

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYTIGA 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 250 mg di abiraterone acetato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 189 mg di lattosio e 6,8 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse di forma ovale (15,9 mm di lunghezza x 9,5 mm di larghezza), di colore da bianco a biancastro, con impresso AA250 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZYTIGA è indicato insieme a prednisone o prednisolone per:

- il trattamento del carcinoma metastatico della prostata ormono-sensibile (metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) ad alto rischio e di nuova diagnosi in combinazione con la terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) in uomini adulti (vedere paragrafo 5.1).
- il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente (vedere paragrafo 5.1).
- il trattamento dell'mCRPC in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere prescritto da un medico esperto nell'uso delle terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 1.000 mg (quattro compresse da 250 mg) da prendere a digiuno come singola dose giornaliera (vedere "Modo di somministrazione" di seguito). L'assunzione delle compresse con il cibo determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Dosaggio di prednisone o prednisolone

Per l'mHSPC, ZYTIGA è indicato con 5 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

Per l'mCRPC, ZYTIGA è indicato con 10 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

La castrazione medica con un analogo del fattore di liberazione delle gonadotropine (*luteinising hormone releasing hormone, LHRH*) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente.

Monitoraggio consigliato

Prima di iniziare il trattamento, è necessario misurare i livelli sierici di transaminasi, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e, successivamente, ogni mese. Monitorare ogni mese la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi. Tuttavia, pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente mensilmente (vedere paragrafo 4.4).

Prendere in considerazione il mantenimento dei livelli di potassio $\geq 4,0$ mM nei pazienti con ipokaliemia pre-esistente o in coloro che sviluppano ipokaliemia durante il trattamento con ZYTIGA. Per i pazienti che sviluppano tossicità di Grado ≥ 3 incluso ipertensione, ipokaliemia, edema e altre tossicità non-mineralcorticoidi, il trattamento deve essere sospeso e deve essere istituita una appropriata terapia. Il trattamento con ZYTIGA non deve essere ripreso fino a quando i sintomi della tossicità saranno ridotti al Grado 1 o al basale.

In caso di dimenticanza di una dose giornaliera di ZYTIGA, prednisone o prednisolone, il trattamento deve essere ripreso il giorno seguente, con la dose giornaliera abituale.

Epatotossicità

Nei pazienti che sviluppano epatotossicità durante il trattamento (aumento dei valori di alanina aminotransferasi [ALT] o di aspartato aminotransferasi [AST] di oltre 5 volte il limite superiore alla norma [ULN]), il trattamento deve essere immediatamente interrotto (vedere paragrafo 4.4). La ripresa del trattamento, dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale, può avvenire con una dose ridotta di 500 mg (due compresse) una volta al giorno. Nei pazienti sottoposti a ri-trattamento i livelli sierici di transaminasi devono essere monitorati almeno ogni due settimane per tre mesi e, successivamente, ogni mese. Qualora l'epatotossicità si ripresentasse con la dose ridotta di 500 mg al giorno, il trattamento deve essere interrotto.

Se i pazienti sviluppano una epatotossicità severa in qualsiasi momento durante la terapia (ALT o AST 20 volte l'ULN), il trattamento deve essere interrotto e i pazienti non devono essere ri-trattati.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve, Classe A di Child-Pugh, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone di circa quattro volte dopo singole dosi orali di abiraterone acetato 1.000 mg (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia di dosi multiple di abiraterone acetato quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Classe B o C di Child-Pugh). Non si può prevedere alcun aggiustamento della dose. L'uso di ZYTIGA deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). ZYTIGA non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con carcinoma prostatico e compromissione renale severa. Si consiglia cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ZYTIGA nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

ZYTIGA è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte almeno due ore dopo il pasto e non può essere consumato cibo per almeno un'ora dopo aver assunto le compresse. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in gravidanza o in età fertile (vedere paragrafo 4.6).
- Severa compromissione epatica [Scala Child-Plugh classe C (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)].
- ZYTIGA con prednisone o prednisolone è controindicato in associazione a Ra-223.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipertensione, ipokaliemia, ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca causati da un eccesso di mineralcorticoidi

ZYTIGA può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.8), quale conseguenza dell'aumento dei livelli di mineralcorticoidi causato dall'inibizione del CYP17 (vedere paragrafo 5.1). La co-somministrazione di un corticosteroide inibisce l'attività dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), con conseguente riduzione dell'incidenza e della severità di queste reazioni avverse. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con condizioni cliniche di base che possono essere compromesse da un aumento della pressione arteriosa, da ipokaliemia (ad esempio quelli trattati con glicosidi cardiaci), o da ritenzione di liquidi (ad esempio quelli con scompenso cardiaco, angina pectoris severa o instabile, infarto miocardico recente o aritmia ventricolare e quelli con compromissione renale severa).

ZYTIGA deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per patologia cardiovascolare. Gli studi clinici di Fase 3 condotti con ZYTIGA hanno escluso pazienti con ipertensione incontrollata, cardiopatia clinicamente significativa evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina severa o instabile, o scompenso cardiaco di classe III o IV della *New York Heart Association* (NYHA) (studio 301) o scompenso cardiaco di classe II - IV (studi 3011 e 302) o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. Negli studi 3011 e 302, sono stati esclusi i pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che richiedevano una terapia medica. La sicurezza nei pazienti con frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF) < 50% o con scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV (nello studio 301) o scompenso cardiaco di classe NYHA II - IV (negli studi 3011 e 302) non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Prima di trattare i pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia (es. storia di scompenso cardiaco, ipertensione incontrollata o eventi cardiaci come cardiopatia ischemica) considerare l'ottenimento di una valutazione della funzionalità cardiaca (es. ecocardiogramma). Prima del trattamento con ZYTIGA deve essere trattato lo scompenso cardiaco e ottimizzata la funzionalità cardiaca. Devono essere corretti e controllati l'ipertensione, l'ipokaliemia e la ritenzione di liquidi. Durante il trattamento la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi (aumento del peso, edema periferico) e ogni altro segno e sintomo dell'insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per 3 mesi e successivamente mensilmente e corrette le anomalie. Il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato nei pazienti con ipokaliemia in associazione al trattamento con ZYTIGA. Valutare la funzione cardiaca come indicato clinicamente, istituire una appropriata gestione e considerare l'interruzione di questo trattamento in caso di una riduzione significativa della funzionalità cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità e compromissione epatica

In studi clinici controllati sono stati osservati aumenti marcati di enzimi epatici, che hanno comportato l'interruzione del trattamento o la modifica della dose (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento, i livelli sierici di transaminasi devono essere misurati, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente ogni mese. Se si sviluppano segni e sintomi clinici indicativi di epatotossicità, le transaminasi sieriche devono essere immediatamente misurate. Se, in un qualunque momento, l'ALT o l'AST dovessero aumentare di 5 volte l'ULN, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata. Il trattamento può essere ripreso con una dose ridotta, solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale (vedere paragrafo 4.2).

Se i pazienti sviluppano un'epatotossicità severa (aumento di ALT o AST di 20 volte l'ULN) in qualsiasi momento durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto e tali pazienti non devono essere ritrattati.

Pazienti con epatite virale attiva o sintomatica sono stati esclusi dagli studi clinici; pertanto, non ci sono dati a supporto dell'uso di ZYTIGA in questa popolazione.

Non ci sono dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia di dosi multiple di abiraterone acetato quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Classe B o C della scala Child-Plugh). L'uso di ZYTIGA deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). ZYTIGA non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica acuta e epatite fulminante, alcune con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione della somministrazione di corticosteroidi e trattamento delle situazioni di stress

Si raccomanda cautela e un monitoraggio dell'insufficienza corticosurrenalica, se i pazienti interrompono il trattamento con prednisone o prednisolone. Se la somministrazione di ZYTIGA continua dopo l'interruzione dei corticosteroidi, i pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali sintomi da eccesso di mineralcorticoidi (vedere informazioni sopra).

Nei pazienti in terapia con prednisone o prednisolone soggetti a uno stress inusuale, può essere consigliato un aumento della dose di corticosteroidi prima, durante e dopo la situazione di stress.

Densità ossea

Può verificarsi una diminuzione della densità ossea in uomini con carcinoma prostatico avanzato metastatico. L'uso di ZYTIGA in associazione con un glucocorticoide può aumentare questo effetto.

Precedente uso di ketoconazolo

Pazienti con carcinoma prostatico precedentemente trattati con ketoconazolo potrebbero ottenere tassi di risposta inferiori.

Iperglicemia

L'uso di glucocorticoidi può aumentare l'iperglicemia, pertanto il livello di glucosio nel sangue deve essere misurato frequentemente nei pazienti con diabete.

Uso in chemioterapia

La sicurezza e l'efficacia di ZYTIGA usato in concomitanza con chemioterapia citotossica non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Intolleranza agli eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Inoltre questo medicinale contiene più di 1 mmol (o 27,2 mg) di sodio per una dose di quattro compresse. Questo aspetto deve essere preso in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a ridotto apporto di sodio.

Rischi potenziali

Possono verificarsi anemia e disfunzione sessuale in uomini con carcinoma metastatico della prostata compresi quelli in trattamento con ZYTIGA.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Sono stati segnalati casi di miopatia e raddomiolisi nei pazienti trattati con ZYTIGA. La maggior parte dei casi si è sviluppata entro i primi 6 mesi di trattamento e si è risolta dopo la sospensione di

ZYTIGA. Si raccomanda cautela nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali per cui sia nota l'associazione a miopatia/rabdomiolisi.

Interazioni con altri medicinali

Potenti induttori del CYP3A4 sono da evitare durante il trattamento, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica, a causa del rischio di riduzione dell'esposizione a abiraterone (vedere paragrafo 4.5).

Associazione di abiraterone e prednisone/prednisolone con Ra-223

Il trattamento con abiraterone e prednisone/prednisolone in associazione con Ra-223 è controindicato (vedere paragrafo 4.3) a causa di un aumentato rischio di fratture e una tendenza ad un'aumentata mortalità tra i pazienti con carcinoma prostatico asintomatici o lievemente sintomatici come osservato negli studi clinici.

Si raccomanda che il successivo trattamento con Ra-223 non venga iniziato per almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di ZYTIGA in associazione con prednisone/prednisolone.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto del cibo su abiraterone acetato

La somministrazione insieme al cibo aumenta significativamente l'assorbimento di abiraterone acetato. L'efficacia e la sicurezza quando somministrato con il cibo non sono ancora state stabilite, pertanto questo medicinale non deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazione con altri medicinali

Potenziale influenza di altri medicinali sull'esposizione ad abiraterone

In uno studio clinico di interazione farmacocinetica in soggetti sani pretrattati con un potente induttore del CYP3A4, rifampicina 600 mg al giorno per 6 giorni, seguito da una dose singola di abiraterone acetato 1.000 mg, l' AUC_{∞} plasmatica media di abiraterone era diminuita del 55%.

Potenti induttori del CYP3A4 (ad esempio fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitale, Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) sono da evitare durante il trattamento, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica.

In un altro studio clinico di interazione farmacocinetica in soggetti sani, la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di abiraterone.

Potenziale influenza sull'esposizione di altri medicinali

Abiraterone è un inibitore degli enzimi epatici farmaco metabolizzanti CYP2D6 e CYP2C8.

In uno studio volto alla determinazione degli effetti di abiraterone acetato (più prednisone), con una dose singola di destrometorfano, substrato del citocromo CYP2D6, l'esposizione sistemica (AUC) di destrometorfano era aumentata di circa 2,9 volte. L' AUC_{24} per destrorfano, il metabolita attivo di destrometorfano, era aumentata di circa il 33%.

Si raccomanda cautela durante la somministrazione con medicinali attivati o metabolizzati dal CYP2D6, in particolare con i medicinali a basso indice terapeutico. Deve essere considerata una riduzione della dose dei medicinali con un basso indice terapeutico metabolizzati dal CYP2D6. Esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2D6 includono metoprololo, propranololo, desipramina, venlafaxina, aloperidolo, risperidone, propafenone, flecanide, codeina, ossicodone e tramadolo (gli ultimi tre medicinali richiedono l'attività del CYP2D6 per la formazione dei loro metaboliti attivi analgesici).

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco del CYP2C8 in soggetti sani, l'AUC di pioglitazone era aumentata del 46% e le AUC per M-III e M-IV, i metaboliti attivi di pioglitazone, erano diminuite del 10% quando pioglitazone veniva somministrato insieme ad una dose singola di 1.000 mg di abiraterone acetato. Sebbene questi risultati indichino che non sono attesi aumenti

cl clinicamente significativi nell'esposizione quando ZYTIGA è associato a medicinali che vengono principalmente eliminati dal CYP2C8, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità correlati ai substrati del CYP2C8 con un ristretto indice terapeutico se usati in concomitanza.

In vitro, i principali metaboliti abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato hanno mostrato di inibire il trasportatore dell'*uptake* epatico OATP1B1 e, come conseguenza, questo può aumentare le concentrazioni dei medicinali eliminati da OATP1B1. Non sono disponibili dati clinici a conferma dell'interazione con il trasportatore.

Uso con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

Dato che la terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, bisogna prestare cautela quando si somministra ZYTIGA insieme a medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o specialità medicinali capaci di indurre torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, etc.

Uso con spironolattone

Spironolattone lega il recettore per gli androgeni e può aumentare i livelli di antigene prostatico specifico (PSA). L'uso con ZYTIGA non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non esistono dati relativi all'uso di ZYTIGA nella donna in gravidanza e l'uso di questo medicinale è controindicato in donne in età fertile.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Non è noto se abiraterone o i suoi metaboliti siano escreti nel liquido seminale. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna durante la gravidanza, si raccomanda di utilizzare un preservativo. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, si raccomanda di utilizzare un preservativo unitamente ad un'altra misura contraccettiva efficace. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

ZYTIGA non è indicato nelle donne ed è controindicato durante la gravidanza o in donne in età fertile (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'uso di ZYTIGA è controindicato nelle donne.

Fertilità

Abiraterone influenza la fertilità nei ratti maschi e femmine ma questi effetti sono totalmente reversibili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ZYTIGA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi delle reazioni avverse rilevate negli studi compositi di Fase 3 con ZYTIGA, le reazioni avverse osservate in $\geq 10\%$ dei pazienti sono state edema periferico, ipokaliemia, ipertensione, infezioni delle vie urinarie e aumento di alanina aminotransferasi e/o aumento di aspartato aminotransferasi.

Altre importanti reazioni avverse includono patologie cardiache, epatotossicità, fratture ed alveolite allergica.

ZYTIGA può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi come conseguenza farmacodinamica del meccanismo d'azione. Negli studi di Fase 3, le reazioni avverse previste dei mineralcorticoidi sono state osservate più comunemente nei pazienti trattati con abiraterone acetato rispetto ai pazienti trattati con placebo: rispettivamente, ipokaliemia 18% vs 8%, ipertensione 22% vs 16% e ritenzione di liquidi (edema periferico) 23% vs 17%. Nei pazienti trattati con abiraterone acetato, sono state osservate, rispettivamente, ipokaliemia di Grado 3 e 4 (CTCAE, versione 4.0) nel 6% e nel 2% dei pazienti, ipertensione di Grado 3 e 4 (CTCAE, versione 4.0) rispettivamente nell' 8% e nel 5% dei pazienti e ritenzione di liquidi (edema periferico) di Grado 3 e 4 nell' 1% e nell' 1% dei pazienti. Le reazioni dei mineralcorticoidi sono state gestite farmacologicamente con esito positivo. L'uso concomitante di corticosteroidi riduce l'incidenza e la severità di queste reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Studi condotti in pazienti con carcinoma prostatico metastatico avanzato, in terapia con un analogo dell'LHRH, o precedentemente sottoposti a orchietomia, prevedevano la somministrazione di una dose di ZYTIGA da 1.000 mg al giorno, in associazione a una dose bassa di prednisone o di prednisolone (5 o 10 mg al giorno, a seconda delle indicazioni).

Di seguito sono elencate per categoria di frequenza le reazioni avverse al medicinale osservate durante gli studi clinici e esperienza post-marketing. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse individuate negli studi clinici e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse e frequenza
Infezioni ed infestazioni	molto comune: infezione delle vie urinarie comune: sepsi
Patologie endocrine	non comune: insufficienza surrenale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune: ipokaliemia comune: ipertrigliceridemia
Patologie cardiache	comune: insufficienza cardiaca*, angina pectoris, fibrillazione atriale, tachicardia non comune: altre aritmie non noto: infarto del miocardio, prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	molto comune: ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	raro: alveolite allergica ^a
Patologie gastrointestinali	molto comune: diarrea comune: dispepsia
Patologie epatobiliari	molto comune: aumento di alanina aminotransferasi e/o aumento di aspartato aminotransferasi ^b raro: epatite fulminante, insufficienza epatica acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune: eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune: miopatia, rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	comune: ematuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune: edema periferico

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

comune: fratture**

* L'insufficienza cardiaca comprende anche insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza ventricolare sinistra e riduzione della frazione d'eiezione.

** Fratture include osteoporosi e tutte le fratture ad eccezione di fratture patologiche

^a Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing

^b Aumento di alanina aminotransferasi e/o di aspartato aminotransferasi include aumento di ALT e AST e funzionalità epatica anomala.

Nei pazienti trattati con abiraterone acetato, in base ai nuovi criteri CTCAE versione 4.0 si sono manifestate le seguenti reazioni avverse di Grado 3: ipokaliemia 5%; infezione delle vie urinarie 2%, aumento di alanina aminotransferasi e/o di aspartato aminotransferasi 4%, ipertensione 6%, fratture 2%; edema periferico, insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale 1% ciascuno. Ipertrigliceridemia e angina Pectoris di Grado 3 (CTCAE versione 4.0) si sono manifestate in < 1% dei pazienti. Infezione delle vie urinarie, aumento di alanina aminotransferasi e/o di aspartato aminotransferasi, ipokaliemia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e fratture (CTCAE versione 4.0) si sono manifestate in < 1% dei pazienti.

