum (stærð eitils við upphaf rannsóknarinnar varð að vera ≥ 2 cm til þess að geta talist markeittill). Hlutfall einstaklinga með mælanlegan sjúkdóm í upphafi og sem fengu hlutlæga svörun var 36% í ZYTIGA hópnum og 16% í lyfleysuhópnum ($p < 0,0001$).

Verkur: Meðferð með ZYTIGA dró marktækt úr líkum á versnun meðalslæmra verkja um 18% samanborið við lyfleysu ($p=0,0490$). Miðgildi tímabils fram að versnun var 26,7 mánuðir í ZYTIGA hópnum og 18,4 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Tímabil fram að versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig): Meðferð með ZYTIGA dró úr líkum á versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig) um 22% samanborið við lyfleysu ($p=0,0028$). Miðgildi tímabils fram að versnun samkvæmt FACT-P (heildarstig) var 12,7 mánuðir í ZYTIGA hópnum og 8,3 mánuðir í lyfleysuhópnum.

Rannsókn 301 (sjúklingar sem höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður)

Í rannsókn 301 voru sjúklingar sem höfðu áður fengið docetaxel. Ekki var skilyrði að sjúkdómurinn hefði versnað hjá sjúklingunum meðan þeir voru á docetaxeli, vegna þess að eiturverkun af völdum þessarar krabbameinslyfjameðferðar gæti hafa leitt til þess að meðferð var hætt. Sjúklingar voru hafðir áfram á rannsóknarmeðferðinni þar til PSA hækkaði (staðfest 25% hækkun frá upphafsgildi/lægsta gildi sjúklings) ásamt sjúkdómsframgangi byggðum á niðurstöðum myndgreiningarrannsókna skilgreindum í rannsóknaráætluninni og auknum einkennum eða klínískum sjúkdómsframgangi. Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með ketoconazoli við krabbameini í blöðruhálskirtli voru útilokaðir frá rannsókninni. Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina var 69 ár (á bilinu 39-95 ár). Fjöldi sjúklinga, sem var meðhöndlaður með ZYTIGA, var eftir kynþætti: hvítir 737 (93,2%), svartir 28 (3,5%), asískir 11 (1,4%) og aðrir kynþættir 14 (1,8%). Ellefu prósent sjúklinganna sem teknir voru inn í rannsóknina höfðu ECOG (eastern cooperative oncology group performance score) gildi fyrir frammistöðu sem var 2; hjá 70% var um sjúkdómsframgang staðfestan með myndgreiningarrannsókn að ræða, með eða án PSA hækkunar; 70% höfðu fengið eina fyrri krabbameinslyfjameðferð og 30% höfðu fengið tvær. Meinvörp í lifur voru til staðar hjá 11% sjúklinga sem fengu meðferð með ZYTIGA.

Fyrirfram ákveðin greining var gerð var eftir 552 dauðsföll og þá höfðu 42% (333 af 797) sjúklinga sem fengu meðferð með ZYTIGA látist, samanborið við 55% (219 af 398) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tölfræðilega marktæk hækkun á miðgildi heildarlifunar varð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ZYTIGA (sjá töflu 7).

Tafla 7: Heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna

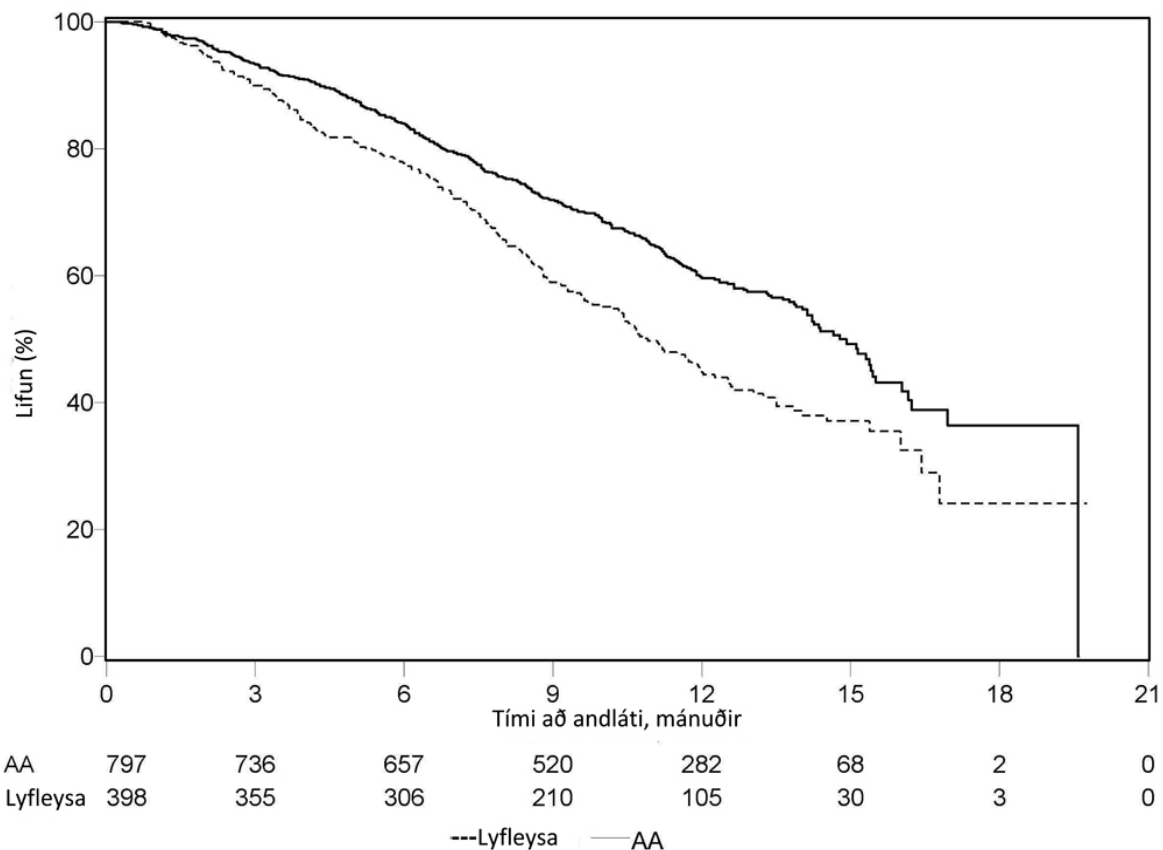
	ZYTIGA (N=797)	Lyfleysa (N=398)
Fyrsta greining á lifun		
Dauðsföll (%)	333 (42%)	219 (55%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p gildi ^a	< 0,0001	
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Uppfærð greining á lifun		
Dauðsföll (%)	501 (63%)	274 (69%)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p gildi er úr log-rank prófi, lagskiptu samkvæmt ECOG frammistöðumati (0-1 eða 2), verkjamati (engir verkir eða verkir til staðar), fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða (1 eða 2), og tegund sjúkdómsframgangs (PSA eingöngu eða greining samkvæmt myndgreiningu).

^b Áhættuhlutfall er samkvæmt lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani. Áhættuhlutfall < 1 er ZYTIGA í hag.

Á öllum tímapunktum þegar mat fór fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar, var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með ZYTIGA á lífi, samanborið við hlutfall sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá mynd 6).

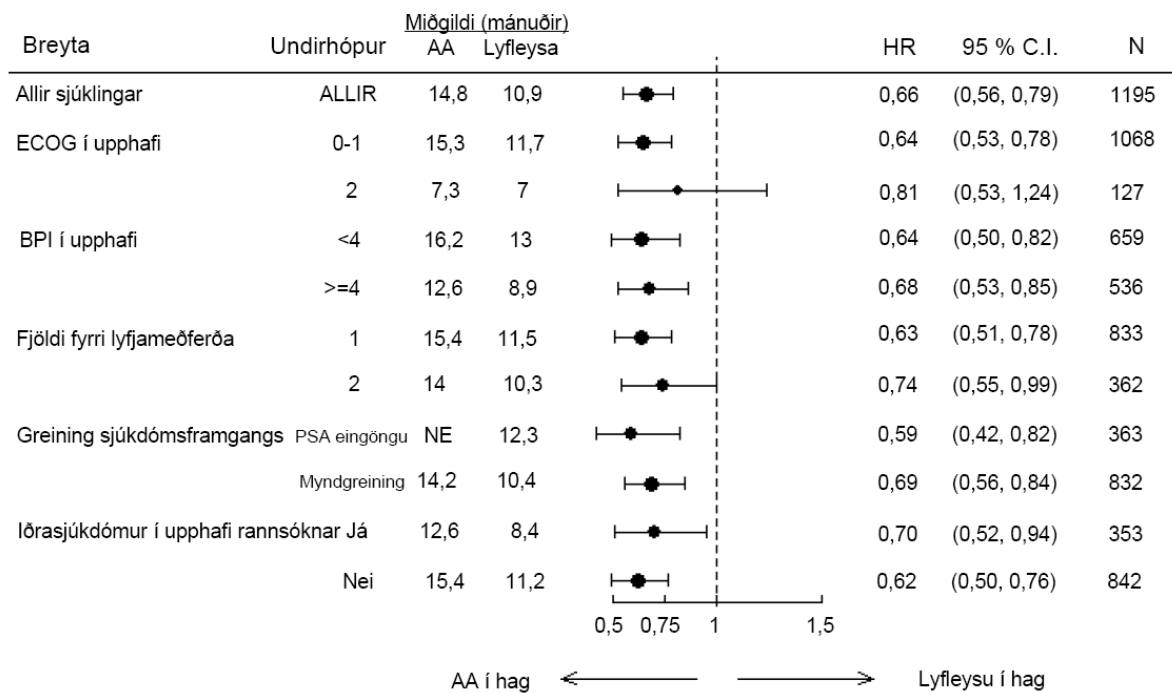
Mynd 6: Kaplan Meier línurit yfir lifun sjúklinga sem fengu meðferð með annaðhvort ZYTIGA eða lyfleysu ásamt prednisóni eða prednisólóni og LHRH hliðstæðum eða höfðu gengist undir brottnám eistna



AA=ZYTIGA

Greining á lifun í undirhópum sýndi samsvarandi árangur með tilliti til lifunar, af meðferð með ZYTIGA (sjá mynd 7).

Mynd 7: Heildarlifun flokkuð eftir undirhópum: áhættuhlutfall og 95% öryggismörk



AA=ZYTIGA; BPI=verkjaskrá, styttri útgáfa (Brief Pain Inventory); C.I.=öryggismörk (confidence interval); ECOG=gildi á frammistöðumati (Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR=áhættuhlutfall (hazard ratio); NE=ekki hægt að meta (not evaluable)

Til viðbótar við þá auknu heildarlifun sem fram kom, voru niðurstöður varðandi aðra endapunkta ZYTIGA í hag og var um tölfræðilega marktækan mun að ræða eftir leiðréttingu fyrir endurteknum prófunum, sjá eftirfarandi:

Sjúklingar sem fengu ZYTIGA höfðu í heild marktækt hærri PSA svörun (skilgreind sem $\geq 50\%$ lækkun frá upphafsgildi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, 38% samanborið við 10%, $p < 0,0001$.