Una maggiore incidenza di ipertensione e ipokaliemia è stata osservata nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011). L'ipertensione è stata osservata nel 36,7% di pazienti popolazioneormono-sensibile (studio 3011) rispetto al 11,8% e al 20,2% negli studi 301 e 302, rispettivamente. L'ipokaliemia è stata osservata nel 20,4% di pazienti nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011) rispetto al 19,2% e al 14,9% negli studi 301 e 302, rispettivamente.

L'incidenza e la severità degli eventi avversi sono state più elevate nei sottogruppi di pazienti con punteggio pari a 2 al basale secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e anche nei pazienti anziani (≥ 75 anni).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni cardiovascolari

I tre studi clinici di Fase 3, hanno escluso pazienti con ipertensione incontrollata, cardiopatia clinicamente significativa, evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina severa o instabile, o scompenso cardiaco di classe III o IV della NYHA (studio 301) o scompenso cardiaco di classe II - IV (studi 301 e 302) o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. Tutti i pazienti arruolati (sia quelli trattati con il principio attivo sia quelli trattati con placebo) sono stati trattati in modo concomitante con terapia di deprivazione androgenica, principalmente con l'uso di analoghi dell'LHRH, che è stata associata a diabete, infarto miocardico, apoplezia e morte cardiaca improvvisa. Negli studi clinici di Fase 3, le incidenze delle reazioni avverse di tipo vascolare nei pazienti che assumevano abiraterone acetato contro i pazienti che prendevano placebo erano: fibrillazione atriale 2,6% *versus* 2,0%, tachicardia 1,9% *versus* 1,0%, angina pectoris 1,7% *versus* 0,8%, insufficienza cardiaca 0,7% *versus* 0,2%, ed aritmia 0,7% *versus* 0,5%.

Epatotossicità

È stata segnalata epatotossicità con aumento di ALT, AST e bilirubina totale nei pazienti trattati con abiraterone acetato. Negli studi clinici di Fase 3, è stata segnalata epatotossicità di grado 3 e 4 (ad es., incrementi di ALT o AST > 5 x ULN [limite superiore alla norma] o di bilirubina > 1,5 x ULN) in circa il 6% dei pazienti che hanno ricevuto abiraterone acetato, di solito durante i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento. Nello studio 3011, l'epatotossicità di Grado 3 o 4 è stata osservata nell'8,4% dei pazienti trattati con ZYTIGA. Dieci pazienti, che avevano ricevuto ZYTIGA, hanno interrotto a causa di epatotossicità; due hanno presentato epatotossicità di Grado 2, sei epatotossicità di Grado 3 e due epatotossicità di Grado 4. Nello studio 3011 nessun paziente è deceduto a causa di epatotossicità. Negli studi clinici di Fase 3, i pazienti con ALT o AST basali elevati avevano maggiori probabilità di presentare aumenti dei valori nei test di funzionalità epatica, rispetto ai pazienti che iniziavano con valori normali. Quando sono stati osservati valori elevati di ALT o AST > 5 x ULN, o incrementi di bilirubina > 3 x ULN, abiraterone acetato è stato interrotto o sospeso. In due casi si sono verificati aumenti marcati nei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4). Due pazienti con funzionalità epatica normale al basale, hanno mostrato aumenti di ALT o AST da 15 a 40 x ULN e di

bilirubina da 2 a 6 x ULN. Con la sospensione di abiraterone acetato, i valori nei test di funzionalità epatica di entrambi i pazienti sono tornati normali e un paziente è stato sottoposto ad un ri-trattamento, senza che si ripresentassero incrementi dei valori. Nello studio 302, sono stati osservati in 35 pazienti (6,5%) trattati con abiraterone acetato aumenti di grado 3 o 4 di ALT o AST. Gli aumenti di aminotransferasi si sono risolti in tutti i pazienti eccetto 3 (2 con nuove metastasi multiple epatiche e 1 con aumento di AST circa 3 settimane dopo l'ultima dose di abiraterone acetato). Negli studi clinici di Fase 3, le interruzioni del trattamento a causa degli aumenti di ALT e AST o della funzionalità epatica anomala sono state riportate nell'1,1% dei pazienti trattati con abiraterone acetato e nello 0,6% dei pazienti in trattamento con placebo; non sono stati segnalati decessi a causa di eventi epatotossici.

Negli studi clinici, il rischio di epatotossicità è stato mitigato dall'esclusione dei pazienti con epatite al basale o con significative anomalie dei test di funzionalità epatica. Nello studio 3011, sono stati esclusi sia i pazienti con ALT e AST > 2,5 X ULN, bilirubina > 1,5 X ULN al basale o quelli con epatite virale attiva o sintomatica o epatopatie croniche sia quelli conosciute o disturbi emorragici secondari alla disfunzione epatica. Nello studio clinico 301, i pazienti con ALT e AST basali $\geq 2,5$ x ULN, in assenza di metastasi epatiche e > 5 x ULN, in presenza di metastasi epatiche sono stati esclusi. Nello studio clinico 302 i pazienti con metastasi epatiche non erano eleggibili e i pazienti con ALT e AST $\geq 2,5$ x ULN basali sono stati esclusi. Le anomalie dei test di funzionalità epatica, osservate nei pazienti che hanno preso parte agli studi clinici, sono state gestite dinamicamente ricorrendo all'interruzione della terapia e permettendo una ripetizione del trattamento solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica erano tornati ai livelli basali del paziente (vedere il paragrafo 4.2). I pazienti con aumenti di ALT o AST > 20 x ULN, non sono stati sottoposti a ri-trattamento. In tali pazienti non è nota la sicurezza della ripetizione del trattamento. Il meccanismo dell'epatotossicità associata a ZYTIGA non è noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con ZYTIGA nell'uomo è limitata.

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, si deve interrompere la somministrazione e si devono intraprendere misure di supporto generali, compreso il monitoraggio delle aritmie, dell'ipokaliemia e dei segni e sintomi di ritenzione di liquidi. Deve essere effettuata anche una valutazione della funzionalità epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, altri antagonisti ormonali e agenti correlati, codice ATC: L02BX03

Meccanismo d'azione

Abiraterone acetato (ZYTIGA) è convertito *in vivo* in abiraterone, un inibitore della biosintesi di ormoni androgeni. Nello specifico, abiraterone inibisce selettivamente l'enzima 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17). Questo enzima è normalmente espresso ed è necessario alla biosintesi degli ormoni androgeni nei tessuti testicolari, surrenali e nei tessuti prostatici neoplastici. CYP17 catalizza la conversione di pregnenolone e di progesterone in precursori del testosterone, rispettivamente DHEA e androstenedione, mediante 17 α -idrossilazione e clivaggio del legame C17,20. L'inibizione del CYP17 provoca anche un aumento della produzione di mineralcorticoidi da parte delle ghiandole surrenali (vedere paragrafo 4.4).

Il carcinoma della prostata sensibile agli ormoni androgeni risponde al trattamento che riduce i livelli di ormoni androgeni. Le terapie di deprivazione androgenica, come il trattamento con analoghi dell'LHRH o l'orchietomia, riducono la produzione di ormoni androgeni nei testicoli, senza avere alcun effetto sulla produzione di ormoni androgeni da parte delle ghiandole surrenali o nel tumore. Il trattamento con ZYTIGA riduce il testosterone sierico a livelli non dosabili (con l'impiego dei test in commercio), se somministrato con gli analoghi dell'LHRH (o dopo orchietomia).

Effetti farmacodinamici

ZYTIGA riduce il testosterone sierico e altri ormoni androgeni a livelli inferiori a quelli raggiunti con l'impiego dei soli analoghi dell'LHRH o dell'orchietomia. Tale effetto è la conseguenza dell'inibizione selettiva dell'enzima CYP17 richiesto per la biosintesi degli ormoni androgeni. Il PSA funge da biomarcatore nei pazienti con carcinoma della prostata. In uno studio clinico di Fase 3, condotto in pazienti in cui un precedente trattamento chemioterapico con taxani era fallito, il 38% dei pazienti trattati con abiraterone acetato ha mostrato una riduzione di almeno il 50% dei livelli di PSA rispetto al basale, contro il 10% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia è stata stabilita in tre studi clinici di Fase 3 multicentrici, randomizzati e controllati con placebo (studi 3011, 302 e 301), condotti in pazienti con mHSPC e mCRPC. Lo studio 3011 ha arruolato pazienti di nuova diagnosi (entro 3 mesi dalla randomizzazione) mHSPC, i quali presentavano fattori prognostici ad alto rischio. La prognosi ad alto rischio è stata definita come la presenza di almeno 2 dei seguenti 3 fattori di rischio: (1) punteggio di Gleason ≥ 8 ; (2) presenza di 3 o più lesioni rilevate dalla scintigrafia ossea; (3) presenza di metastasi viscerali misurabili (ad eccezione delle metastasi linfonodali). Nel braccio trattato, ZYTIGA è stato somministrato a una dose di 1.000 mg al giorno, in associazione a una bassa dose di prednisone da 5 mg una volta al giorno, in aggiunta ad ADT (agonista dell'LHRH o orchietomia), che rappresentava lo standard di cura. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto ADT e placebo sia di ZYTIGA sia del prednisone. Lo studio 302 ha arruolato pazienti naïve al trattamento con docetaxel; mentre lo studio 301 ha arruolato pazienti che avevano ricevuto precedentemente docetaxel. I pazienti stavano assumendo un analogo dell'LHRH o erano stati precedentemente sottoposti a orchietomia. Nel braccio di trattamento con il principio attivo, ZYTIGA è stato somministrato a una dose di 1.000 mg al giorno, in associazione a una dose bassa di prednisone o prednisolone da 5 mg due volte al giorno. I pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto placebo e una dose bassa di prednisone o prednisolone da 5 mg due volte al giorno.

Le variazioni riscontrate dalla concentrazione sierica di PSA separatamente, non sempre sono predittivi di un beneficio clinico. Pertanto, in tutti gli studi clinici è stato raccomandato che i pazienti fossero mantenuti in regime terapeutico con i trattamenti assegnati in studio fino a raggiungere i criteri di interruzione come riportato di seguito per ogni studio clinico.

In tutti gli studi non è stato consentito l'uso di spironolattone poiché lega il recettore androgenico e può far aumentare i livelli di PSA.

Studio 3011 (pazienti con mHSPC ad alto rischio di nuova diagnosi)

Nello studio 3011, (n = 1199) l'età mediana dei pazienti arruolati era di 67 anni. Il numero di pazienti trattati con ZYTIGA per gruppo razziale era 832 Caucasica (69,4%), 246 Asiatica (20,5%), 25 Nera o afro-americano (2,1%), 80 altra (6,7%), 13 non nota/non riportata (1,1%) e 3 Indio americana o Nativa dell'Alaska (0,3%). Il 97% dei pazienti arruolati ha avuto un punteggio del performance score secondo la scala ECOG pari a 0 o 1. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi al cervello note, con ipertensione incontrollata, cardiopatia significativa o scompenso cardiaco di Classe NYHA II-IV. Inoltre sono stati esclusi i pazienti trattati con una precedente farmacoterapia, radioterapia o chirurgia per il cancro alla prostata metastatico, ad eccezione dei pazienti che hanno ricevuto ADT fino a 3 mesi e che erano sottoposti a radioterapia palliativa o chirurgia per il trattamento di sintomi legati alla malattia metastatica. Gli endpoint co-primari di efficacia erano la sopravvivenza globale (overall survival, OS) e la sopravvivenza libera da progressione radiografica (radiographic progression-free survival, rPFS). Il punteggio mediano del dolore al basale, misurato mediante il Brief Pain Inventory

Short Form, BPI-SF, era pari a 2,0 in entrambi i gruppi: trattato e placebo. In aggiunta alle misure degli endpoint co-primari, il beneficio è stato valutato utilizzando anche il tempo della comparsa di eventi a carico del sistema scheletrico (skeletal-related event, SRE), il tempo alla successiva terapia per il cancro alla prostata, il tempo di inizio della chemioterapia, il tempo alla progressione del dolore e il tempo alla progressione del PSA. Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia, al ritiro del consenso, al verificarsi di tossicità inaccettabile o al decesso.

La sopravvivenza libera da progressione radiografica è stata definita come il tempo dalla randomizzazione al verificarsi della progressione radiografica o del decesso per qualsiasi causa. La progressione radiografica ha incluso la progressione rilevata mediante scintigrafia ossea (secondo i criteri modificati del *Prostate Cancer Working Group-2* [PCWG2]) o la progressione delle lesioni dei tessuti molli mediante TAC o RMI (in base ai Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST] v. 1.1).

È stata osservata una differenza significativa nella rPFS tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 2 e Figura 1).

Tabella 2: Sopravvivenza libera da progressione radiografica - Analisi stratificata; Popolazione intent-to-treat (Studio PCR3011)

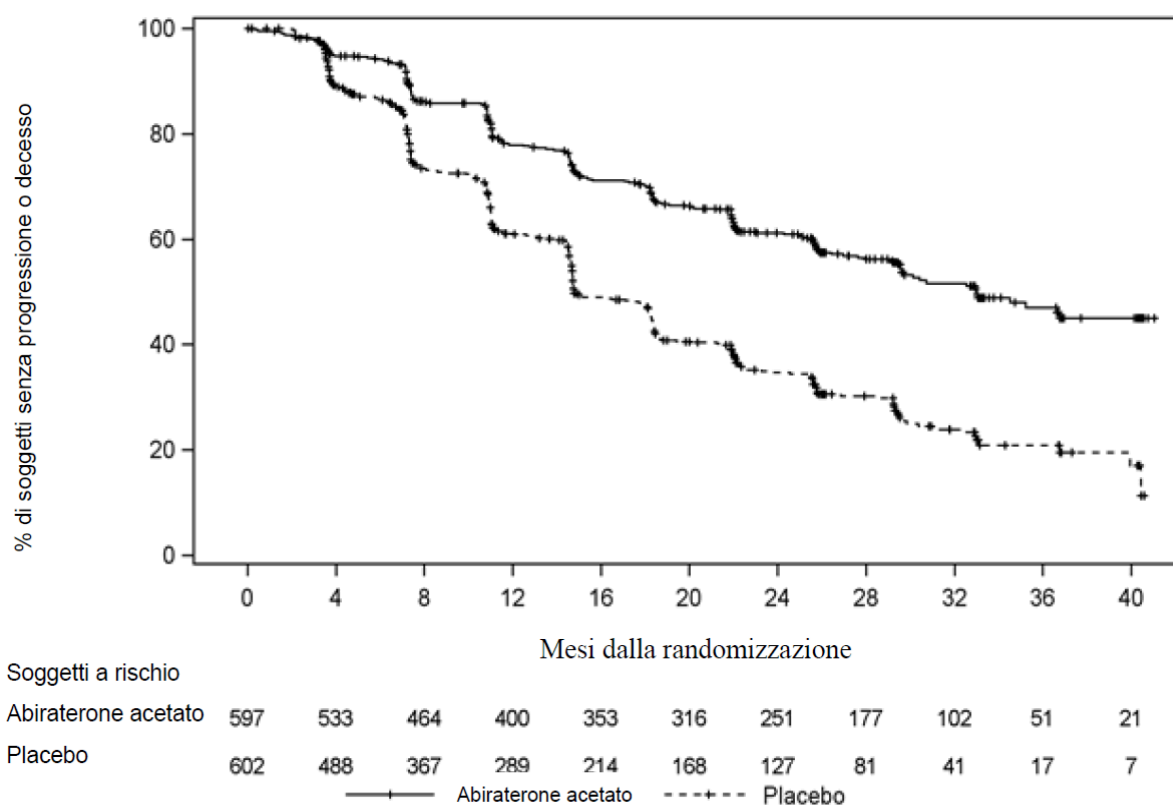
	AA-P	Placebo
Soggetti randomizzati	597	602
Evento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurati	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tempo all'evento (mesi)		
Mediana (IC 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervallo	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p value ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Nota: += osservazione censurata, NE = non valutabile. Nella definizione dell'evento di rPFS, vengono presi in considerazione la progressione radiografica e il decesso. AA-P = soggetti che hanno ricevuto abiraterone acetato e prednisone.

^a p value basato sul punteggio risultante dal test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0/1 o 2) e sulla lesione viscerale (assente o presente).

^b Rapporto di rischio (Hazard ratio) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione proporzionali. Rapporto di rischio < 1 a favore di AA-P.

Figura 1: Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiografica; Popolazione intent-to-treat (Studio PCR3011)



È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nell'OS a favore di AA-P più ADT con una riduzione del rischio di decesso pari al 38% rispetto al placebo più ADT (HR = 0,621; IC 95%: 0,509, 0,756; $p < 0,0001$). L'hazard ratio di OS, con un valore di $p < 0,0001$, ha soddisfatto il livello di significatività statistica prestabilito alla prima analisi ad interim di 0,010 (vedere Tabella 3 e Figura 2).

Tabella 3: Sopravvivenza globale, Analisi stratificata; Popolazione intent-to-treat (Studio PCR3011)

	AA-P	Placebo
Soggetti randomizzati	597	602
Evento	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Censurati	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Sopravvivenza globale (mesi)		
Mediana (IC 95%)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Intervallo	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p value ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Nota: += osservazione censurata, NE = non valutabile. AA-P = soggetti che hanno ricevuto abiraterone acetato e prednisone.

^a p value basato sul punteggio risultante dal test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0/1 o 2) e sulla lesione viscerale (assente o presente)

^b Rapporto di rischio (Hazard ratio) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione proporzionali. Rapporto di rischio < 1 a favore di AA-P.

La maggior parte degli endpoint esplorativi sono a favore del trattamento con abiraterone acetato e prednisone (AA-P) rispetto al placebo.

Studio 302 (pazienti naïve alla chemioterapia)

Questo studio ha arruolato pazienti naïve alla chemioterapia che erano asintomatici o lievemente sintomatici e per i quali la chemioterapia non era ancora indicata clinicamente. Un episodio di dolore più intenso nelle ultime 24 h con punteggio di 0-1 era considerato asintomatico secondo *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) e un punteggio di 2-3 era considerato lievemente sintomatico.

Nello studio 302, (n = 1088) l'età mediana dei pazienti arruolati era di 71 anni per i pazienti trattati con ZYTIGA più prednisone o prednisolone e di 70 anni per i pazienti trattati con placebo più prednisone o prednisolone. Il numero dei pazienti trattati con ZYTIGA per gruppo razziale era 520 Caucasica (95,4%), 15 Nera (2,8%), 4 Asiatica (0,7%) e 6 altra (1,1%). Il punteggio secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0 per il 76% dei pazienti e 1 per il 24% dei pazienti in entrambi i bracci. Il cinquanta per cento dei pazienti aveva solo metastasi ossee, un ulteriore 31% di pazienti aveva metastasi ossee e ai tessuti molli o ai linfonodi e il 19% dei pazienti aveva solo metastasi ai tessuti molli o ai linfonodi. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi viscerali. Gli endpoint di efficacia co-primari erano sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS). In aggiunta alla misura degli endpoint co-primari, è stato valutato anche il beneficio usando il tempo di utilizzo di oppiacei per il dolore oncologico, il tempo di avvio della chemioterapia citotossica, il tempo di regressione del punteggio alla scala ECOG da ≥ 1 punto e il tempo di progressione del PSA basato sui criteri del *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). I trattamenti dello studio furono interrotti al momento dell'inequivocabile progressione clinica. I trattamenti potevano anche essere interrotti, a discrezione dello sperimentatore, al momento della confermata progressione radiologica.

La sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) era valutata con l'uso di studi di *imaging* sequenziali come definito dai criteri PCWG2 (per le lesioni ossee) e dai criteri modificati di *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) (per le lesioni ai tessuti molli). Le analisi di rPFS utilizzavano la valutazione radiologica della progressione revisionata centralmente.

All'analisi pianificata di rPFS c'erano 401 eventi, 150 (28%) dei pazienti trattati con ZYTIGA e 251 (46%) dei pazienti trattati con placebo avevano evidenze radiologiche di progressione o erano morti. È stata osservata una differenza significativa nella rPFS tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 4 e Figura 3).

Tabella 4: Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia

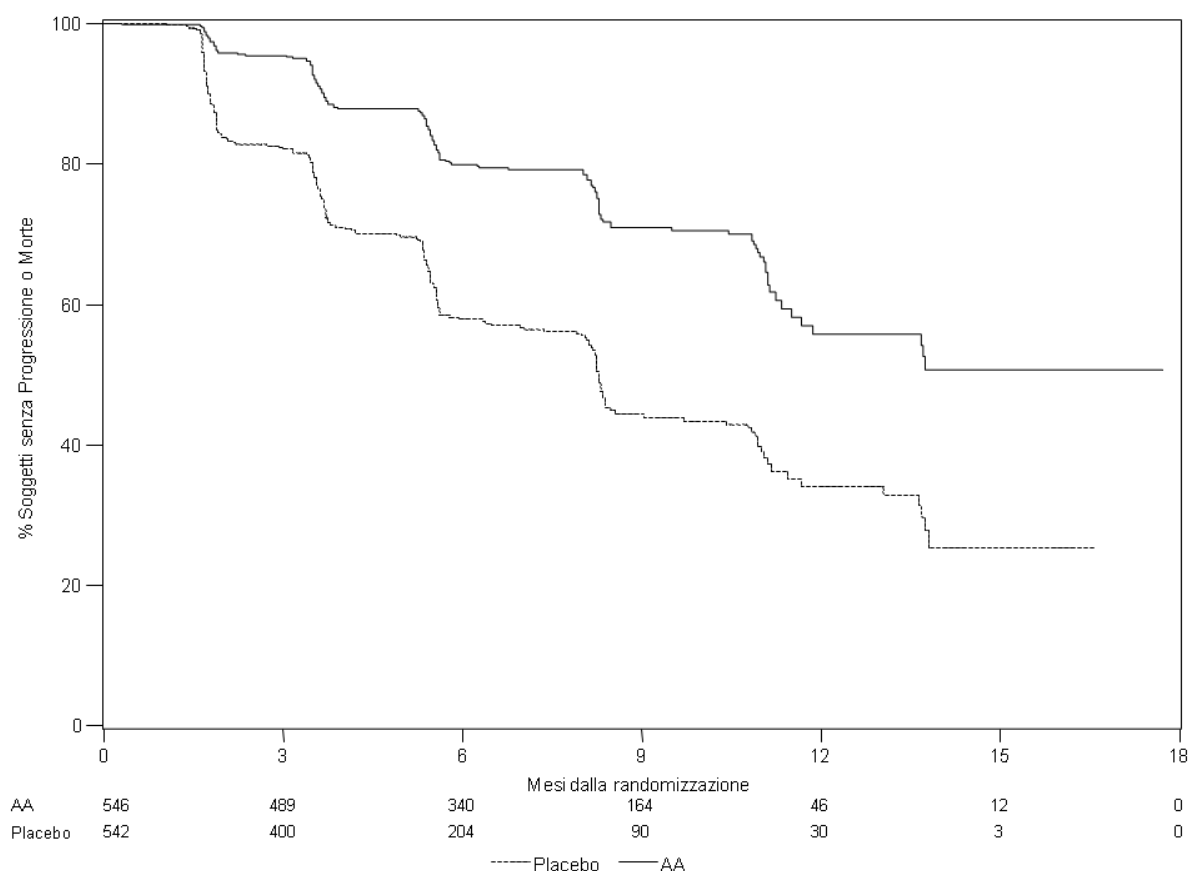
	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte	150 (28%)	251 (46%)
rPFS mediana nei mesi (IC 95%)	Non raggiunta (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
valore p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Non stimato

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (Hazard ratio) < 1 a favore ZYTIGA

Figura 3: Curve di Sopravvivenza libera da progressione radiologica con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia



AA = ZYTIGA

Tuttavia, la raccolta dei dati dei pazienti è continuata fino alla data della seconda analisi *ad interim* della sopravvivenza globale (*overall survival* – OS). L’esame radiologico di rPFS effettuato dallo sperimentatore è presentato nella Tabella 5 e Figura 4 come un follow-up di analisi di sensibilità.

Seicentosevete (607) pazienti avevano progressione radiologica o erano morti: 271 (50%) nel gruppo di abiraterone acetato e 336 (62%) nel gruppo placebo. Il trattamento con abiraterone acetato ha ridotto il rischio di progressione radiologica o morte per il 47% rispetto al placebo (HR = 0,530; IC 95%: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Il rPFS mediano era 16,5 mesi nel gruppo di abiraterone acetato e 8,3 mesi nel gruppo placebo.

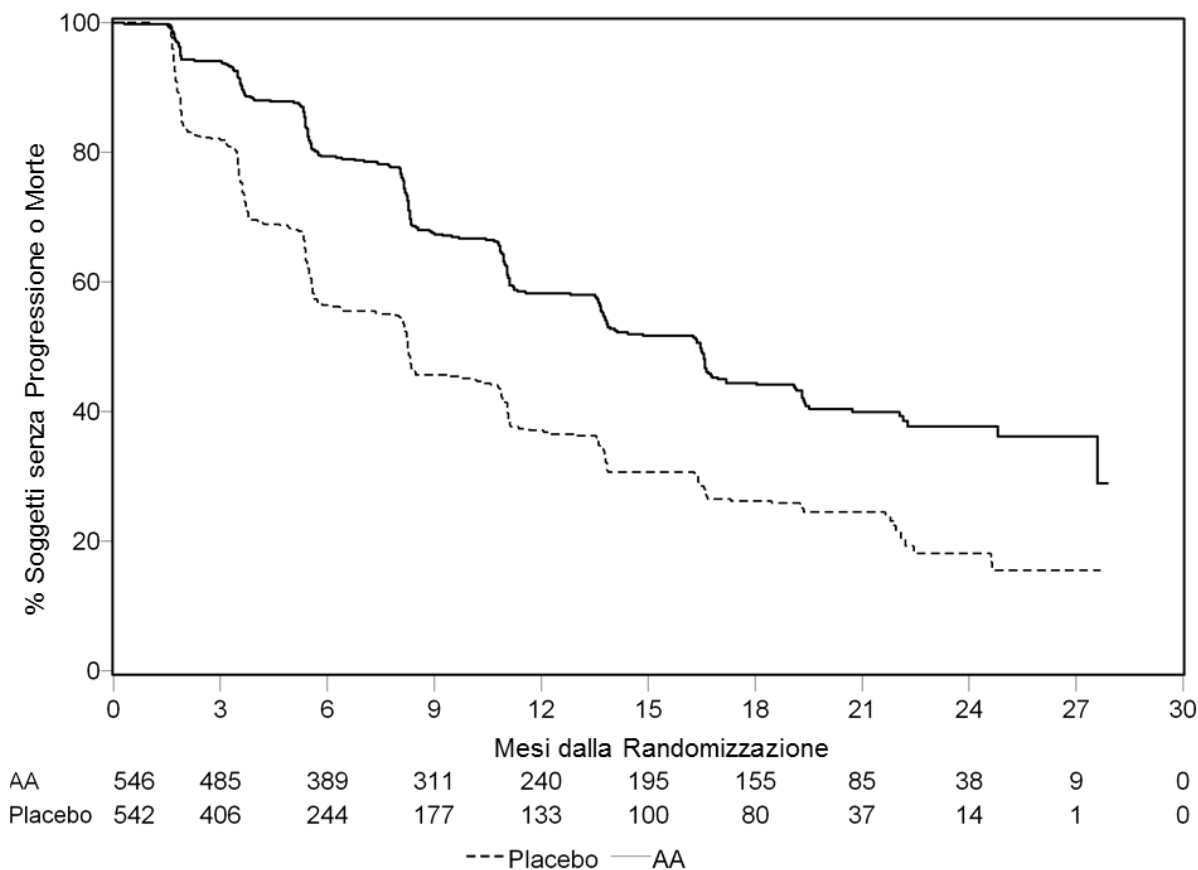
Tabella 5: Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia (Alla seconda analisi *ad interim* di OS-Revisione dello sperimentatore)

	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte	271 (50%)	336 (62%)
rPFS mediana in mesi (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
valore-p*	$< 0,0001$	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (Hazard ratio) < 1 a favore ZYTIGA

Figura 4: Curve di Sopravvivenza libera da progressione radiologica con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia (Alla seconda analisi *ad interim* di OS-Revisione dello sperimentatore)



AA = ZYTIGA

Una analisi *ad interim* pianificata (IA) per la OS è stata condotta dopo l’osservazione di 333 decessi. Sulla base del notevole beneficio clinico osservato lo studio è stato aperto e il trattamento con ZYTIGA è stato offerto ai pazienti del gruppo placebo. La sopravvivenza globale era più lunga per ZYTIGA rispetto al placebo con una riduzione del 25% del rischio di morte (HR = 0,752; IC 95%: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ma l’OS non era matura e i risultati *ad interim* non soddisfacevano i limiti di interruzione prefissati per la significatività statistica (vedere Tabella 6). Si è continuato ad osservare la sopravvivenza dopo questa IA.

L’analisi finale pianificata per l’OS è stata condotta dopo l’osservazione di 741 decessi (follow up mediano di 49 mesi). Il sessantacinque per cento dei pazienti (354 su 546) trattati con ZYTIGA, rispetto al 71% (387 su 542) dei pazienti trattati con placebo, erano morti. Un vantaggio in OS statisticamente significativo nel gruppo trattato con ZYTIGA è stato dimostrato con una riduzione del 19,4% nel rischio di morte (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) e un miglioramento della OS mediana di 4,4 mesi (ZYTIGA 34,7 mesi, placebo 30,3 mesi) (vedere Tabella 6 e Figura 5). Questo miglioramento è stato dimostrato nonostante il 44% dei pazienti del braccio placebo abbiano ricevuto ZYTIGA come terapia successiva.

Tabella 6: Studio 302: Sopravvivenza globale dei pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchiectomia

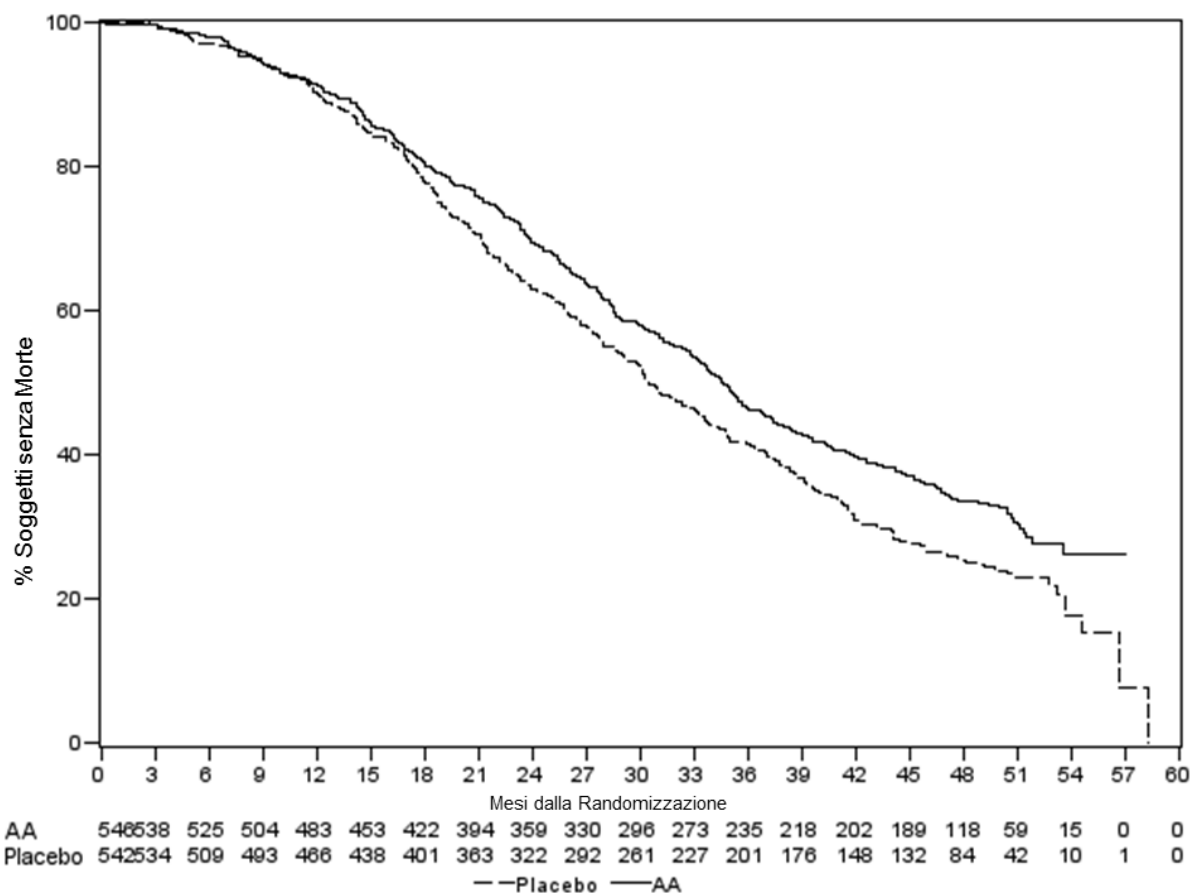
	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Analisi di sopravvivenza ad interim		
Decessi (%)	147 (27%)	186 (34%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	Non raggiunta (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
valore-p*		0,0097
Hazard ratio** (IC 95%)		0,752 (0,606; 0,934)
Analisi di sopravvivenza finale		
Decessi (%)	354 (65%)	387 (71%)
Sopravvivenza globale mediana in mesi (IC 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
valore-p*		0,0033
Hazard ratio** (IC 95%)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = Non stimato

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (Hazard ratio) < 1 a favore ZYTIGA

Figura 5: Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchiectomia, analisi finale



AA = ZYTIGA

Oltre ai miglioramenti osservati nella sopravvivenza globale e rPFS, il beneficio è stato dimostrato per il trattamento con ZYTIGA *versus* placebo in tutti gli *endpoint* secondari come riportato di seguito:

Tempo di progressione del PSA basato sui criteri PCWG2: il tempo mediano di progressione del PSA era 11,1 mesi per i pazienti che hanno ricevuto ZYTIGA e 5,6 mesi per i pazienti che hanno ricevuto il placebo (HR = 0,488; IC 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Il tempo di progressione del PSA era circa il doppio con il trattamento con ZYTIGA (HR = 0,488). La percentuale dei pazienti con una risposta confermata del PSA era maggiore nel gruppo ZYTIGA rispetto al gruppo placebo (62% vs 24%; $p < 0,0001$). Nei pazienti con malattia ai tessuti molli misurabile, sono stati osservati un numero significativamente aumentato di risposte complete e parziali tumorali con il trattamento con ZYTIGA.

Tempo all'uso di oppiacei per il dolore oncologico: il tempo mediano all'uso di oppiacei per il dolore causato dal carcinoma della prostata al tempo dell'analisi finale era di 33,4 mesi per i pazienti che ricevevano ZYTIGA ed era di 23,4 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,721; IC 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tempo alla chemioterapia citotossica: il tempo mediano alla chemioterapia citotossica era 25,2 mesi per i pazienti che ricevevano ZYTIGA e di 16,8 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,580; IC 95%: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tempo al peggioramento del punteggio della scala ECOG ≥ 1 punto: il tempo mediano al peggioramento del punteggio alla scala ECOG ≥ 1 punto era 12,3 mesi per i pazienti che ricevevano ZYTIGA e 10,9 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,821; IC 95%: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

I seguenti endpoint hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore del trattamento con ZYTIGA:

Risposta obiettiva: la risposta obiettiva era definita come la percentuale di pazienti con malattia misurabile che raggiungeva una risposta completa o parziale in accordo con i criteri RECIST (era richiesta una grandezza basale del linfonodo ≥ 2 cm per essere considerata una lesione target). La percentuale di pazienti con malattia misurabile al basale con una risposta obiettiva era 36% nel gruppo ZYTIGA e 16% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).

Dolore: il trattamento con ZYTIGA ha significativamente ridotto il rischio di progressione dell'intensità del dolore medio per il 18% rispetto al gruppo placebo ($p = 0,0490$). Il tempo mediano della progressione era 26,7 mesi nel gruppo ZYTIGA e 18,4 mesi nel gruppo placebo.