Miðgildi tímalengdar fram að sjúkdómsframsgangi samkvæmt PSA var 10,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ZYTIGA og 6,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Miðgildi tímalengdar lifunar án sjúkdómsframsgangs samkvæmt myndgreiningarrannsóknum var 5,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu ZYTIGA og 3,6 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Verkir

Hlutfall sjúklinga sem fékk verkjastillingu var tölfræðilega marktækt hærri í hópnum sem fékk ZYTIGA en í hópnum sem fékk lyfleysu (44% samanborið við 27%, $p=0,0002$). Skilgreining á því að sjúklingur fengi verkjastillingu var að orðið hefði að minnsta kosti 30% minnkun á verkjum frá upphaflegu gildi fyrir BPI-SF gildi fyrir sárasta verk á síðastliðnum 24 klukkustundum án hækkunar á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð með fjögurra vikna millibili. Aðeins sjúklingar sem höfðu verkjagildi sem var ≥ 4 í upphafi og að minnsta kosti eitt verkjagildi eftir það voru metnir (N=512) með tilliti til verkjastillingar.

Hlutfall sjúklinga sem fengu aukna verki var lægra í hópi þeirra sem fengu meðferð með ZYTIGA en í hópi þeirra sem fengu lyfleysu eftir 6 mánuði (22% samanborið við 28%), 12 mánuði (30% samanborið við 38%) og 18 mánuði (35% samanborið við 46%). Auknir verkir voru skilgreindir sem að minnsta kosti 30% aukning frá upphaflegu BPI-SF gildi fyrir sárasta verk á síðastliðnum 24 klukkustundum án lækkunar á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð, eða

≥ 30% aukning á mati á notkun verkjalyfja, þegar það var metið í tvö skipti í röð. Tíminn fram að auknum verkjum við 25% mörkin 7,4 mánuðir í hópnum sem fékk ZYTIGA, samanborið við 4,7 mánuði í lyfleysuhópnum.

Áhrif á bein

Hlutfall sjúklinga sem urðu fyrir áhrifum á bein var lægra í hópi þeirra sem fengu meðferð með ZYTIGA en hópi þeirra sem fengu lyfleysu eftir 6 mánuði (18% samanborið við 28%), 12 mánuði (30% samanborið við 40%) og 18 mánuði (35% samanborið við 40%). Tími fram að fyrstu beinbreytingu við 25% mörkin í ZYTIGA hópnum var tvisvar sinnum sá tími sem leið í samanburðarhópnum, 9,9 mánuðir samanborið við 4,9 mánuði. Beinbreyting var skilgreind sem beinbrot vegna æxlis, þrýstingur á mænu, líknandi geislun á bein eða skurðaðgerð á beini.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ZYTIGA hjá öllum undirhópum barna við langt gengnu blöðruhálskirtilskrabbameini. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf abirateron acetats hafa lyfjahvörf abiraterons og abirateron acetats verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum, sjúklingum með langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum og einstaklingum án krabbameins með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Abirateron acetat umbrotnar hratt *in vivo* í abirateron sem er hemill á myndun andrógens (sjá kafla 5.1).

Frásög

Eftir inntöku abirateron acetats á fastandi maga tekur um það bil 2 klukkustundir að ná hámarksþéttni abiraterons í plasma.

Gjöf abirateron acetats með mat, samanborið við á fastandi maga, leiðir til allt að 10-faldrar [AUC] og allt að 17-faldrar [C_{max}] aukningar á meðalútsetningu fyrir abirateroni, en það er háð fituinnihaldi máltíðarinnar. Með tilliti til eðlilegs breytileika innihalds og samsetningar máltíða, getur það leitt til mjög breytilegrar útsetningar fyrir lyfinu að taka ZYTIGA með máltíðum. Af þessari ástæðu má ekki taka ZYTIGA með mat. Taka á lyfið að minnsta kosti tveimur klukkustundum eftir að borðað er og ekki má neyta nokkurs matar í að minnsta kosti klukkustund eftir að ZYTIGA er tekið. Töflurnar skal gleypa heilar með vatni (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Próteinbinding ^{14}C -abiraterons í plasma hjá mönnum er 99,8%. Sýnilegt dreifingarrúmmál er um það bil 5.630 lítrar, sem bendir til þess að dreifing abiraterons í vefi sé umfangsmikil.

Umbrot

Eftir inntöku ^{14}C -abirateron acetats í hylkjum, verður vatnsrof á abirateron acetati yfir í abirateron, sem síðan umbrotnar með súlfun, hýdroxýleringu og oxun, aðallega í lifur. Meirihluti geislavirkninnar í blóði (um það bil 92%) er á formi umbrotsefna abiraterons. Af 15 greinanlegum umbrotsefnum, eiga 2 aðalumbrotsefni, abirateronsúlfat og N-oxíðabirateronsúlfat, um það bil 43% af heildargeislavirkninni, hvort fyrir sig.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími abiraterons í plasma er um það bil 15 klukkustundir samkvæmt upplýsingum um heilbrigða einstaklinga. Eftir inntöku 1.000 mg af ^{14}C -abirateron acetati, endurheimtast 88% af geislavirkninni í saur og um það bil 5% í þvagi. Aðalefnasamböndin sem koma fram í saur eru óbreytt abirateron acetat og abirateron (um það bil 55% og 22% af gefnum skammti, hvort fyrir sig).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf abirateron acetats voru skoðuð hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh flokk A) eða miðlungsmikið (Child-Pugh flokk B) skerta lifrarstarfsemi fyrir meðferð og hjá heilbrigðum einstaklingum í samanburðarhópi. Um það bil 11% aukning varð á útsetningu fyrir abirateroni eftir

stakan 1.000 mg skammt til inntöku hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um það bil 260% hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Meðalhelmingunartími abiraterons lengist í um það bil 18 klukkustundir hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og í um það bil 19 klst. hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Lyfjahlvörð abirateron voru skoðuð í annarri rannókn á einstaklingum sem voru fyrir með verulega (n=8) skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C) og samanburðarhópi 8 heilbrigðra einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. AUC fyrir abirateron jókst um u.þ.b. 600% og hlutfall óbundins lyfs jókst um 80% í einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá sjúklingum sem hafa vægt skerta lifrarstarfsemi fyrir meðferð. Meta skal vandlega notkun abirateron acetats hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi með tilliti til þess að ávinningur á bersýnilega að vege þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki skal nota abirateron acetat hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Hjá sjúklingum sem fá eiturverkanir á lifur meðan á meðferð stendur getur þurft að gera hlé á meðferð og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.4.).