Tempo al peggioramento del FACT-P (punteggio totale): il trattamento con ZYTIGA ha ridotto il rischio di peggioramento del FACT-P (punteggio totale) del 22% rispetto al placebo ($p = 0,0028$). Il tempo mediano al peggioramento del FACT-P (punteggio totale) era di 12,7 mesi nel gruppo ZYTIGA e 8,3 mesi nel gruppo placebo.

Studio 301 (pazienti che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia)

Lo studio 301 ha arruolato pazienti che avevano ricevuto docetaxel in precedenza. Non era richiesto che i pazienti fossero in progressione durante docetaxel, poiché la tossicità a questa chemioterapia poteva aver portato alla sua interruzione. I pazienti proseguivano i trattamenti in studio fino alla progressione del PSA (aumento del 25% confermato rispetto ai livelli basali/più bassi del paziente), unitamente alla progressione radiologica definita dal protocollo e alla progressione sintomatica o clinica. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti con precedente trattamento con ketoconazolo per il carcinoma prostatico. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (overall survival).

L'età media di pazienti arruolati era di 69 anni (intervallo 39-95). Il numero dei pazienti trattati con ZYTIGA per gruppo razziale era 737 Caucasica (93,2%), 28 Nera (3,5%), 11 Asiatica (1,4%) e 14 altra (1,8%). L'11% dei pazienti arruolati ha avuto un punteggio del *performance score* secondo la scala ECOG di 2; il 70% ha presentato evidenze radiografiche di una progressione della patologia con o senza progressione del PSA; il 70% era stato sottoposto ad una precedente chemioterapia citotossica e il 30% a due. Nell'11% dei pazienti trattati con ZYTIGA, erano presenti metastasi epatiche.

In un'analisi pianificata, condotta dopo 552 decessi, erano morti il 42% (333 su 797) dei pazienti trattati con ZYTIGA, rispetto al 55% (219 su 398) dei pazienti trattati con placebo. È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza media globale dei pazienti trattati con ZYTIGA (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Sopravvivenza globale dei pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione a prednisone o prednisolone e analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia

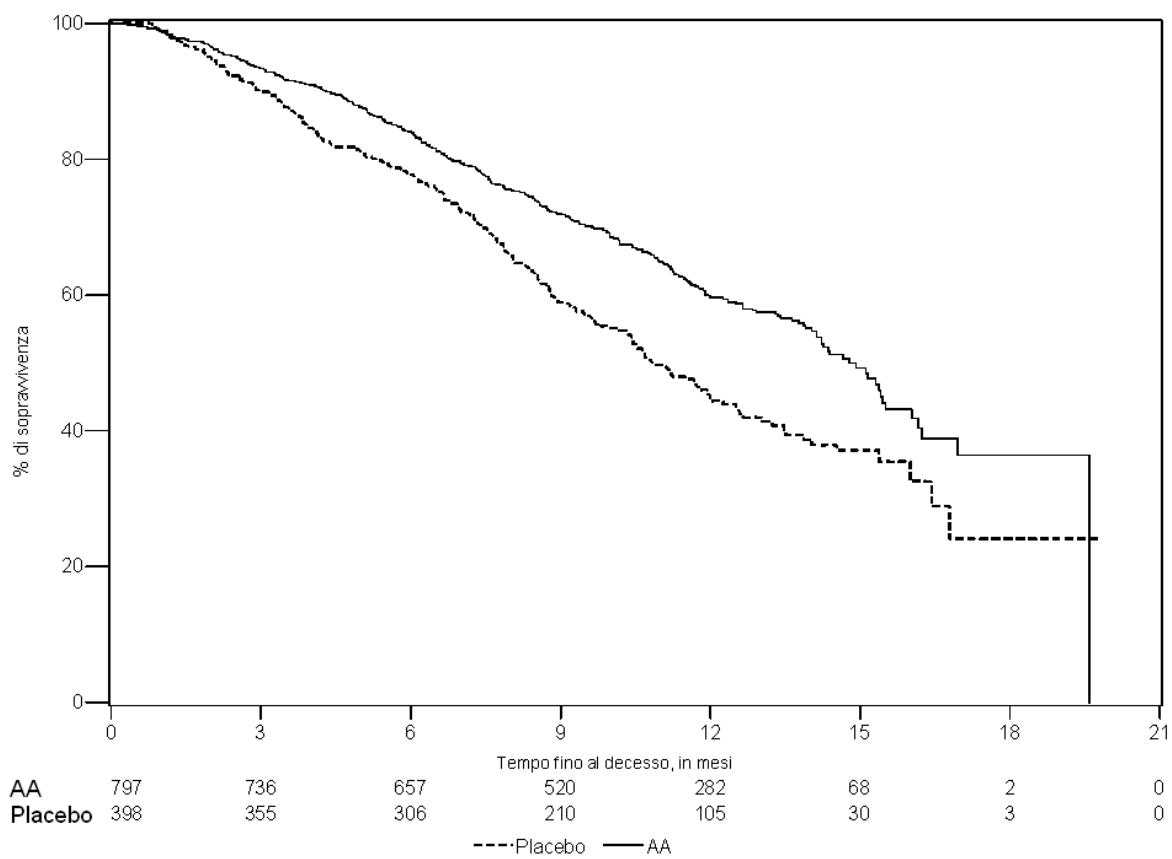
	ZYTIGA (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analisi primaria di sopravvivenza		
Decessi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valore-p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95% IC) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Analisi aggiornata di sopravvivenza		
Decessi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% IC)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95% IC) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0-1 contro 2), punteggio del dolore (assente contro presente), numero di precedenti regimi chemioterapici (1 contro 2), e tipo di progressione della malattia (solo PSA contro radiologica).

^b Rapporto di rischio (Hazard ratio) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione. Rapporto di rischio < 1 a favore ZYTIGA

In tutte le fasi di valutazione, dopo pochi mesi iniziali di trattamento, una percentuale più elevata di pazienti trattati con ZYTIGA è rimasta in vita, rispetto alla percentuale di pazienti che hanno ricevuto placebo (vedere Figura 6).

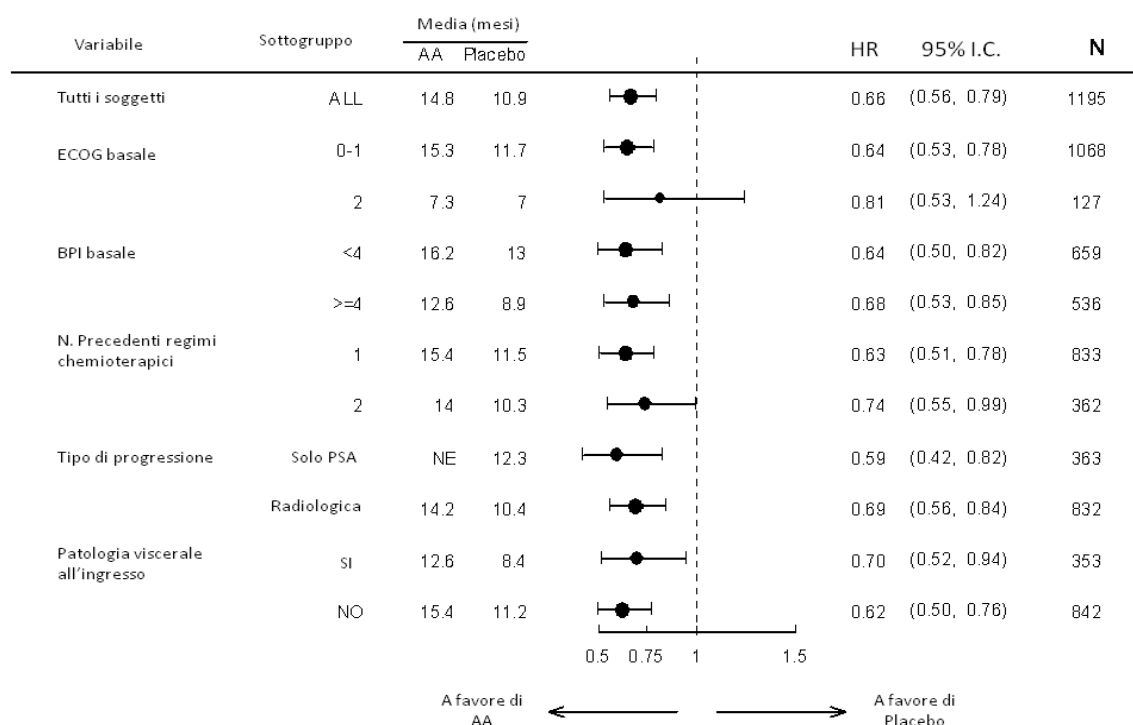
Figura 6: Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier, relative a pazienti trattati con ZYTIGA o placebo, in associazione a prednisone o prednisolone e analoghi dell'LHRH o con precedente orchiectomia



AA = ZYTIGA

Le analisi di sopravvivenza in sottogruppi hanno mostrato un notevole beneficio in termini di sopravvivenza per il trattamento con ZYTIGA (vedere Figura 7).

Figura 7: Sopravvivenza globale per sottogruppo: rapporto di rischio (Hazard ratio) e intervallo di confidenza 95%



AA = ZYTIGA; BPI = *Brief Pain Inventory* (breve questionario per la valutazione del dolore); IC = intervallo di confidenza; ECOG PS = *Performance Score* secondo la scala *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR = rapporto di rischio (Hazard ratio); NE = non valutabile

Oltre al miglioramento osservato nella sopravvivenza globale, tutti gli *endpoint* secondari dello studio erano a favore di ZYTIGA, oltre a essere statisticamente significativi dopo l'aggiustamento delle prove multiple, in base a quanto segue:

I pazienti trattati con ZYTIGA hanno evidenziato una percentuale di risposta del PSA totale significativamente superiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ dal basale), rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo, 38% vs 10%, $p < 0,0001$.

Il tempo medio per la progressione del PSA era di 10,2 mesi per i pazienti trattati con ZYTIGA e 6,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR = 0,580; IC al 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

La sopravvivenza media libera da progressione, constatata mediante esame radiologico, era di 5,6 mesi per i pazienti trattati con ZYTIGA e di 3,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR = 0,673; IC al 95%: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Dolore

La percentuale di pazienti che ha riportato un'attenuazione del dolore era significativamente maggiore da un punto di vista statistico nel gruppo trattato con ZYTIGA rispetto a quella del gruppo trattato con placebo (44% vs 27%, $p = 0,0002$). Il paziente *responder* per l'attenuazione del dolore è stato definito come un paziente che ha evidenziato una riduzione di almeno il 30% rispetto al basale nel punteggio relativo all'intensità del peggior dolore secondo il BPI SF, nel corso delle ultime 24 ore, senza alcun incremento nel punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservata in due valutazioni consecutive a quattro settimane di distanza. Solo i pazienti con un punteggio di ≥ 4 e almeno un punteggio relativo al dolore post-basale sono stati analizzati (N = 512) per individuare l'attenuazione del dolore.

Una percentuale minore di pazienti trattati con ZYTIGA ha avuto una progressione del dolore rispetto ai pazienti che hanno assunto placebo a 6 (22% vs 28%), 12 (30% vs 38%) e 18 mesi (35% vs 46%). La progressione del dolore è stata definita come un aumento rispetto al basale $\geq 30\%$ del punteggio relativo all'intensità del peggior dolore secondo il BPI SF nel corso delle precedenti 24 ore, senza una

riduzione del punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservato in due visite consecutive, o un aumento $\geq 30\%$ del punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservato in due visite consecutive. Il tempo intercorso fino alla progressione del dolore al 25 percentile, era di 7,4 mesi nel gruppo trattato con ZYTIGA, rispetto ai 4,7 mesi del gruppo trattato con placebo.

Eventi a carico del sistema scheletrico

Una percentuale inferiore di pazienti del gruppo trattato con ZYTIGA ha presentato eventi a carico del sistema scheletrico, rispetto ai pazienti del gruppo con placebo a 6 mesi (18% vs 28%), 12 mesi (30% vs 40%) e 18 mesi (35% vs 40%). Nel gruppo di trattamento con ZYTIGA, il tempo intercorso fino al primo evento a carico del sistema scheletrico al 25 percentile, era il doppio di quello del gruppo di controllo a 9,9 mesi rispetto a 4,9 mesi. Un evento a carico del sistema scheletrico era definito come frattura patologica, compressione del midollo spinale, radiazione palliativa alle ossa, o intervento chirurgico alle ossa.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ZYTIGA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma avanzato della prostata. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione di abiraterone acetato, è stato studiato il profilo farmacocinetico di abiraterone e abiraterone acetato in soggetti sani, in pazienti con carcinoma metastatico avanzato della prostata e in soggetti senza tumore con compromissione epatica o renale. Abiraterone acetato è rapidamente convertito *in vivo* in abiraterone, un inibitore della biosintesi degli ormoni androgeni (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di abiraterone acetato a digiuno, il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di abiraterone è di circa 2 ore.

La somministrazione di abiraterone acetato con il cibo, rispetto alla somministrazione a digiuno, genera un aumento dell'esposizione sistemica media ad abiraterone fino a 10 volte [AUC] e fino a 17 volte [C_{max}] superiore, in base ai grassi contenuti nel pasto. Data la normale variazione del contenuto e della composizione dei pasti, l'assunzione di ZYTIGA durante i pasti può comportare esposizioni altamente variabili. Pertanto, ZYTIGA non deve essere assunto con il cibo. Deve essere assunto almeno un'ora prima o almeno due ore dopo il pasto. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il legame di abiraterone, marcato con isotopo radioattivo ^{14}C , alle proteine plasmatiche umane è del 99,8%. Il volume apparente di distribuzione è di circa 5.630 l, valore indicativo di una distribuzione estensiva di abiraterone nei tessuti periferici.

Biotrasformazione

Dopo la somministrazione di abiraterone acetato, marcato con isotopo radioattivo ^{14}C in capsule, abiraterone acetato viene idrolizzato ad abiraterone, sottoposto poi a metabolismo, inclusi solfatazione, idrossilazione e ossidazione, principalmente a livello epatico. La maggior parte della radioattività presente nella circolazione (circa il 92%) è stata riscontrata sotto forma di metaboliti di abiraterone. Due metaboliti principali dei 15 rilevabili, abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato, rappresentano ciascuno circa il 43% della radioattività totale.

Eliminazione

L'emivita media di abiraterone nel plasma è di circa 15 ore, in base ai dati ricavati dai soggetti sani. In seguito alla somministrazione orale di una dose di abiraterone acetato da 1.000 mg marcato con isotopo radioattivo ^{14}C , l'88% circa della dose radioattiva è stata recuperata nelle feci e il 5% circa

nell'urina. I composti principali presenti nelle feci sono abiraterone acetato e abiraterone invariati (rispettivamente, il 55% e il 22% circa della dose somministrata).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di abiraterone acetato è stata esaminata in soggetti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve o moderato (rispettivamente, Classe A e B di Child-Pugh) e nei soggetti sani di controllo. L'esposizione sistemica ad abiraterone dopo una singola dose orale da 1.000 mg, è aumentata di circa l'11% e il 260% rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica pre-esistente lieve e moderata. L'emivita media di abiraterone è risultata prolungata a circa 18 ore in soggetti con compromissione epatica lieve e a circa 19 ore in quelli con compromissione epatica moderata.

In un altro studio clinico, la farmacocinetica di abiraterone è stata esaminata in soggetti con severa compromissione epatica pre-esistente (n = 8) (Classe C di Child-Pugh) e in 8 soggetti sani di controllo con normale funzione epatica. L'AUC ad abiraterone è risultata aumentata all'incirca del 600% e la frazione libera del farmaco dell'80% nei soggetti con severa compromissione epatica rispetto ai soggetti con normale funzione epatica.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve.

L'uso di abiraterone acetato deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve chiaramente superare il possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Abiraterone acetato non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Per i pazienti che sviluppano epatotossicità durante il trattamento, può rendersi necessaria una sospensione del trattamento e un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

La farmacocinetica di abiraterone acetato è stata confrontata in pazienti con nefropatia terminale, sottoposti a una programmazione stabile di emodialisi rispetto ai soggetti di controllo corrispondenti, con funzionalità renale normale. L'esposizione sistemica ad abiraterone dopo una singola dose orale da 1.000 mg, non è aumentata nei pazienti con nefropatia terminale sottoposti a dialisi. La somministrazione in pazienti con compromissione renale, compresa quella severa, non necessita di alcuna riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con carcinoma alla prostata e compromissione renale severa. Si raccomanda cautela in questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi di tossicità negli animali, è stata osservata una riduzione significativa dei livelli di testosterone circolanti. Di conseguenza, è stata riscontrata una riduzione del peso degli organi e variazioni morfologiche e/o istopatologiche degli organi riproduttivi e delle ghiandole surrenali, pituitaria e mammarie. Tutte le variazioni hanno mostrato una reversibilità completa o parziale. Le variazioni degli organi riproduttivi e di quelli sensibili agli ormoni androgeni, sono compatibili con la farmacologia di abiraterone. Tutte le variazioni ormonali farmaco-correlate si sono invertite o si sono risolte dopo un periodo di recupero di 4 settimane.

Negli studi di fertilità nei ratti sia maschi che femmine, abiraterone acetato ha ridotto la fertilità, effetto che è completamente reversibile in 4 – 16 settimane dopo l'interruzione di abiraterone acetato.

In uno studio di tossicità dello sviluppo sul ratto, abiraterone acetato ha influenzato la gravidanza includendo la riduzione del peso fetale e la sopravvivenza. Sono stati osservati gli effetti sui genitali esterni sebbene abiraterone acetato non fosse teratogeno.

In questi studi di fertilità e tossicità dello sviluppo eseguiti sul ratto, tutti gli effetti erano correlati alla attività farmacologica di abiraterone acetato.