Skert nýrnastarfsemi

Samanburður var gerður á lyfjahlvörfum abirateron acetats hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru á reglulegri blóðskilun og þöruðum einstaklingum í samanburðarhópi með eðlilega nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir abirateroni eftir stakan 1.000 mg skammt til inntöku jókst ekki hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru á blóðskilun. Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein og verulega skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá slíkum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í öllum dýraránsknum á eiturverkunum dró marktækt úr þéttni testósteróns í blóði. Afleiðingin varð minni þyngd líffæra, form- og/eða vefjameinafræðilegar breytingar á æxlunarfærum, nýrnahettum, heiladingli og mjólkurkirtlum. Breytingarnar gengu alveg eða að hluta til baka. Breytingar á æxlunarfærum og andrógennæmum líffærum eru í samræmi við lyfjafræði abiraterons. Allar hormónabreytingar sem tengjast meðferðinni gengu til baka eða voru á undanhaldi eftir 4 vikna batatímabil.

Í rannsóknum á frjósemi hjá karl- og kvenrottum kom fram að abirateron acetat dró úr frjósemi, sem gekk fullkomlega til baka 4 til 16 vikum eftir að gjöf abirateron acetats var hætt.

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska hjá rottum kom fram að abirateron acetat hafði áhrif á meðgöngu, dró m.a. úr fósturþyngd og lifun. Áhrif á ytri kynfæri komu í ljós þótt abirateron acetat væri ekki vansköpunarvaldandi.

Allar niðurstöður úr þessum rannsóknum á eituráhrif á frjósemi og þroska hjá rottum tengjast lyfjafræðilegum áhrifum abiraterons.

Að undanskildum þeim breytingum á æxlunarfærum sem fram koma í öllum dýraránsknum á eiturverkunum, benda forklínískar upplýsingar ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi samkvæmt 6 mánaða rannsókn á erfðabreyttum (Tg.rasH2) músunum. Í 24 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi verkun í rottum, jók abirateron acetat nýgengi millifrumukrabbameins í eistum. Þessar niðurstöður eru taldar tengjast lyfjafræðilegri virkni abiraterons og eru sértækar fyrir rottur. Abirateron acetat var ekki krabbameinsvaldandi í kvenrottum.

Virka innihaldsefnið abirateron hefur í för með sér áhættu fyrir vatnsumhverfi, einkum fiska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (kísilrunninn)

Natríumkroskarmellósi

Hýprómellósi 2910 (15 mPA.S)

Laktósaeinhýdrat

Magnesíumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumlaurýlsúlfat

Filmuhúð

Svart járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Macrogol 3350

Pólývínýlalkóhól

Talkúm

Titandíoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVdC/PE/PVC/álþynna með 14 filmuhúðuðum töflum í pappavasa. Hver askja inniheldur (56 filmuhúðaðar töflur) 4 vasa.

PVdC/PE/PVC/álþynna með 12 filmuhúðuðum töflum í pappavasa. Hver askja inniheldur (60 filmuhúðaðar töflur) 5 vasa.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Þetta lyf getur haft í för með sér áhættu fyrir vatnsumhverfi (sjá kafla 5.3).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/714/002 - 56 filmuhúðaðar töflur (pakkningar með 4 vösum sem hver inniheldur 14)

EU/1/11/714/003 - 60 filmuhúðaðar töflur (pakkningar með 5 vösum sem hver inniheldur 12)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. september 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markasleyfis: 26. maí 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 250 mg****1. HEITI LYFS**

ZYTIGA 250 mg töflur
abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 250 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og natríum.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 töflur

5. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Taktu ZYTIGA að minnsta kosti tveimur klst. eftir að þú borðar og ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir að þú tekur ZYTIGA.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Konur sem eru eða gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla ZYTIGA án hanska.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/714/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ZYTIGA 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI 250 mg****1. HEITI LYFS**

ZYTIGA 250 mg töflur
abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 250 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og natríum.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Taktu ZYTIGA að minnsta kosti tveimur klst. eftir að þú borðar og ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir að þú tekur ZYTIGA.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Konur sem eru eða gætu verið þungaðar eiga ekki að meðhöndla ZYTIGA án hanska.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/714/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA 500 mg****1. HEITI LYFS**

ZYTIGA 500 mg filmhúðaðar töflur
abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 500 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykur og natríum.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Taktu ZYTIGA að minnsta kosti tveimur klst. eftir að þú borðar og ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir að þú tekur ZYTIGA.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/714/002 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/11/714/003 (60 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ZYTIGA 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VASI 500 mg (30 dagar)

1. HEITI LYFS

ZYTIGA 500 mg filmuhúðaðar töflur
abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

12 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Fyllið inn vikudagana

Upphafsdagur:

Dagur

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Taktu ZYTIGA að minnsta kosti tveimur klst. eftir að þú borðar og ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir að þú tekur ZYTIGA.

Gleypið töflurnar heilar með vatni.