A parte le variazioni riscontrate negli organi riproduttivi in tutti gli studi tossicologici condotti negli animali, i dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogenicità. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico (Tg.rasH2). In uno studio di cancerogenicità di 24 mesi nel ratto, abiraterone acetato ha aumentato l'incidenza di neoplasie delle cellule interstiziali nei testicoli. Si ritiene che questo risultato sia correlato all'azione farmacologica di abiraterone ed è ratto-specifica. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno nei ratti femmina.

Il principio attivo abiraterone comporta un rischio per l'ambiente acquatico, specialmente per i pesci.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Sodio croscarmellosso
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Povidone (K29/K32)
Silice colloidale anidra
Sodio laurilsolfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi rotondi di polietilene ad alta densità, con chiusura a prova di bambino in polipropilene contenenti 120 compresse. Ogni confezione contiene un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

A causa del meccanismo d'azione, questo medicinale può recare danno al feto in via di sviluppo; pertanto, le donne in gravidanza o in età fertile, non devono manipolarlo senza usare una protezione, ad esempio i guanti.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/714/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 Settembre 2011

Data di ultimo rinnovo: 26 Maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYTIGA 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di abiraterone acetato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 253,2 mg di lattosio e 13,5 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film di forma ovale (20 mm di lunghezza per 10 mm di larghezza), di colore viola, con impresso "AA" su un lato e "500" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZYTIGA è indicato insieme a prednisone o prednisolone per:

- il trattamento del carcinoma metastatico della prostata ormono-sensibile (mHSPC) ad alto rischio e di nuova diagnosi in combinazione con la terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) in uomini adulti (vedere paragrafo 5.1).
- il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente (vedere paragrafo 5.1).
- il trattamento dell'mCRPC in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere prescritto da un medico esperto nell'uso delle terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 1.000 mg (due compresse da 500 mg) da prendere a digiuno come singola dose giornaliera (vedere "Modo di somministrazione" di seguito). L'assunzione delle compresse con il cibo determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Dosaggio di prednisone o prednisolone

Per l'mHSPC, ZYTIGA è indicato con 5 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

Per l'mCRPC, ZYTIGA è indicato con 10 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

La castrazione medica con un analogo del fattore di liberazione delle gonadotropine (*luteinising hormone releasing hormone, LHRH*) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente.

Monitoraggio consigliato

Prima di iniziare il trattamento, è necessario misurare i livelli sierici di transaminasi, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e, successivamente, ogni mese. Monitorare ogni mese la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi. Tuttavia, pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente mensilmente (vedere paragrafo 4.4).

Prendere in considerazione il mantenimento dei livelli di potassio $\geq 4,0$ mM nei pazienti con ipokaliemia pre-esistente o in coloro che sviluppano ipokaliemia durante il trattamento con ZYTIGA. Per i pazienti che sviluppano tossicità di Grado ≥ 3 incluso ipertensione, ipokaliemia, edema e altre tossicità non-mineralcorticoidi, il trattamento deve essere sospeso e deve essere istituita una appropriata terapia. Il trattamento con ZYTIGA non deve essere ripreso fino a quando i sintomi della tossicità saranno ridotti al Grado 1 o al basale.

In caso di dimenticanza di una dose giornaliera di ZYTIGA, prednisone o prednisolone, il trattamento deve essere ripreso il giorno seguente, con la dose giornaliera abituale.

Epatotossicità

Nei pazienti che sviluppano epatotossicità durante il trattamento (aumento dei valori di alanina aminotransferasi [ALT] o di aspartato aminotransferasi [AST] di oltre 5 volte il limite superiore alla norma [ULN]), il trattamento deve essere immediatamente interrotto (vedere paragrafo 4.4). La ripresa del trattamento, dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale, può avvenire con una dose ridotta di 500 mg (una compressa) una volta al giorno. Nei pazienti sottoposti a ri-trattamento i livelli sierici di transaminasi devono essere monitorati almeno ogni due settimane per tre mesi e, successivamente, ogni mese. Qualora l'epatotossicità si ripresentasse con la dose ridotta di 500 mg al giorno, il trattamento deve essere interrotto.

Se i pazienti sviluppano una epatotossicità severa in qualsiasi momento durante la terapia (ALT o AST 20 volte l'ULN), il trattamento deve essere interrotto e i pazienti non devono essere ri-trattati.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve, Classe A di Child-Pugh, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone di circa quattro volte dopo singole dosi orali di abiraterone acetato 1.000 mg (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia di dosi multiple di abiraterone acetato quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Classe B o C di Child-Pugh). Non si può prevedere alcun aggiustamento della dose. L'uso di ZYTIGA deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). ZYTIGA non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con carcinoma prostatico e compromissione renale severa. Si consiglia cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ZYTIGA nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

ZYTIGA è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte almeno due ore dopo il pasto e non può essere consumato cibo per almeno un'ora dopo aver assunto le compresse. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in gravidanza o in età fertile (vedere paragrafo 4.6).
- Severa compromissione epatica [Scala Child-Plugh classe C (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)].
- ZYTIGA con prednisone o prednisolone è controindicato in associazione a Ra-223.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipertensione, ipokaliemia, ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca causati da un eccesso di mineralcorticoidi

ZYTIGA può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.8), quale conseguenza dell'aumento dei livelli di mineralcorticoidi causato dall'inibizione del CYP17 (vedere paragrafo 5.1). La co-somministrazione di un corticosteroide inibisce l'attività dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), con conseguente riduzione dell'incidenza e della severità di queste reazioni avverse. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con condizioni cliniche di base che possono essere compromesse da un aumento della pressione arteriosa, da ipokaliemia (ad esempio quelli trattati con glicosidi cardiaci), o da ritenzione di liquidi (ad esempio quelli con scompenso cardiaco, angina pectoris severa o instabile, infarto miocardico recente o aritmia ventricolare e quelli con compromissione renale severa).

ZYTIGA deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per patologia cardiovascolare. Gli studi clinici di Fase 3 condotti con ZYTIGA hanno escluso pazienti con ipertensione incontrollata, cardiopatia clinicamente significativa evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina severa o instabile, o scompenso cardiaco di classe III o IV della *New York Heart Association* (NYHA) (studio 301) o scompenso cardiaco di classe II - IV (studi 3011 e 302) o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. Negli studi 3011 e 302, sono stati esclusi i pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che richiedevano una terapia medica. La sicurezza nei pazienti con frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF) < 50% o con scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV (nello studio 301) o scompenso cardiaco di classe NYHA II - IV (negli studi 3011 e 302) non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Prima di trattare i pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia (es. storia di scompenso cardiaco, ipertensione incontrollata o eventi cardiaci come cardiopatia ischemica) considerare l'ottenimento di una valutazione della funzionalità cardiaca (es. ecocardiogramma). Prima del trattamento con ZYTIGA deve essere trattato lo scompenso cardiaco e ottimizzata la funzionalità cardiaca. Devono essere corretti e controllati l'ipertensione, l'ipokaliemia e la ritenzione di liquidi. Durante il trattamento la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi (aumento del peso, edema periferico) e ogni altro segno e sintomo dell'insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per 3 mesi e successivamente mensilmente e corrette le anomalie. Il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato nei pazienti con ipokaliemia in associazione al trattamento con ZYTIGA. Valutare la funzione cardiaca come indicato clinicamente, istituire una appropriata gestione e considerare l'interruzione di questo trattamento in caso di una riduzione significativa della funzionalità cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità e compromissione epatica

In studi clinici controllati sono stati osservati aumenti marcati di enzimi epatici, che hanno comportato l'interruzione del trattamento o la modifica della dose (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento, i livelli sierici di transaminasi devono essere misurati, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente ogni mese. Se si sviluppano segni e sintomi clinici indicativi di epatotossicità, le transaminasi sieriche devono essere immediatamente misurate. Se, in un qualunque momento, l'ALT o l'AST dovessero aumentare di 5 volte l'ULN, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata. Il trattamento può essere ripreso con una dose ridotta, solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale (vedere paragrafo 4.2).

Se i pazienti sviluppano un'epatotossicità severa (aumento di ALT o AST di 20 volte l'ULN) in qualsiasi momento durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto e tali pazienti non devono essere ritrattati.

Pazienti con epatite virale attiva o sintomatica sono stati esclusi dagli studi clinici; pertanto, non ci sono dati a supporto dell'uso di ZYTIGA in questa popolazione.

Non ci sono dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia di dosi multiple di abiraterone acetato quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Classe B o C della scala Child-Plugh). L'uso di ZYTIGA deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). ZYTIGA non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica acuta e epatite fulminante, alcune con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione della somministrazione di corticosteroidi e trattamento delle situazioni di stress

Si raccomanda cautela e un monitoraggio dell'insufficienza corticosurrenalica, se i pazienti interrompono il trattamento con prednisone o prednisolone. Se la somministrazione di ZYTIGA continua dopo l'interruzione dei corticosteroidi, i pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali sintomi da eccesso di mineralcorticoidi (vedere informazioni sopra).

Nei pazienti in terapia con prednisone o prednisolone soggetti a uno stress inusuale, può essere consigliato un aumento della dose di corticosteroidi prima, durante e dopo la situazione di stress.

Densità ossea

Può verificarsi una diminuzione della densità ossea in uomini con carcinoma prostatico avanzato metastatico. L'uso di ZYTIGA in associazione con un glucocorticoide può aumentare questo effetto.

Precedente uso di ketoconazolo

Pazienti con carcinoma prostatico precedentemente trattati con ketoconazolo potrebbero ottenere tassi di risposta inferiori.

Iperglicemia

L'uso di glucocorticoidi può aumentare l'iperglicemia, pertanto il livello di glucosio nel sangue deve essere misurato frequentemente nei pazienti con diabete.

Uso in chemioterapia

La sicurezza e l'efficacia di ZYTIGA usato in concomitanza con chemioterapia citotossica non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Intolleranza agli eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Inoltre questo medicinale contiene più di 1,18 mmol (o 27 mg) di sodio per una dose di due compresse. Questo aspetto deve essere preso in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a ridotto apporto di sodio.

Rischi potenziali

Possono verificarsi anemia e disfunzione sessuale in uomini con carcinoma metastatico della prostata compresi quelli in trattamento con ZYTIGA.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Sono stati segnalati casi di miopatia e rhabdmiolisi nei pazienti trattati con ZYTIGA. La maggior parte dei casi si è sviluppata entro i primi 6 mesi di trattamento e si è risolta dopo la sospensione di

ZYTIGA. Si raccomanda cautela nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali per cui sia nota l'associazione a miopatia/rabdomiolisi.

Interazioni con altri medicinali

Potenti induttori del CYP3A4 sono da evitare durante il trattamento, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica, a causa del rischio di riduzione dell'esposizione a abiraterone (vedere paragrafo 4.5).

Associazione di abiraterone e prednisone/prednisolone con Ra-223

Il trattamento con abiraterone e prednisone/prednisolone in associazione con Ra-223 è controindicato (vedere paragrafo 4.3) a causa di un aumentato rischio di fratture e una tendenza ad un'aumentata mortalità tra i pazienti con carcinoma prostatico asintomatici o lievemente sintomatici come osservato negli studi clinici.

Si raccomanda che il successivo trattamento con Ra-223 non venga iniziato per almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di ZYTIGA in associazione con prednisone/prednisolone.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto del cibo su abiraterone acetato

La somministrazione insieme al cibo aumenta significativamente l'assorbimento di abiraterone acetato. L'efficacia e la sicurezza quando somministrato con il cibo non sono ancora state stabilite, pertanto questo medicinale non deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazione con altri medicinali

Potenziale influenza di altri medicinali sull'esposizione ad abiraterone

In uno studio clinico di interazione farmacocinetica in soggetti sani pretrattati con un potente induttore del CYP3A4, rifampicina 600 mg al giorno per 6 giorni, seguito da una dose singola di abiraterone acetato 1.000 mg, l' AUC_{∞} plasmatica media di abiraterone era diminuita del 55%.

Potenti induttori del CYP3A4 (ad esempio fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitale, Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) sono da evitare durante il trattamento, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica.

In un altro studio clinico di interazione farmacocinetica in soggetti sani, la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di abiraterone.

Potenziale influenza sull'esposizione di altri medicinali

Abiraterone è un inibitore degli enzimi epatici farmaco-metabolizzanti CYP2D6 e CYP2C8.

In uno studio volto alla determinazione degli effetti di abiraterone acetato (più prednisone), con una dose singola di destrometorfano, substrato del citocromo CYP2D6, l'esposizione sistemica (AUC) di destrometorfano era aumentata di circa 2,9 volte. L' AUC_{24} per destrorfano, il metabolita attivo di destrometorfano, era aumentata di circa il 33%.

Si raccomanda cautela durante la somministrazione con medicinali attivati o metabolizzati dal CYP2D6, in particolare con i medicinali a basso indice terapeutico. Deve essere considerata una riduzione della dose dei medicinali con un basso indice terapeutico metabolizzati dal CYP2D6. Esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2D6 includono metoprololo, propranololo, desipramina, venlafaxina, aloperidolo, risperidone, propafenone, flecanide, codeina, ossicodone e tramadolo (gli ultimi tre medicinali richiedono l'attività del CYP2D6 per la formazione dei loro metaboliti attivi analgesici).

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco del CYP2C8 in soggetti sani, l'AUC di pioglitazone era aumentata del 46% e le AUC per M-III e M-IV, i metaboliti attivi di pioglitazone, erano diminuite del 10% quando pioglitazone veniva somministrato insieme ad una dose singola di

1.000 mg di abiraterone acetato. Sebbene questi risultati indichino che non sono attesi aumenti clinicamente significativi nell'esposizione quando ZYTIGA è associato a medicinali che vengono principalmente eliminati dal CYP2C8, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità correlati ai substrati del CYP2C8 con un ristretto indice terapeutico se usati in concomitanza.

In vitro, i principali metaboliti abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato hanno mostrato di inibire il trasportatore dell'*uptake* epatico OATP1B1 e, come conseguenza, questo può aumentare le concentrazioni dei medicinali eliminati da OATP1B1. Non sono disponibili dati clinici a conferma dell'interazione con il trasportatore.

Uso con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

Dato che la terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, bisogna prestare cautela quando si somministra ZYTIGA insieme a medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o specialità medicinali capaci di indurre torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, etc.

Uso con spironolattone

Spironolattone lega il recettore per gli androgeni e può aumentare i livelli di antigene prostatico specifico (PSA). L'uso con ZYTIGA non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non esistono dati relativi all'uso di ZYTIGA nella donna in gravidanza e l'uso di questo medicinale è controindicato in donne in età fertile.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Non è noto se abiraterone o i suoi metaboliti siano escreti nel liquido seminale. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna durante la gravidanza, si raccomanda di utilizzare un preservativo. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, si raccomanda di utilizzare un preservativo unitamente ad un'altra misura contraccettiva efficace. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

ZYTIGA non è indicato nelle donne ed è controindicato durante la gravidanza o in donne in età fertile (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'uso di ZYTIGA è controindicato nelle donne.

Fertilità

Abiraterone influenza la fertilità nei ratti maschi e femmine ma questi effetti sono totalmente reversibili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ZYTIGA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi delle reazioni avverse rilevate negli studi compositi di Fase 3 con ZYTIGA, le reazioni avverse osservate in $\geq 10\%$ dei pazienti sono state edema periferico, ipokaliemia, ipertensione, infezioni delle vie urinarie e aumento di alanina aminotransferasi e/o aumento di aspartato aminotransferasi.

Altre importanti reazioni avverse includono patologie cardiache, epatotossicità, fratture ed alveolite allergica.

ZYTIGA può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi come conseguenza farmacodinamica del meccanismo d'azione. Negli studi di Fase 3, le reazioni avverse previste dei mineralcorticoidi sono state osservate più comunemente nei pazienti trattati con abiraterone acetato rispetto ai pazienti trattati con placebo: rispettivamente, ipokaliemia 18% vs 8%, ipertensione 22% vs 16% e ritenzione di liquidi (edema periferico) 23% vs 17%. Nei pazienti trattati con abiraterone acetato, sono state osservate, rispettivamente, ipokaliemia di Grado 3 e 4 (CTCAE, versione 4.0) nel 6% e nel 2% dei pazienti, ipertensione di Grado 3 e 4 (CTCAE, versione 4.0) rispettivamente nell'8% e nel 5% dei pazienti e ritenzione di liquidi (edema periferico) di Grado 3 e 4 nell'1% e nell'1% dei pazienti. Le reazioni dei mineralcorticoidi sono state gestite farmacologicamente con esito positivo. L'uso concomitante di corticosteroidi riduce l'incidenza e la severità di queste reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Studi condotti in pazienti con carcinoma prostatico metastatico avanzato, in terapia con un analogo dell'LHRH, o precedentemente sottoposti a orchietomia, prevedevano la somministrazione di una dose di ZYTIGA da 1.000 mg al giorno, in associazione a una dose bassa di prednisone o di prednisolone (5 o 10 mg al giorno, a seconda dell'indicazione).

Di seguito sono elencate per categoria di frequenza le reazioni avverse al medicinale osservate durante gli studi clinici e esperienza post-marketing. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse individuate negli studi clinici e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse e frequenza
Infezioni ed infestazioni	molto comune: infezione delle vie urinarie comune: sepsi
Patologie endocrine	non comune: insufficienza surrenale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune: ipokaliemia comune: ipertrigliceridemia
Patologie cardiache	comune: insufficienza cardiaca*, angina pectoris, fibrillazione atriale, tachicardia non comune: altre aritmie non noto: infarto del miocardio, prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	molto comune: ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	raro: alveolite allergica ^a
Patologie gastrointestinali	molto comune: diarrea comune: dispepsia
Patologie epatobiliari	molto comune: aumento di alanina aminotransferasi e/o aumento di aspartato aminotransferasi ^b raro: epatite fulminante, insufficienza epatica acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune: eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune: miopatia, rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	comune: ematuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune: edema periferico
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	comune: fratture**

* L'insufficienza cardiaca comprende anche insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza ventricolare sinistra e riduzione della frazione d'eiezione.

** Fratture include osteoporosi e tutte le fratture ad eccezione di frattura patologica

^a Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing

^b Aumento di alanina aminotransferasi e/o di aspartato aminotransferasi include aumento di ALT e AST e funzionalità epatica anomala.