Brjóttu ekki töflurnar.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/714/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ZYTIGA 500 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**VASI 500 mg (28 dagar)****1. HEITI LYFS**

ZYTIGA 500 mg filmuhúðaðar töflur
abirateron acetat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg abirateron acetat.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Taktu ZYTIGA að minnsta kosti tveimur klst. eftir að þú borðar og ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir að þú tekur ZYTIGA.

Gleypið töflurnar heilar með vatni.

Brjóttu ekki töflurnar.

Mánudagur

Þriðjudagur

Miðvikudagur

Fimmtudagur

Föstudagur

Laugardagur

Sunnudagur

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið ónotuðu lyfi á viðeigandi hátt í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/714/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ZYTIGA 500 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA 500 mg

1. HEITI LYFS

ZYTIGA 500 mg filmhúðaðar töflur
abirateron acetat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ZYTIGA 250 mg töflur abirateron acetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ZYTIGA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ZYTIGA
3. Hvernig nota á ZYTIGA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZYTIGA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ZYTIGA og við hverju það er notað

ZYTIGA inniheldur lyf sem nefnist abirateron acetat. Það er notað til meðferðar við blöðruhálskirtilskrabbameini hjá fullorðnum karlmönnum sem hefur dreift sér víðar um líkamann. ZYTIGA kemur í veg fyrir myndun testósteróns í líkamanum og getur þannig dregið úr vaxtarhraða krabbameins í blöðruhálskirtli.

Þegar ZYTIGA er ávísað á fyrstu stigum sjúkdómsins, þegar hann svarar enn hormoneðferð, er það notað ásamt meðferð sem dregur úr testósteróni (andrógenbælandi meðferð).

Þegar þú færð þetta lyf mun læknirinn einnig ávísa öðru lyfi, prednisóni eða prednisólóni. Það er til þess að minnka líkurnar á háum blóðþrýstingi, vökvasöfnun (bjúg) og lækkun á blóðþéttni kalíums.

2. Áður en byrjað er að nota ZYTIGA

Ekki má nota ZYTIGA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir abirateron acetati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona, sérstaklega ef þú ert þunguð. ZYTIGA er eingöngu ætlað karlkyns sjúklingum.
- ef þú ert með verulega skerta lifrarsstarfsemi.
- ásamt radíum-223 (Ra-223) (sem er notað við blöðruhálskirtilskrabbameini).

Ekki nota lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þér hefur verið sagt að þú hafir háan blóðþrýsting, hjartabilun eða blóðkalíumlækkun (blóðkalíumlækkun getur aukið hættu á hjartsláttartruflunum)
- ef þú hefur haft aðra hjarta- eða æðasjúkdóma
- ef þú ert með óreglulegan eða hraðan hjartslátt

- ef þú ert mæðin(n)
- ef þú hefur þyngst hratt
- ef þú ert með bjúg á fótum, ökklum eða fótleggjum
- ef þú hefur áður notað lyf sem kallast ketoconazol við krabbameini í blöðruhálskirtli
- um nauðsyn þess að nota lyfið með prednisóni eða prednisólóni
- um hugsanleg áhrif á bein
- ef blóðsykur er hækkadur

Láttu lækinn vita ef þér hefur verið sagt að þú hafir sjúkdóma í hjarta eða æðum, þar með talið hjartsláttartruflanir, eða ef þú notar lyf við þessum kvillum.

Láttu lækinn vita ef húðin eða augun hafa gulnað, þvagið dökknað eða ef þú hefur verulega ógleði eða uppköst þar sem þetta geta verið einkenni lifrarkvilla. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur bilun á lifrarstarfsemi (kallað bráð lifrabilun) komið fram og verið banvæn.

Fækkun rauðra blóðkorna, skert kynhvöt, vöðvamáttleysi og/eða vöðvaverkir geta komið fram.

Ekki má gefa ZYTIGA ásamt radíum-223 vegna hugsanlega aukinnar hættu á beinbrotum eða dauðsfalli.

Ef áformað er að gefa þér radíum-223 eftir meðferð með ZYTIGA og prednisóni/prednisólóni verður þú að bíða í 5 daga áður en meðferð með radíum-223 er hafin.

Ef þú ert ekki viss um hvort ofangreind atriði eiga við um þig, leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur lyfið.

Blóðrannsóknir

ZYTIGA getur haft áhrif á lifrina án þess að þú fái nokkur einkenni. Þegar þú ert á meðferð með þessu lyfi mun lækinn taka blóðsýni reglulega til rannsókna á því hvort lyfið hafi áhrif á lifrina.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað til nota hjá börnum og unglungum. Farðu tafarlaust á sjúkrahús ef barn eða unglingur tekur ZYTIGA inn fyrir slysi og hafðu fylgiseðilinn meðferðis til að sýna lækni á bráðamóttöku.

Notkun annarra lyfja samhliða ZYTIGA

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er mikilvægt því ZYTIGA getur aukið áhrif annarra lyfja þar með talið hjartalýfja, róandi lyfja, náttúrulegra (t.d. jóhannesarjurtar) og annarra lyfja. Læknirinn gæti viljað breyta skömmtum þessara lyfja. Sum lyf geta einnig aukið eða minnkað áhrif ZYTIGA. Þetta getur valdið aukaverkunum eða því að ZYTIGA verki ekki sem skyldi.

Andrógenbælandi meðferð getur aukið hættu á hjartsláttartruflunum. Láttu lækinn vita ef þú notar lyf

- við hjartsláttartruflunum (t.d. quinidin, procainamíð, amiodaron og sotalol)
- sem vitað er að auka hættu á hjartsláttartruflunum [t.d. metadon (notað við verkjum og sem hluti af afeitrun við lyfjafíkn), moxifloxacin (sýklalyf), geðrofslyf (notuð við alvarlegum geðsjúkdómum)].

Láttu lækinn vita ef þú notar eitthvert lyfjanna sem talin eru upp hér að ofan.

Notkun ZYTIGA með mat

- Lyfið má ekki taka með mat (sjá kafla 3, „Taka þessa lyfs“).
- Það getur valdið aukaverkunum ef ZYTIGA er tekið með mat.

Meðganga og brjóstgjöf

ZYTIGA er ekki til notkunar fyrir konur.

- **Þetta lyf getur valdið ófæddu barni skaða ef þungaðar konur taka það.**
- **Konur sem eru þungaðar eða gætu verið þungaðar eiga að nota hanska ef þær þurfa að snerta eða meðhöndla ZYTIGA.**
- **Notaðu smokk og aðra örugga getnaðarvörn, ef þú stundar kynlíf með konu sem getur orðið þunguð.**
- **Notaðu smokk til þess að vernda ófædda barnið, ef þú stundar kynlíf með þungaðri konu.**

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að þetta lyf hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

ZYTIGA inniheldur laktósa (mjólkursykur) og natríum

- ZYTIGA inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir sumum tegundum sykurs skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.
- Lyfið inniheldur einnig um það bil 27 mg af natríum í fjögurra taflna dagskammti. Sjúklingar sem eru á saltsnaudu fæði þurfa að taka tillit til þess.

3. Hvernig nota á ZYTIGA

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka af lyfinu

Ráðlagður skammtur er 1.000 mg (fjórar töflur) einu sinni á sólarhring.

Taka þessa lyfs

- Taktu lyfið inn um munn.
- **Taktu ZYTIGA ekki með mat.**
- **Taktu ZYTIGA að minnsta kosti tveimur klst. eftir að þú borðar og ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir að þú tekur ZYTIGA** (sjá kafla 2, „Notkun ZYTIGA með mat“).
- Kyngdu töflunum heilum með vatni.
- Brjóttu ekki töflurnar.
- ZYTIGA er tekið ásamt lyfi sem nefnist prednisón eða prednisólón. Taktu prednisón eða prednisólón nákvæmlega eins og læknirinn hefur sagt þér að gera.
- Taka verður prednisón eða prednisólón á hverjum degi á meðan ZYTIGA er tekið.
- Breyta gæti þurft skammtinum af prednisóni eða prednisólóni ef um bráðan sjúkdóm eða slys er að ræða. Læknirinn segir þér hvort þú þarft að breyta skammtinum af prednisóni eða prednisólóni sem þú tekur. Ekki má hætta töku prednisóns eða prednisólóns nema samkvæmt fyrirmælum lækisins.

Læknirinn gæti einnig ávísað öðrum lyfjum á meðan þú ert á meðferð með ZYTIGA og prednisóni eða prednisólóni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður skaltu hafa samband við lækninn eða fara á sjúkrahús án tafar.

Ef gleymist að taka ZYTIGA

- Ef þú gleymir að taka ZYTIGA eða prednisón eða prednisólón, áttu að taka venjulegan skammt daginn eftir.
- Ef þú gleymir að taka ZYTIGA eða prednisón eða prednisólón í meira en einn dag, áttu að hafa samband við lækninn án tafar.

Ef hætt er að nota ZYTIGA

Ekki hætta að taka ZYTIGA eða prednisón eða prednisólón nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka ZYTIGA og hafðu samband við lækni samstundis ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi:

- Vöðvamáttleysi, vöðvakippum eða þungum hjartslætti (hjartsláttarónotum). Þetta geta verið einkenni um blóðkalíumlækkun.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Bjúgur á fótum eða fótleggjum, blóðkalíumlækkun, hækkuð gildi á niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi, hár blóðþrýstingur, þvagfærasýking, niðurgangur.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Of mikil fita í blóðinu, brjóstverkur, óreglulegur hjartsláttur (gáttatif), hjartabilun, hraður hjartsláttur, alvarlegar sýkingar sem kallast sýklasótt, beinbrot, meltingartruflanir, blóð í þvagi, útbrot.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Truflanir á starfsemi nýrnahetna (tengt vandamálum varðandi salt og vatn), óeðlilegur hjartsláttur (hjartsláttartruflun), vöðvamáttleysi og/eða vöðvaverkir.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

Erting í lungum (einnig kallað ofnæmislungnablöðrubólga (allergic alveolitis)).

Bilun á lifrarstarfsemi (einnig kallað bráð lifrabilun).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Hjartaáfall, breytingar á hjartalínuriti (QT lenging).

Beintap getur komið fyrir hjá karlmönnum sem eru á meðferð við blöðruhálskirtilskrabbameini.

Notkun ZYTIGA ásamt prednisóni eða prednisólóni getur aukið beintap.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem

ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ZYTIGA

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyriræli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ZYTIGA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er abirateron acetat. Hver tafla inniheldur 250 mg af abirateron acetati.

- Önnur innihaldsefni eru örkrystallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, laktósaeynhýdrat, magnesíumsterat, povidón (K29/K32), vatnsfrí kísilkvoða og natríumlaurýlsúlfat (sjá kafla 2, „ZYTIGA inniheldur laktósa (mjólkursykur) og natríum“).

Lýsing á útliti ZYTIGA og pakningastærðir

- ZYTIGA töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga (15,9 mm langar x 9,5 mm breiðar), auðkenndar með „AA250“ á annarri hlið.
- Töflurnar eru afgreiddar í plastglösum með barnaöryggislöki. Hvert töfluglas inniheldur 120 töflur. Hver askja inniheldur eitt glas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ZYTIGA 500 mg filmuhúðaðar töflur abirateron acetat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ZYTIGA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ZYTIGA
3. Hvernig nota á ZYTIGA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZYTIGA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ZYTIGA og við hverju það er notað

ZYTIGA inniheldur lyf sem nefnist abirateron acetat. Það er notað til meðferðar við blöðruhálskirtilskrabbameini hjá fullorðnum karlmönnum sem hefur dreift sér víðar um líkamann. ZYTIGA kemur í veg fyrir myndun testósteróns í líkamanum og getur þannig dregið úr vaxtarhraða krabbameins í blöðruhálskirtli.