Nei pazienti trattati con abiraterone acetato, in base ai nuovi criteri CTCAE versione 4.0 si sono manifestate le seguenti reazioni avverse di Grado 3: ipokaliemia 5%; infezione delle vie urinarie 2%, aumento di alanina aminotransferasi e/o di aspartato aminotransferasi 4%, ipertensione 6%, fratture 2%; edema periferico, insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale 1% ciascuno. Ipertrigliceridemia di Grado 3 e angina Pectoris (CTCAE versione 4.0) di Grado 3 si sono manifestate in < 1% dei pazienti. Infezione delle vie urinarie, aumento di alanina aminotransferasi e/o di aspartato aminotransferasi, ipokaliemia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e fratture (CTCAE versione 4.0) si sono manifestati in < 1% dei pazienti.

Una maggiore incidenza di ipertensione e ipokaliemia è stata osservata nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011). L'ipertensione è stata osservata nel 36,7% di pazienti nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011) rispetto al 11,8% a al 20,2% negli studi 301 e 302, rispettivamente. L'ipokaliemia è stata osservata nel 20,4% di pazienti nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011) rispetto al 19,2% e al 14,9% negli studi 301 e 302, rispettivamente.

L'incidenza e la severità degli eventi avversi sono state più elevate nei sottogruppi di pazienti con punteggio pari a 2 al basale secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e anche nei pazienti anziani (≥ 75 anni).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni cardiovascolari

I tre studi clinici di Fase 3, hanno escluso pazienti con ipertensione incontrollata, cardiopatia clinicamente significativa, evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina severa o instabile, o scompenso cardiaco di classe III o IV della NYHA (studio 301) o scompenso cardiaco di classe II - IV (studi 3011 e 302) o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. Tutti i pazienti arruolati (sia quelli trattati con il principio attivo sia quelli trattati con placebo) sono stati trattati in modo concomitante con terapia di deprivazione androgenica, principalmente con l'uso di analoghi dell'LHRH, che è stata associata a diabete, infarto miocardico, apoplezia e morte cardiaca improvvisa. Negli studi clinici di Fase 3, le incidenze delle reazioni avverse di tipo vascolare nei pazienti che assumevano abiraterone acetato contro i pazienti che prendevano placebo erano: fibrillazione atriale 2,6% *versus* 2,0%, tachicardia 1,9% *versus* 1,0%, angina pectoris 1,7% *versus* 0,8%, insufficienza cardiaca 0,7% *versus* 0,2%, ed aritmia 0,7% *versus* 0,5%.

Epatotossicità

È stata segnalata epatotossicità con aumento di ALT, AST e bilirubina totale nei pazienti trattati con abiraterone acetato. Negli studi clinici di Fase 3, è stata segnalata epatotossicità di grado 3 e 4 (ad es., incrementi di ALT o AST > 5 x ULN [limite superiore alla norma] o di bilirubina > 1,5 x ULN) in circa il 6% dei pazienti che hanno ricevuto abiraterone acetato, di solito durante i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento. Nello studio 3011, l'epatotossicità di Grado 3 o 4 è stata osservata nell'8,4% dei pazienti trattati con ZYTIGA. Dieci pazienti, che avevano ricevuto ZYTIGA, hanno interrotto a causa di epatotossicità; due hanno presentato epatotossicità di Grado 2, sei epatotossicità di Grado 3 e due epatotossicità di Grado 4. Nello studio 3011, nessun paziente è deceduto a causa dell'epatotossicità. Negli studi clinici di Fase 3, i pazienti con ALT o AST basali elevati avevano maggiori probabilità di presentare aumenti dei valori nei test di funzionalità epatica, rispetto ai pazienti che iniziavano con valori normali. Quando sono stati osservati valori elevati di ALT o AST > 5 x ULN, o incrementi di bilirubina > 3 x ULN, abiraterone acetato è stato interrotto o sospeso.

In due casi si sono verificati aumenti marcati nei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4). Due pazienti con funzionalità epatica normale al basale, hanno mostrato aumenti di ALT o AST da 15 a 40 x ULN e di bilirubina da 2 a 6 x ULN. Con la sospensione di abiraterone acetato, i valori nei test di funzionalità epatica di entrambi i pazienti sono tornati normali e un paziente è stato sottoposto ad un ri-trattamento, senza che si ripresentassero incrementi dei valori. Nello studio 302, sono stati osservati in 35 pazienti (6,5%) trattati con abiraterone acetato aumenti di grado 3 o 4 di ALT o AST. Gli aumenti di aminotransferasi si sono risolti in tutti i pazienti eccetto 3 (2 con nuove metastasi multiple epatiche e 1 con aumento di AST circa 3 settimane dopo l'ultima dose di abiraterone acetato). Negli studi clinici di Fase 3, le interruzioni del trattamento a causa degli aumenti di ALT e AST o della funzionalità epatica anomala sono state riportate nell'1,1% dei pazienti trattati con abiraterone acetato e nello 0,6% dei pazienti in trattamento con placebo; non sono stati segnalati decessi a causa di eventi epatotossici.

Negli studi clinici, il rischio di epatotossicità è stato mitigato dall'esclusione dei pazienti con epatite al basale o con significative anomalie dei test di funzionalità epatica. Nello studio 3011, sono stati esclusi sia i pazienti con ALT e AST > 2,5 X ULN, bilirubina > 1,5 X ULN al basale o quelli con epatite virale attiva o sintomatica o epatopatie croniche sia quelli con ascite o disturbi emorragici secondari alla disfunzione epatica. Nello studio clinico 301, i pazienti con ALT e AST basali $\geq 2,5$ x ULN, in assenza di metastasi epatiche e > 5 x ULN, in presenza di metastasi epatiche sono stati esclusi. Nello studio clinico 302 i pazienti con metastasi epatiche non erano eleggibili e i pazienti con ALT e AST $\geq 2,5$ x ULN basali sono stati esclusi. Le anomalie dei test di funzionalità epatica, osservate nei pazienti che hanno preso parte agli studi clinici, sono state gestite dinamicamente ricorrendo all'interruzione della terapia e permettendo una ripetizione del trattamento solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica erano tornati ai livelli basali del paziente (vedere il paragrafo 4.2). I pazienti con aumenti di ALT o AST > 20 x ULN, non sono stati sottoposti a ri-trattamento. In tali pazienti non è nota la sicurezza della ripetizione del trattamento. Il meccanismo dell'epatotossicità associata a ZYTIGA non è noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con ZYTIGA nell'uomo è limitata.

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, si deve interrompere la somministrazione e si devono intraprendere misure di supporto generali, compreso il monitoraggio delle aritmie, dell'ipokaliemia e dei segni e sintomi di ritenzione di liquidi. Deve essere effettuata anche una valutazione della funzionalità epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, altri antagonisti ormonali e agenti correlati, codice ATC: L02BX03

Meccanismo d'azione

Abiraterone acetato (ZYTIGA) è convertito *in vivo* in abiraterone, un inibitore della biosintesi di ormoni androgeni. Nello specifico, abiraterone inibisce selettivamente l'enzima 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17). Questo enzima è normalmente espresso ed è necessario alla biosintesi degli ormoni androgeni nei tessuti testicolari, surrenali e nei tessuti prostatici neoplastici. CYP17 catalizza la conversione di pregnenolone e di progesterone in precursori del testosterone,

rispettivamente DHEA e androstenedione, mediante 17 α -idrossilazione e clivaggio del legame C17,20. L'inibizione del CYP17 provoca anche un aumento della produzione di mineralcorticoidi da parte delle ghiandole surrenali (vedere paragrafo 4.4).

Il carcinoma della prostata sensibile agli ormoni androgeni risponde al trattamento che riduce i livelli di ormoni androgeni. Le terapie di deprivazione androgenica, come il trattamento con analoghi dell'LHRH o l'orchietomia, riducono la produzione di ormoni androgeni nei testicoli, senza avere alcun effetto sulla produzione di ormoni androgeni da parte delle ghiandole surrenali o nel tumore. Il trattamento con ZYTIGA riduce il testosterone sierico a livelli non dosabili (con l'impiego dei test in commercio), se somministrato con gli analoghi dell'LHRH (o dopo orchietomia).

Effetti farmacodinamici

ZYTIGA riduce il testosterone sierico e altri ormoni androgeni a livelli inferiori a quelli raggiunti con l'impiego dei soli analoghi dell'LHRH o dell'orchietomia. Tale effetto è la conseguenza dell'inibizione selettiva dell'enzima CYP17 richiesto per la biosintesi degli ormoni androgeni. Il PSA funge da biomarcatore nei pazienti con carcinoma della prostata. In uno studio clinico di Fase 3, condotto in pazienti in cui un precedente trattamento chemioterapico con taxani era fallito, il 38% dei pazienti trattati con abiraterone acetato ha mostrato una riduzione di almeno il 50% dei livelli di PSA rispetto al basale, contro il 10% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia è stata stabilita in tre studi clinici di Fase 3 multicentrici, randomizzati e controllati con placebo (studi 3011, 302 e 301), condotti in pazienti con mHSPC e mCRPC. Lo studio 3011 ha arruolato pazienti di nuova diagnosi (entro 3 mesi dalla randomizzazione) mHSPC, i quali presentavano fattori prognostici ad alto rischio. La prognosi ad alto rischio è stata definita come la presenza di almeno 2 dei seguenti 3 fattori di rischio: (1) punteggio di Gleason \geq 8; (2) presenza di 3 o più lesioni rilevate dalla scintigrafia ossea; (3) presenza di metastasi viscerali misurabili (ad eccezione delle metastasi linfonodali). Nel braccio trattato, ZYTIGA è stato somministrato a una dose di 1.000 mg al giorno, in associazione a una bassa dose di prednisone da 5 mg una volta al giorno, in aggiunta ad ADT (agonista dell'LHRH o orchietomia), che rappresentava lo standard di cura. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto ADT e placebo sia di ZYTIGA sia del prednisone. Lo studio 302 ha arruolato pazienti naïve al trattamento con docetaxel; mentre lo studio 301 ha arruolato pazienti che avevano ricevuto precedentemente docetaxel. I pazienti stavano assumendo un analogo dell'LHRH o erano stati precedentemente sottoposti a orchietomia. Nel braccio di trattamento con il principio attivo, ZYTIGA è stato somministrato a una dose di 1.000 mg al giorno, in associazione a una dose bassa di prednisone o prednisolone da 5 mg due volte al giorno. I pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto placebo e una dose bassa di prednisone o prednisolone da 5 mg due volte al giorno.

Le variazioni riscontrate dalla concentrazione sierica di PSA separatamente, non sempre sono predittivi di un beneficio clinico. Pertanto, in tutti gli studi clinici è stato raccomandato che i pazienti fossero mantenuti in regime terapeutico con i trattamenti assegnati in studio fino a raggiungere i criteri di interruzione come riportato di seguito per ogni studio clinico.

In tutti gli studi non è stato consentito l'uso di spironolattone poiché lega il recettore androgenico e può far aumentare i livelli di PSA.

Studio 3011 (pazienti con mHSPC ad alto rischio di nuova diagnosi)

Nello studio 3011, (n = 1199) l'età mediana dei pazienti arruolati era di 67 anni. Il numero di pazienti trattati con ZYTIGA per gruppo razziale è stato 832 Caucasica (69,4%), 246 Asiatica (20,5%), 25 Nera o Afro-americana (2,1%), 80 altra (6,7%), 13 non noti/non riportati (1,1%) e 3 Indio americana o nativi dell'Alaska (0,3%). Il 97% dei pazienti arruolati ha avuto un punteggio del performance score secondo la scala ECOG pari a 0 o 1. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi al cervello note, con ipertensione incontrollata, cardiopatia significativa o scompenso cardiaco di Classe NYHA II-IV. Inoltre, sono stati esclusi pazienti trattati con una precedente farmacoterapia, radioterapia o chirurgia per il cancro alla prostata metastatico, ad eccezione dei pazienti che hanno ricevuto ADT fino ai 3 mesi e che erano sottoposti a radioterapia palliativa o chirurgia per il trattamento di sintomi

legati alla malattia metastatica. Gli endpoint co-primari di efficacia erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS). Il punteggio mediano del dolore al basale, misurato mediante il Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), era pari a 2,0 in entrambi i gruppi: trattato e placebo. In aggiunta alle misure degli endpoint co-primari, il beneficio è stato valutato utilizzando anche il tempo della comparsa di eventi a carico del sistema scheletrico (SRE), il tempo alla successiva terapia per il cancro alla prostata, il tempo di inizio della chemioterapia, il tempo alla progressione del dolore e il tempo alla progressione del PSA. Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia, al ritiro del consenso, al verificarsi di tossicità inaccettabile o al decesso.

La sopravvivenza libera da progressione radiografica è stata definita come il tempo dalla randomizzazione al verificarsi della progressione radiografica o del decesso per qualsiasi causa. La progressione radiografica ha incluso la progressione rilevata mediante scintigrafia ossea (secondo i criteri modificati del *Prostate Cancer Working Group-2* [PCWG2]) o la progressione delle lesioni dei tessuti molli mediante TAC o RMI (in base ai Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi [RECIST] v. 1.1).

È stata osservata una differenza significativa nella rPFS tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 2 e Figura 1).

Tabella 2: Sopravvivenza libera da progressione radiografica - Analisi stratificata; Popolazione intent-to-treat (Studio PCR3011)

	AA-P	Placebo
Soggetti randomizzati	597	602
Evento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurati	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tempo all'evento (mesi)		
Mediana (IC 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervallo	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p value ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Nota: += osservazione censurata, NE = non valutabile. Nella definizione dell'evento di rPFS, vengono presi in considerazione la progressione radiografica e il decesso. AA-P = soggetti che hanno ricevuto abiraterone acetato e prednisone.

^a p value basato sul punteggio risultante dal test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0/1 o 2) e sulla lesione viscerale (assente o presente).

^b Rapporto di rischio (Hazard ratio) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione proporzionali. Rapporto di rischio < 1 a favore di AA-P.

La maggior parte degli endpoint esplorativi sono a favore del trattamento con abiraterone acetato e prednisone (AA-P) rispetto al placebo.

Studio 302 (pazienti naïve alla chemioterapia)

Questo studio ha arruolato pazienti naïve alla chemioterapia che erano asintomatici o lievemente sintomatici e per i quali la chemioterapia non era ancora indicata clinicamente. Un episodio di dolore più intenso nelle ultime 24 h con punteggio di 0-1 era considerato asintomatico secondo *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) e un punteggio di 2-3 era considerato lievemente sintomatico.

Nello studio 302, (n = 1088) l'età mediana dei pazienti arruolati era di 71 anni per i pazienti trattati con ZYTIGA più prednisone o prednisolone e di 70 anni per i pazienti trattati con placebo più prednisone o prednisolone. Il numero dei pazienti trattati con ZYTIGA per gruppo razziale era 520 Caucasica (95,4%), 15 Nera (2,8%), 4 Asiatica (0,7%) e 6 altra (1,1%). Il punteggio secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0 per il 76% dei pazienti e 1 per il 24% dei pazienti in entrambi i bracci. Il cinquanta per cento dei pazienti aveva solo metastasi ossee, un ulteriore 31% di pazienti aveva metastasi ossee e ai tessuti molli o ai linfonodi e il 19% dei pazienti aveva solo metastasi ai tessuti molli o ai linfonodi. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi viscerali. Gli *endpoint* di efficacia co-primari erano sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS). In aggiunta alla misura degli *endpoint* co-primari, è stato valutato anche il beneficio usando il tempo di utilizzo di oppiacei per il dolore oncologico, il tempo di avvio della chemioterapia citotossica, il tempo di regressione del punteggio alla scala ECOG da ≥ 1 punto e il tempo di progressione del PSA basato sui criteri del *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). I trattamenti dello studio furono interrotti al momento dell'inequivocabile progressione clinica. I trattamenti potevano anche essere interrotti, a discrezione dello sperimentatore, al momento della confermata progressione radiologica.

La sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) era valutata con l'uso di studi di *imaging* sequenziali come definito dai criteri PCWG2 (per le lesioni ossee) e dai criteri modificati di *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) (per le lesioni ai tessuti molli). Le analisi di rPFS utilizzavano la valutazione radiologica della progressione revisionata centralmente.

All'analisi pianificata di rPFS c'erano 401 eventi, 150 (28%) dei pazienti trattati con ZYTIGA e 251 (46%) dei pazienti trattati con placebo avevano evidenze radiologiche di progressione o erano morti. È stata osservata una differenza significativa nella rPFS tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 4 e Figura 3).

Tabella 4: Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchiectomia

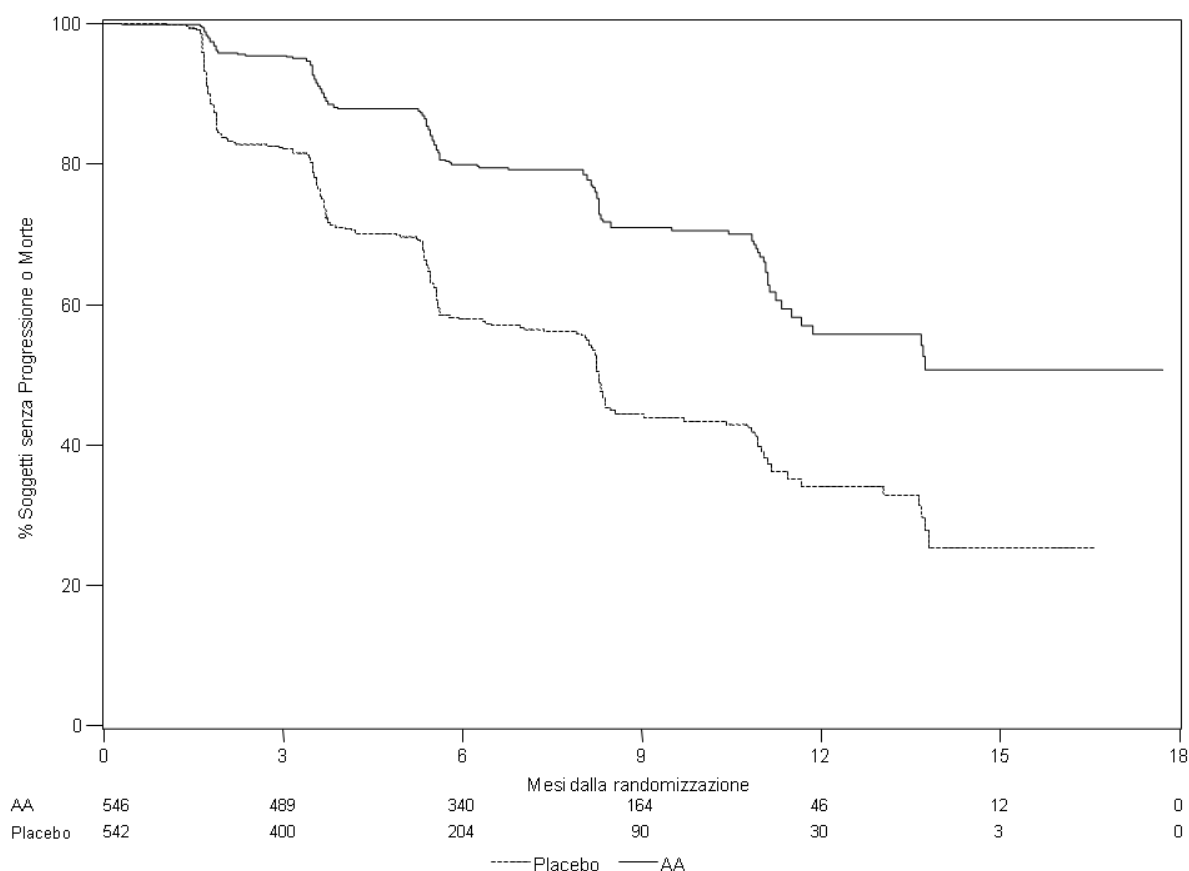
	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte	150 (28%)	251 (46%)
rPFS mediana nei mesi (IC 95%)	Non raggiunta (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
valore p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Non stimato

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (Hazard ratio) < 1 a favore ZYTIGA

Figura 3: Curve di Sopravvivenza libera da progressione radiologica con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia



AA = ZYTIGA

Tuttavia, la raccolta dei dati dei pazienti è continuata fino alla data della seconda analisi *ad interim* della sopravvivenza globale (*overall survival* - OS). L’esame radiologico di rPFS effettuato dallo sperimentatore è presentato in Tabella 5 e Figura 4 come un follow-up di analisi di sensibilità.

Seicentosevete (607) pazienti avevano progressione radiologica o erano morti: 271 (50%) nel gruppo di abiraterone acetato e 336 (62%) nel gruppo placebo. Il trattamento con abiraterone acetato ha ridotto il rischio di progressione radiologica o morte per il 47% rispetto al placebo (HR = 0,530; IC 95%: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Il rPFS mediano era 16,5 mesi nel gruppo di abiraterone acetato e 8,3 mesi nel gruppo placebo.

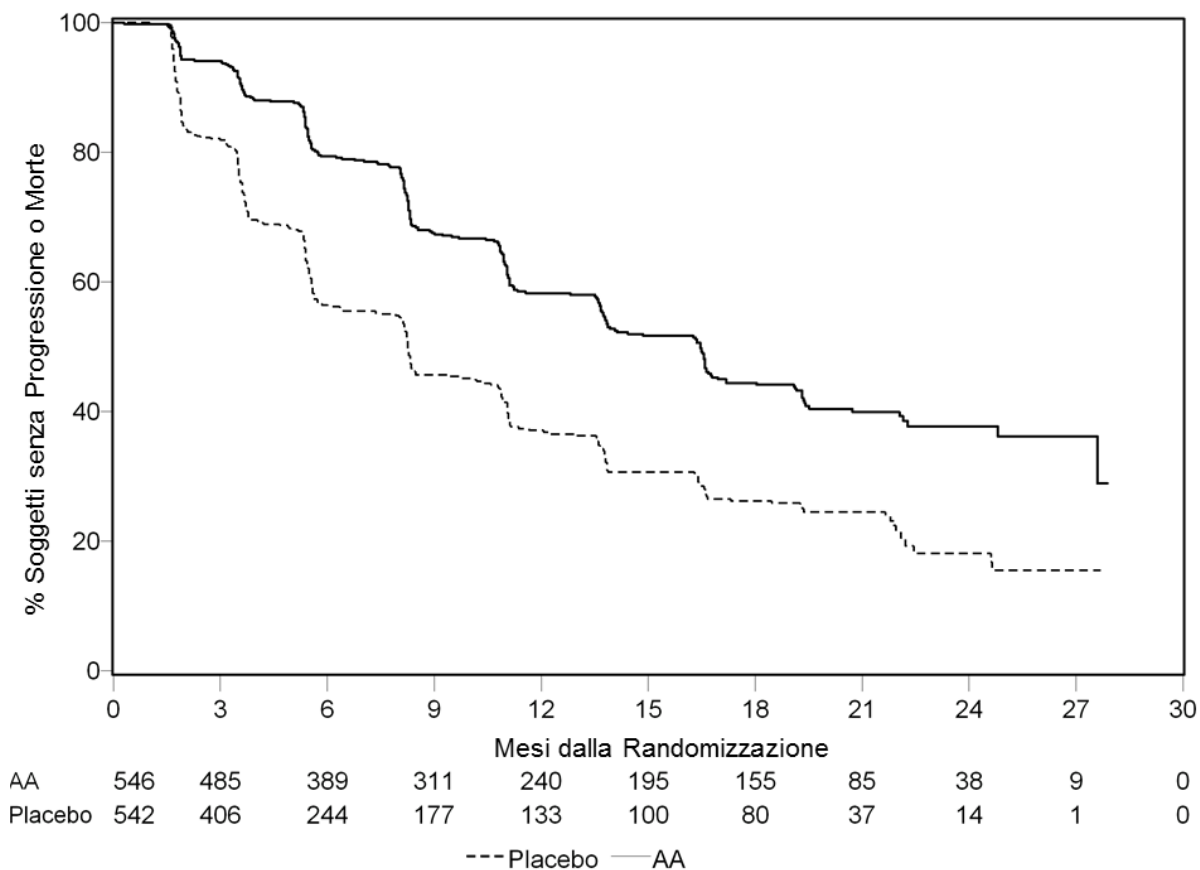
Tabella 5: Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia (Alla seconda analisi *ad interim* di OS-Revisione dello sperimentatore)

	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte	271 (50%)	336 (62%)
rPFS mediana in mesi (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
valore-p*	$< 0,0001$	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (Hazard ratio) < 1 a favore ZYTIGA

Figura 4: Curve di Sopravvivenza libera da progressione radiologica con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia (Alla seconda analisi *ad interim* di OS-Revisione dello sperimentatore)



AA = ZYTIGA

Una analisi ad interim pianificata (IA) per la OS è stata condotta dopo l’osservazione di 333 decessi. Sulla base del notevole beneficio clinico osservato lo studio è stato aperto e il trattamento con ZYTIGA è stato offerto ai pazienti del gruppo placebo. La sopravvivenza globale era più lunga per ZYTIGA rispetto al placebo con una riduzione del 25% del rischio di morte (HR = 0,752; IC 95%: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ma l’OS non era matura e i risultati ad interim non soddisfacevano i limiti di interruzione prefissati per la significatività statistica (vedere Tabella 4). Si è continuato ad osservare la sopravvivenza dopo questa IA.

L’analisi finale pianificata per l’OS è stata condotta dopo l’osservazione di 741 decessi (follow up mediano di 49 mesi). Il sessantacinque percento dei pazienti (354 su 546) trattati con ZYTIGA, rispetto al 71% (387 su 542) dei pazienti trattati con placebo, erano morti. Un vantaggio in OS statisticamente significativo nel gruppo trattato con ZYTIGA è stato dimostrato con una riduzione del 19,4% nel rischio di morte (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) e un miglioramento della OS mediana di 4,4 mesi (ZYTIGA 34,7 mesi, placebo 30,3 mesi) (vedere Tabella 6 e Figura 5). Questo miglioramento è stato dimostrato nonostante il 44% dei pazienti del braccio placebo abbiano ricevuto ZYTIGA come terapia successiva.

Tabella 6: Studio 302: Sopravvivenza globale dei pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchiectomia

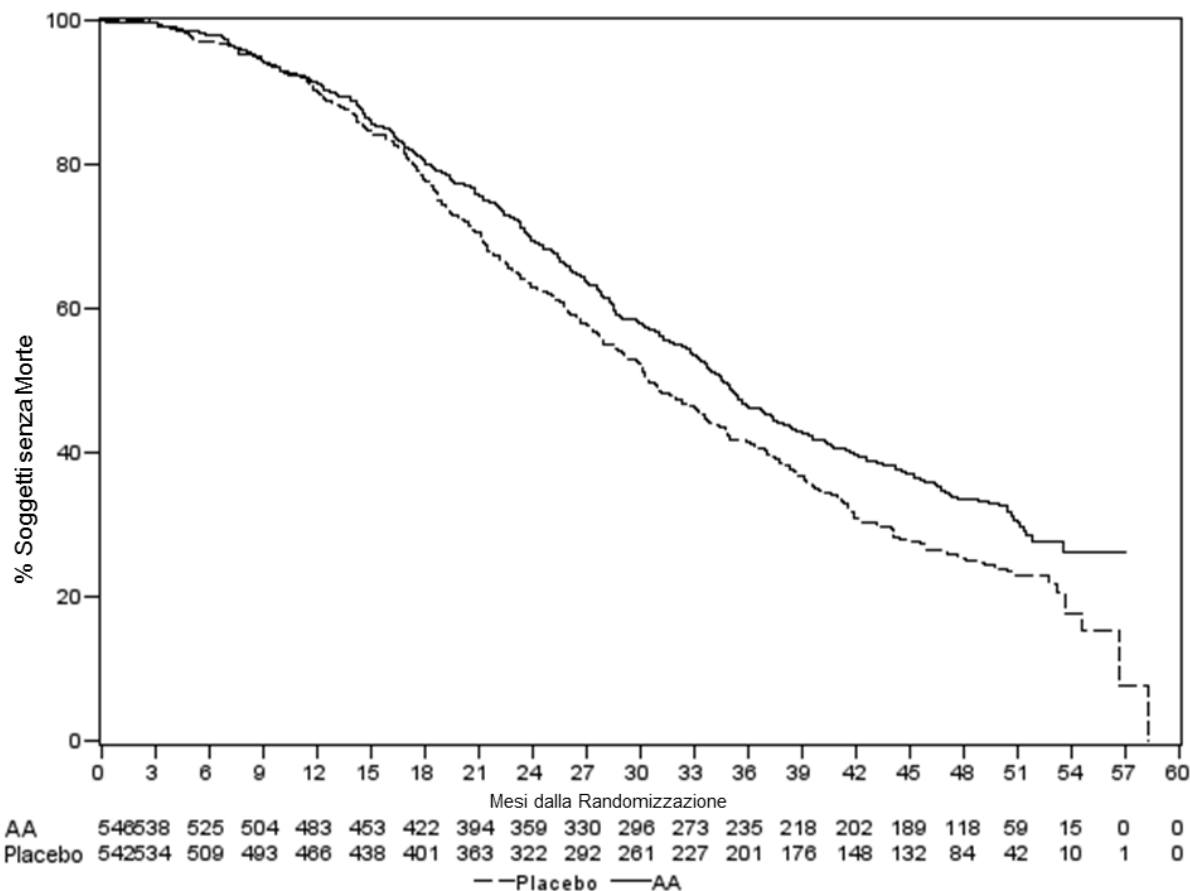
	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Analisi di sopravvivenza ad interim		
Decessi (%)	147 (27%)	186 (34%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	Non raggiunta (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
valore-p*		0,0097
Hazard ratio** (IC 95%)		0,752 (0,606; 0,934)
Analisi di sopravvivenza finale		
Decessi (%)	354 (65%)	387 (71%)
Sopravvivenza globale mediana in mesi (IC 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
valore-p*		0,0033
Hazard ratio** (IC 95%)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = Non stimato

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (Hazard ratio) < 1 a favore ZYTIGA

Figura 5: Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchiectomia, analisi finale



AA = ZYTIGA

Oltre ai miglioramenti osservati nella sopravvivenza globale e rPFS, il beneficio è stato dimostrato per il trattamento con ZYTIGA *versus* placebo in tutti gli *endpoint* secondari come riportato di seguito:

Tempo di progressione del PSA basato sui criteri PCWG2: il tempo mediano di progressione del PSA era 11,1 mesi per i pazienti che hanno ricevuto ZYTIGA e 5,6 mesi per i pazienti che hanno ricevuto il placebo (HR = 0,488; IC 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Il tempo di progressione del PSA era circa il doppio con il trattamento con ZYTIGA (HR = 0,488). La percentuale dei pazienti con una risposta confermata del PSA era maggiore nel gruppo ZYTIGA rispetto al gruppo placebo (62% vs 24%; $p < 0,0001$). Nei pazienti con malattia ai tessuti molli misurabile, sono stati osservati un numero significativamente aumentato di risposte complete e parziali tumorali con il trattamento con ZYTIGA.

Tempo all'uso di oppiacei per il dolore oncologico: il tempo mediano all'uso di oppiacei per il dolore causato dal carcinoma della prostata al tempo dell'analisi finale era di 33,4 mesi per i pazienti che ricevevano ZYTIGA ed era di 23,4 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,721; IC 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tempo alla chemioterapia citotossica: il tempo mediano alla chemioterapia citotossica era 25,2 mesi per i pazienti che ricevevano ZYTIGA e di 16,8 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,580; IC 95%: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tempo al peggioramento del punteggio della scala ECOG ≥ 1 punto: il tempo mediano al peggioramento del punteggio alla scala ECOG ≥ 1 punto era 12,3 mesi per i pazienti che ricevevano ZYTIGA e 10,9 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,821; IC 95%: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

I seguenti endpoint hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore del trattamento con ZYTIGA:

Risposta obiettiva: la risposta obiettiva era definita come la percentuale di pazienti con malattia misurabile che raggiungeva una risposta completa o parziale in accordo con i criteri RECIST (era richiesta una grandezza basale del linfonodo ≥ 2 cm per essere considerata una lesione target). La percentuale di pazienti con malattia misurabile al basale con una risposta obiettiva era 36% nel gruppo ZYTIGA e 16% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).

Dolore: il trattamento con ZYTIGA ha significativamente ridotto il rischio di progressione dell'intensità del dolore medio per il 18% rispetto al gruppo placebo ($p = 0,0490$). Il tempo mediano della progressione era 26,7 mesi nel gruppo ZYTIGA e 18,4 mesi nel gruppo placebo.

Tempo al peggioramento del FACT-P (punteggio totale): il trattamento con ZYTIGA ha ridotto il rischio di peggioramento del FACT-P (punteggio totale) del 22% rispetto al placebo ($p = 0,0028$). Il tempo mediano al peggioramento del FACT-P (punteggio totale) era di 12,7 mesi nel gruppo ZYTIGA e 8,3 mesi nel gruppo placebo.

Studio 301 (pazienti che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia)

Lo studio 301 ha arruolato pazienti che avevano ricevuto docetaxel in precedenza. Non era richiesto che i pazienti fossero in progressione durante docetaxel, poiché la tossicità a questa chemioterapia poteva aver portato alla sua interruzione. I pazienti proseguivano i trattamenti in studio fino alla progressione del PSA (aumento del 25% confermato rispetto ai livelli basali/più bassi del paziente), unitamente alla progressione radiologica definita dal protocollo e alla progressione sintomatica o clinica. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti con precedente trattamento con ketoconazolo per il carcinoma prostatico. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (overall survival).

L'età media di pazienti arruolati era di 69 anni (intervallo 39-95). Il numero dei pazienti trattati con ZYTIGA per gruppo razziale era 737 Caucasica (93,2%), 28 Nera (3,5%), 11 Asiatica (1,4%) e 14 altra (1,8%). L'11% dei pazienti arruolati ha avuto un punteggio del *performance score* secondo la scala ECOG di 2; il 70% ha presentato evidenze radiografiche di una progressione della patologia con o senza progressione del PSA; il 70% era stato sottoposto ad una precedente chemioterapia citotossica e il 30% a due. Nell'11% dei pazienti trattati con ZYTIGA, erano presenti metastasi epatiche.