Þegar ZYTIGA er ávísað á fyrstu stigum sjúkdómsins, þegar hann svarar enn hormoneðferð, er það notað ásamt meðferð sem dregur úr testósteróni (andrógenbælandi meðferð).

Þegar þú færð þetta lyf mun læknirinn einnig ávísa öðru lyfi, prednisóni eða prednisólóni. Það er til þess að minnka líkurnar á háum blóðþrýstingi, vökvæðun (þjúg) og lækun á blóðþéttni kalíums.

2. Áður en byrjað er að nota ZYTIGA

Ekki má nota ZYTIGA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir abirateron acetati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona, sérstaklega ef þú ert þunguð. ZYTIGA er eingöngu ætlað karlkyns sjúklingum.
- ef þú ert með verulega skerta lifrarsstarfsemi.
- ásamt radíum-223 (Ra-223) (sem er notað við blöðruhálskirtilskrabbameini).

Ekki nota lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þér hefur verið sagt að þú hafir háan blóðþrýsting, hjartabilun eða blóðkalíumlækkun (blóðkalíumlækkun getur aukið hættu á hjartsláttartruflunum)
- ef þú hefur haft aðra hjarta- eða æðasjúkdóma
- ef þú ert með óreglulegan eða hraðan hjartslátt

- ef þú ert mæðin(n)
- ef þú hefur þyngst hratt
- ef þú ert með bjúg á fótum, ökklum eða fótleggjum
- ef þú hefur áður notað lyf sem kallast ketoconazol við krabbameini í blöðruhálskirtli
- um nauðsyn þess að nota lyfið með prednisóni eða prednisólóni
- um hugsanleg áhrif á bein
- ef blóðsykur er hækkadur

Láttu lækinn vita ef þér hefur verið sagt að þú hafir sjúkdóma í hjarta eða æðum, þar með talið hjartsláttartruflanir, eða ef þú notar lyf við þessum kvillum.

Láttu lækinn vita ef húðin eða augun hafa gulnað, þvagið dökknað eða ef þú hefur verulega ógleði eða uppköst þar sem þetta geta verið einkenni lifrarkvilla. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur bilun á lifrarstarfsemi (kallað bráð lifrabilun) komið fram og verið banvæn.

Fækkun rauðra blóðkorna, skert kynhvöt, vöðvamáttleysi og/eða vöðvaverkir geta komið fram.

Ekki má gefa ZYTIGA ásamt radíum-223 vegna hugsanlega aukinnar hættu á beinbrotum eða dauðsfalli.

Ef áformað er að gefa þér radíum-223 eftir meðferð með ZYTIGA og prednisóni/prednisólóni verður þú að bíða í 5 daga áður en meðferð með radíum-223 er hafin.

Ef þú ert ekki viss um hvort ofangreind atriði eiga við um þig, leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur lyfið.

Blóðrannsóknir

ZYTIGA getur haft áhrif á lifrina án þess að þú fái nokkur einkenni. Þegar þú ert á meðferð með þessu lyfi mun lækinn taka blóðsýni reglulega til rannsókna á því hvort lyfið hafi áhrif á lifrina.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað til nota hjá börnum og unglungum. Farðu tafarlaust á sjúkrahús ef barn eða unglingur tekur ZYTIGA inn fyrir slysi og hafðu fylgiseðilinn meðferðis til að sýna lækni á bráðamóttöku.

Notkun annarra lyfja samhliða ZYTIGA

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er mikilvægt því ZYTIGA getur aukið áhrif annarra lyfja þar með talið hjartalýfja, róandi lyfja, náttúrulefja (t.d. jóhannesarjurtar) og annarra lyfja. Læknirinn gæti viljað breyta skömmtum þessara lyfja. Sum lyf geta einnig aukið eða minnkað áhrif ZYTIGA. Þetta getur valdið aukaverkunum eða því að ZYTIGA verki ekki sem skyldi.

Andrógenbælandi meðferð getur aukið hættu á hjartsláttartruflunum. Láttu lækinn vita ef þú notar lyf

- við hjartsláttartruflunum (t.d. quinidin, procainamíð, amiodaron og sotalol)
- sem vitað er að auka hættu á hjartsláttartruflunum [t.d. metadon (notað við verkjum og sem hluti af afeitrun við lyfjafíkn), moxifloxacin (sýklalyf), geðrofslyf (notuð við alvarlegum geðsjúkdómum)].

Láttu lækinn vita ef þú notar eitthvert lyfjanna sem talin eru upp hér að ofan.

Notkun ZYTIGA með mat

- Lyfið má ekki taka með mat (sjá kafla 3, „Taka þessa lyfs“).
- Það getur valdið aukaverkunum ef ZYTIGA er tekið með mat.

Meðganga og brjóstgjöf

ZYTIGA er ekki til notkunar fyrir konur.

- Þetta lyf getur valdið ófæddu barni skaða ef þungaðar konur taka það.
- Notaðu smokk og aðra örugga getnaðarvörn, ef þú stundar kynlíf með konu sem getur orðið þunguð.
- Notaðu smokk til þess að vernda ófædda barnið, ef þú stundar kynlíf með þungaðri konu.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að þetta lyf hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

ZYTIGA inniheldur laktósa (mjólkursykur) og natríum

- ZYTIGA inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir sumum tegundum sykurs skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú tekur þetta lyf.
- Lyfið inniheldur einnig um það bil 27 mg af natríum í tveggja taflna dagskammti. Sjúklingar sem eru á saltsnauðu fæði þurfa að taka tillit til þess.

3. Hvernig nota á ZYTIGA

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka af lyfinu

Ráðlagður skammtur er 1.000 mg (tvær töflur) einu sinni á sólarhring.

Taka þessa lyfs

- Taktu lyfið inn um munn.
- **Taktu ZYTIGA ekki með mat.**
- **Taktu ZYTIGA að minnsta kosti tveimur klst. eftir að þú borðar og ekki borða neitt í að minnsta kosti eina klst. eftir að þú tekur ZYTIGA** (sjá kafla 2, „Notkun ZYTIGA með mat“).
- Kyngdu töflunum heilum með vatni.
- Brjóttu ekki töflurnar.
- ZYTIGA er tekið ásamt lyfi sem nefnist prednisón eða prednisólón. Taktu prednisón eða prednisólón nákvæmlega eins og læknirinn hefur sagt þér að gera.
- Taka verður prednisón eða prednisólón á hverjum degi á meðan ZYTIGA er tekið.
- Breyta gæti þurft skammtinum af prednisóni eða prednisólóni ef um bráðan sjúkdóm eða slys er að ræða. Læknirinn segir þér hvort þú þarft að breyta skammtinum af prednisóni eða prednisólóni sem þú tekur. Ekki má hætta töku prednisóns eða prednisólóns nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Læknirinn gæti einnig ávísað öðrum lyfjum á meðan þú ert á meðferð með ZYTIGA og prednisóni eða prednisólóni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður skaltu hafa samband við lækninn eða fara á sjúkrahús án tafar.

Ef gleymist að taka ZYTIGA

- Ef þú gleymir að taka ZYTIGA eða prednisón eða prednisólón, áttu að taka venjulegan skammt daginn eftir.
- Ef þú gleymir að taka ZYTIGA eða prednisón eða prednisólón í meira en einn dag, áttu að hafa samband við lækninn án tafar.

Ef hætt er að nota ZYTIGA

Ekki hætta að taka ZYTIGA eða prednisón eða prednisólón nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að taka ZYTIGA og hafðu samband við lækni samstundis ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi:

- Vöðvamáttleysi, vöðvakippum eða þungum hjartslætti (hjartsláttarónotum). Þetta geta verið einkenni um blóðkalíumlækkun.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Bjúgur á fótum eða fótleggjum, blóðkalíumlækkun, hækkuð gildi á niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi, hár blóðþrýstingur, þvagfærasýking, niðurgangur.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Of mikil fita í blóðinu, brjóstverkur, óreglulegur hjartsláttur (gáttatif), hjartabilun, hraður hjartsláttur, alvarlegar sýkingar sem kallast sýklasótt, beinbrot, meltingartruflanir, blóð í þvagi, útbrot.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

Truflanir á starfsemi nýrnahetna (tengt vandamálum varðandi salt og vatn), óeðlilegur hjartsláttur (hjartsláttartruflun), vöðvamáttleysi og/eða vöðvaverkir.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

Erting í lungum (einnig kallað ofnæmislungnablöðrubólga (allergic alveolitis)).

Bilun á lifrarstarfsemi (einnig kallað bráð lifrabilun).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Hjartaáfall, breytingar á hjartalínuriti (QT lenging).

Beintap getur komið fyrir hjá karlmönnum sem eru á meðferð við blöðruhálskirtilskrabbameini.

Notkun ZYTIGA ásamt prednisóni eða prednisólóni getur aukið beintap.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ZYTIGA

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, pappavasanum og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislag्नir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ZYTIGA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er abirateron acetat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af abirateron acetati.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi (kísilrunninn), natríumkroskarmellósi, hýprómellósi 2910 (15 mPa.S), laktósaehýdrat, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða og natríumlaurýlsúlfat (sjá kafla 2, „ZYTIGA inniheldur laktósa (mjólkursykur) og natríum“).

Filmuhúðin inniheldur svart járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), macrogol 3350, pólývínýlalkóhól, talkúm og titandíoxíð.

Lýsing á útliti ZYTIGA og pakkningastærðir

- ZYTIGA töflur eru rauðfjólubláar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar (20 mm langar og 10 mm breiðar), auðkenndar með „AA“ á annarri hliðinni og „500“ á hinni hliðinni.
Hver 28 daga askja inniheldur 56 filmuhúðaðar töflur í 4 pappavösum sem hver inniheldur 14 filmuhúðaðar töflur.
Hver 30 daga askja inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur í 5 pappavösum sem hver inniheldur 12 filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir abirateron eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Samkvæmt heildarskoðun upplýsinga í tengslum við tímann þar til rákvöðvalýsa/vöðvakvilli kemur fram, kom næstum helmingur þessara tilvika fram 1 til 6 mánuðum eftir að meðferð með abirateron acetati hófst. Samkvæmt þessari framvindu ætti að uppfæra lyfjaupplýsingarnar (SmPC kafla 4.4) til þess að sýna að rákvöðvalýsa/vöðvakvilli geta komið fram 1 til 6 mánuðum eftir að meðferð með abirateron acetati er hafin.

Ennfremur ætti að breyta kafla 4.3 og 4.4 í SmPC til að sýna að ekki má nota Xofigo (radium-223) ásamt samsetningunni abirateron acetat og prednisón/prednisólón og að aukin hætta er á beinbrotum og dauðsföllum hjá sjúklingum sem fá meðferð með radium-223 ásamt abirateroni.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir abirateron telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur abirateron, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.