In un'analisi pianificata, condotta dopo 552 decessi, erano morti il 42% (333 su 797) dei pazienti trattati con ZYTIGA, rispetto al 55% (219 su 398) dei pazienti trattati con placebo. È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza media globale dei pazienti trattati con ZYTIGA (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Sopravvivenza globale dei pazienti trattati con ZYTIGA o placebo in associazione a prednisone o prednisolone e analoghi dell'LHRH o con precedente orchiectomia

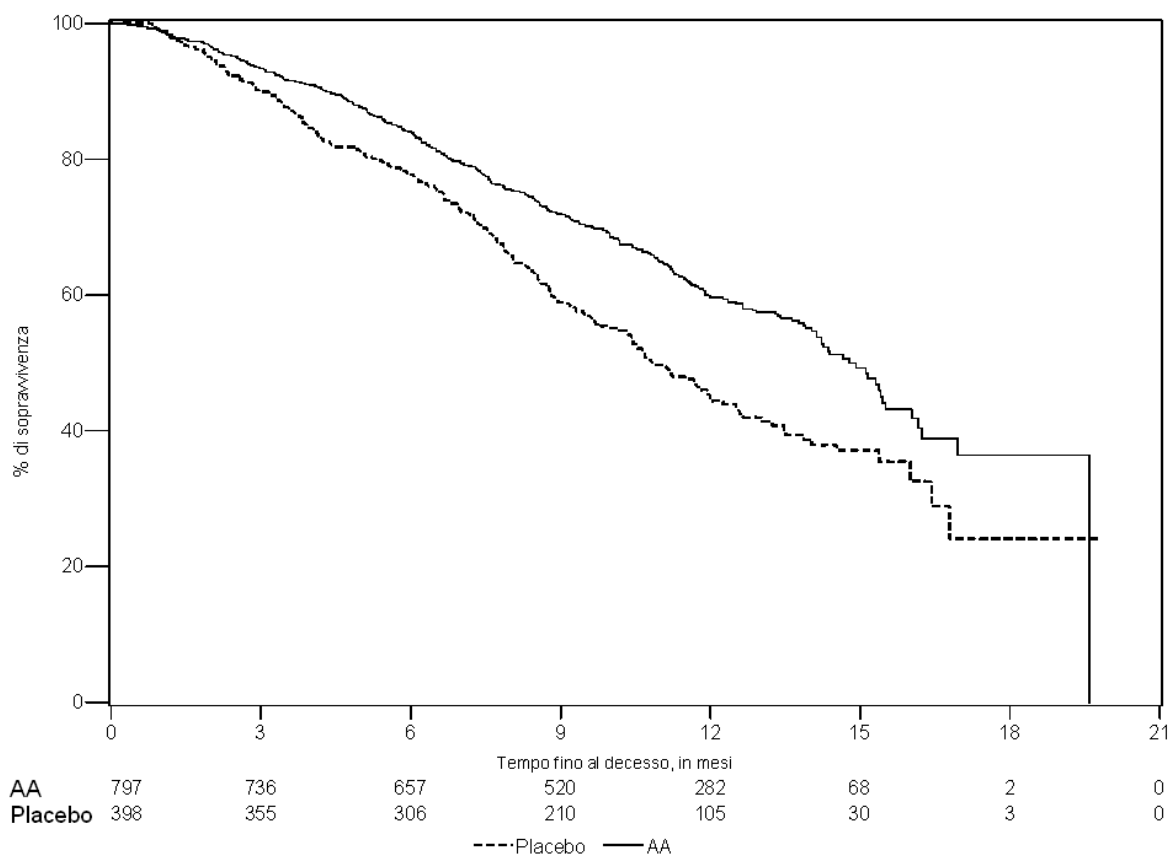
	ZYTIGA (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analisi primaria di sopravvivenza		
Decessi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valore-p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95% IC) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Analisi aggiornata di sopravvivenza		
Decessi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% IC)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95% IC) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0-1 contro 2), punteggio del dolore (assente contro presente), numero di precedenti regimi chemioterapici (1 contro 2), e tipo di progressione della malattia (solo PSA contro radiologica).

^b Rapporto di rischio (Hazard ratio) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione. Rapporto di rischio < 1 a favore ZYTIGA

In tutte le fasi di valutazione, dopo pochi mesi iniziali di trattamento, una percentuale più elevata di pazienti trattati con ZYTIGA è rimasta in vita, rispetto alla percentuale di pazienti che hanno ricevuto placebo (vedere Figura 6).

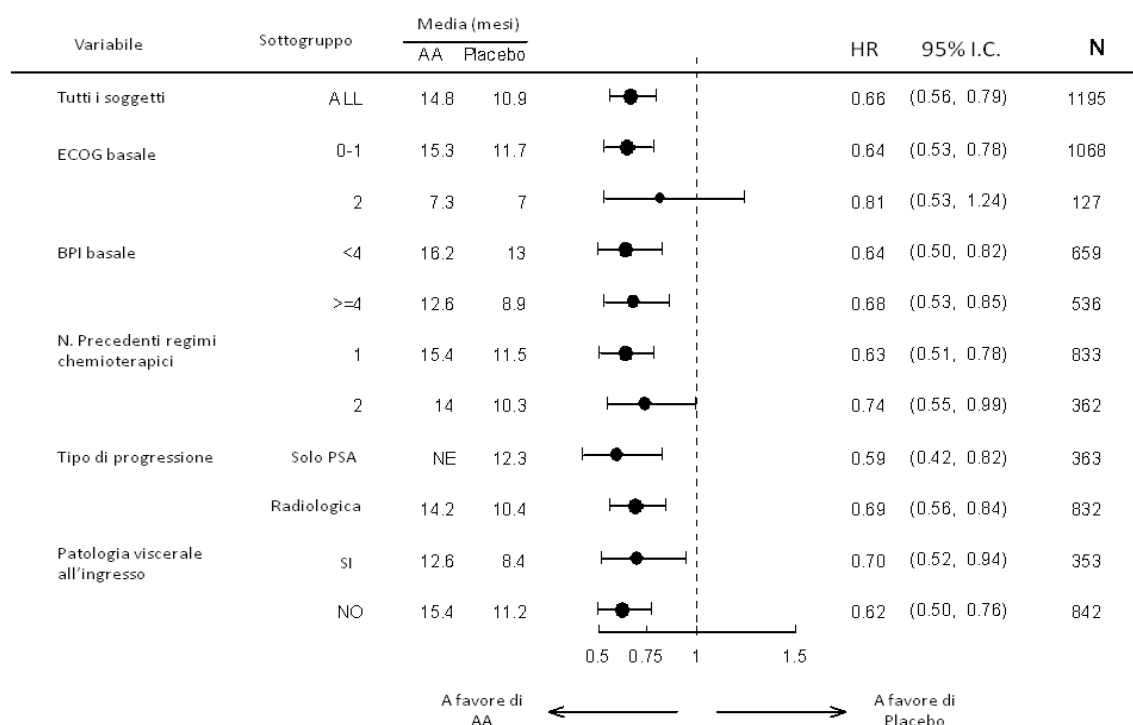
Figura 6: Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier, relative a pazienti trattati con ZYTIGA o placebo, in associazione a prednisone o prednisolone e analoghi dell'LHRH o con precedente orchiectomia



AA = ZYTIGA

Le analisi di sopravvivenza in sottogruppi hanno mostrato un notevole beneficio in termini di sopravvivenza per il trattamento con ZYTIGA (vedere Figura 7).

Figura 7: Sopravvivenza globale per sottogruppo: rapporto di rischio (Hazard ratio) e intervallo di confidenza 95%



AA = ZYTIGA; BPI = *Brief Pain Inventory* (breve questionario per la valutazione del dolore); IC = intervallo di confidenza; ECOG PS = *Performance Score* secondo la scala *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR = rapporto di rischio (Hazard ratio); NE = non valutabile

Oltre al miglioramento osservato nella sopravvivenza globale, tutti gli *endpoint* secondari dello studio erano a favore di ZYTIGA, oltre a essere statisticamente significativi dopo l'aggiustamento delle prove multiple, in base a quanto segue:

I pazienti trattati con ZYTIGA hanno evidenziato una percentuale di risposta del PSA totale significativamente superiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ dal basale), rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo, 38% vs 10%, $p < 0,0001$.

Il tempo medio per la progressione del PSA era di 10,2 mesi per i pazienti trattati con ZYTIGA e 6,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR = 0,580; IC al 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

La sopravvivenza media libera da progressione, constatata mediante esame radiologico, era di 5,6 mesi per i pazienti trattati con ZYTIGA e di 3,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR = 0,673; IC al 95%: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Dolore

La percentuale di pazienti che ha riportato un'attenuazione del dolore era significativamente maggiore da un punto di vista statistico nel gruppo trattato con ZYTIGA rispetto a quella del gruppo trattato con placebo (44% vs 27%, $p = 0,0002$). Il paziente *responder* per l'attenuazione del dolore è stato definito come un paziente che ha evidenziato una riduzione di almeno il 30% rispetto al basale nel punteggio relativo all'intensità del peggior dolore secondo il BPI SF, nel corso delle ultime 24 ore, senza alcun incremento nel punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservata in due valutazioni consecutive a quattro settimane di distanza. Solo i pazienti con un punteggio di ≥ 4 e almeno un punteggio relativo al dolore post-basale sono stati analizzati (N = 512) per individuare l'attenuazione del dolore.

Una percentuale minore di pazienti trattati con ZYTIGA ha avuto una progressione del dolore rispetto ai pazienti che hanno assunto placebo a 6 (22% vs 28%), 12 (30% vs 38%) e 18 mesi (35% vs 46%). La progressione del dolore è stata definita come un aumento rispetto al basale $\geq 30\%$ del punteggio relativo all'intensità del peggior dolore secondo il BPI SF nel corso delle precedenti 24 ore, senza una

riduzione del punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservato in due visite consecutive, o un aumento $\geq 30\%$ del punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservato in due visite consecutive. Il tempo intercorso fino alla progressione del dolore al 25 percentile, era di 7,4 mesi nel gruppo trattato con ZYTIGA, rispetto ai 4,7 mesi del gruppo trattato con placebo.

Eventi a carico del sistema scheletrico

Una percentuale inferiore di pazienti del gruppo trattato con ZYTIGA ha presentato eventi a carico del sistema scheletrico, rispetto ai pazienti del gruppo con placebo a 6 mesi (18% vs 28%), 12 mesi (30% vs 40%) e 18 mesi (35% vs 40%). Nel gruppo di trattamento con ZYTIGA, il tempo intercorso fino al primo evento a carico del sistema scheletrico al 25 percentile, era il doppio di quello del gruppo di controllo a 9,9 mesi rispetto a 4,9 mesi. Un evento a carico del sistema scheletrico era definito come frattura patologica, compressione del midollo spinale, radiazione palliativa alle ossa, o intervento chirurgico alle ossa.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ZYTIGA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma avanzato della prostata. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione di abiraterone acetato, è stato studiato il profilo farmacocinetico di abiraterone e abiraterone acetato in soggetti sani, in pazienti con carcinoma metastatico avanzato della prostata e in soggetti senza tumore con compromissione epatica o renale. Abiraterone acetato è rapidamente convertito *in vivo* in abiraterone, un inibitore della biosintesi degli ormoni androgeni (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di abiraterone acetato a digiuno, il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di abiraterone è di circa 2 ore.

La somministrazione di abiraterone acetato con il cibo, rispetto alla somministrazione a digiuno, genera un aumento dell'esposizione sistemica media ad abiraterone fino a 10 volte [AUC] e fino a 17 volte [C_{max}] superiore, in base ai grassi contenuti nel pasto. Data la normale variazione del contenuto e della composizione dei pasti, l'assunzione di ZYTIGA durante i pasti può comportare esposizioni altamente variabili. Pertanto, ZYTIGA non deve essere assunto con il cibo. Deve essere assunto almeno un'ora prima o almeno due ore dopo il pasto. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il legame di abiraterone, marcato con isotopo radioattivo ^{14}C , alle proteine plasmatiche umane è del 99,8%. Il volume apparente di distribuzione è di circa 5.630 l, valore indicativo di una distribuzione estensiva di abiraterone nei tessuti periferici.

Biotrasformazione

Dopo la somministrazione di abiraterone acetato, marcato con isotopo radioattivo ^{14}C in capsule, abiraterone acetato viene idrolizzato ad abiraterone, sottoposto poi a metabolismo, inclusi solfatazione, idrossilazione e ossidazione, principalmente a livello epatico. La maggior parte della radioattività presente nella circolazione (circa il 92%) è stata riscontrata sotto forma di metaboliti di abiraterone. Due metaboliti principali dei 15 rilevabili, abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato, rappresentano ciascuno circa il 43% della radioattività totale.

Eliminazione

L'emivita media di abiraterone nel plasma è di circa 15 ore, in base ai dati ricavati dai soggetti sani. In seguito alla somministrazione orale di una dose di abiraterone acetato da 1.000 mg marcato con isotopo radioattivo ^{14}C , l'88% circa della dose radioattiva è stata recuperata nelle feci e il 5% circa

nell'urina. I composti principali presenti nelle feci sono abiraterone acetato e abiraterone invariati (rispettivamente, il 55% e il 22% circa della dose somministrata).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di abiraterone acetato è stata esaminata in soggetti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve o moderato (rispettivamente, Classe A e B di Child-Pugh) e nei soggetti sani di controllo. L'esposizione sistemica ad abiraterone dopo una singola dose orale da 1.000 mg, è aumentata di circa l'11% e il 260% rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica pre-esistente lieve e moderata. L'emivita media di abiraterone è risultata prolungata a circa 18 ore in soggetti con compromissione epatica lieve e a circa 19 ore in quelli con compromissione epatica moderata.

In un altro studio clinico, la farmacocinetica di abiraterone è stata esaminata in soggetti con severa compromissione epatica pre-esistente (n = 8) (Classe C di Child-Pugh) e in 8 soggetti sani di controllo con normale funzione epatica. L'AUC ad abiraterone è risultata aumentata all'incirca del 600% e la frazione libera del farmaco dell'80% nei soggetti con severa compromissione epatica rispetto ai soggetti con normale funzione epatica.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve.

L'uso di abiraterone acetato deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve chiaramente superare il possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Abiraterone acetato non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Per i pazienti che sviluppano epatotossicità durante il trattamento, può rendersi necessaria una sospensione del trattamento e un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

La farmacocinetica di abiraterone acetato è stata confrontata in pazienti con nefropatia terminale, sottoposti a una programmazione stabile di emodialisi rispetto ai soggetti di controllo corrispondenti, con funzionalità renale normale. L'esposizione sistemica ad abiraterone dopo una singola dose orale da 1.000 mg, non è aumentata nei pazienti con nefropatia terminale sottoposti a dialisi. La somministrazione in pazienti con compromissione renale, compresa quella severa, non necessita di alcuna riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con carcinoma alla prostata e compromissione renale severa. Si raccomanda cautela in questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi di tossicità negli animali, è stata osservata una riduzione significativa dei livelli di testosterone circolanti. Di conseguenza, è stata riscontrata una riduzione del peso degli organi e variazioni morfologiche e/o istopatologiche degli organi riproduttivi e delle ghiandole surrenali, pituitaria e mammarie. Tutte le variazioni hanno mostrato una reversibilità completa o parziale. Le variazioni degli organi riproduttivi e di quelli sensibili agli ormoni androgeni, sono compatibili con la farmacologia di abiraterone. Tutte le variazioni ormonali farmaco-correlate si sono invertite o si sono risolte dopo un periodo di recupero di 4 settimane.

Negli studi di fertilità nei ratti sia maschi che femmine, abiraterone acetato ha ridotto la fertilità, effetto che è completamente reversibile in 4 – 16 settimane dopo l'interruzione di abiraterone acetato.

In uno studio di tossicità dello sviluppo sul ratto, abiraterone acetato ha influenzato la gravidanza includendo la riduzione del peso fetale e la sopravvivenza. Sono stati osservati gli effetti sui genitali esterni sebbene abiraterone acetato non fosse teratogeno.

In questi studi di fertilità e tossicità dello sviluppo eseguiti sul ratto, tutti gli effetti erano correlati alla attività farmacologica di abiraterone acetato.

A parte le variazioni riscontrate negli organi riproduttivi in tutti gli studi tossicologici condotti negli animali, i dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogenicità. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico (Tg.rasH2). In uno studio di cancerogenicità di 24 mesi nel ratto, abiraterone acetato ha aumentato l'incidenza di neoplasie delle cellule interstiziali nei testicoli. Si ritiene che questo risultato sia correlato all'azione farmacologica di abiraterone ed è ratto-specifica. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno nei ratti femmina.

Il principio attivo abiraterone comporta un rischio per l'ambiente acquatico, specialmente per i pesci.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (silicizzata)
Sodio croscarmellosso
Ipromellosa 2910 (15 mPa.S)
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Sodio laurilsolfato

Rivestimento

Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Macrogol 3350
Alcool polivinilico
Talco
Diossido di titanio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVdC/PE/PVC/alluminio contenente 14 compresse rivestite con film in un astuccio di cartone. Ogni confezione contiene 4 astucci (56 compresse rivestite con film).
Blister in PVdC/PE/PVC/alluminio contenente 12 compresse rivestite con film in un astuccio di cartone. Ogni confezione contiene 5 astucci (60 compresse rivestite con film).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale può comportare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/714/002 – 56 compresse rivestite con film (confezione da 4 astucci da 14 compresse)
EU/1/11/714/003 - 60 compresse rivestite con film (confezione da 5 astucci da 12 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 Settembre 2011
Data di ultimo rinnovo: 26 Maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono riportati nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e gli eventuali aggiornamenti pubblicati sul sito web dei medicinali europeo.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE 250 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYTIGA 250 mg compresse
abiraterone acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 250 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e sodio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Assumere ZYTIGA almeno due ore dopo aver mangiato e non mangiare nulla almeno per un'ora dopo l'assunzione di ZYTIGA. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o in età fertile, non devono manipolare ZYTIGA senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il contenuto non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/714/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ZYTIGA 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA FLACONE 250 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYTIGA 250 mg compresse
abiraterone acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 250 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e sodio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Assumere ZYTIGA almeno due ore dopo aver mangiato e non mangiare nulla almeno per un'ora dopo l'assunzione di ZYTIGA.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le donne in gravidanza o in età fertile, non devono manipolare ZYTIGA senza guanti.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il contenuto non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/714/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE 500 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYTIGA 500 mg compresse rivestite con film
abiraterone acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e sodio.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Assumere ZYTIGA almeno due ore dopo aver mangiato e non mangiare nulla almeno per un'ora dopo l'assunzione di ZYTIGA. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il contenuto non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/714/002 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/11/714/003 (60 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ZYTIGA 500 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO 500 mg (30 giorni)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYTIGA 500 mg compresse rivestite con film
abiraterone acetato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Inserire i giorni della settimana

Data di inizio:

Giorno

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Assumere ZYTIGA almeno due ore dopo aver mangiato e non mangiare nulla almeno per un'ora dopo l'assunzione di ZYTIGA.

Deglutire le compresse intere con acqua.

Non rompere le compresse.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il contenuto non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/714/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

ZYTIGA 500 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ASTUCCIO 500 mg (28 giorni)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZYTIGA 500 mg compresse rivestite con film
abiraterone acetato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di abiraterone acetato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Assumere ZYTIGA almeno due ore dopo aver mangiato e non mangiare nulla almeno per un'ora dopo l'assunzione di ZYTIGA.

Deglutire le compresse intere con acqua.

Non rompere le compresse.

Lunedì

Martedì

Mercoledì

Giovedì

Venerdì

Sabato

Domenica

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il contenuto non utilizzato deve essere opportunamente smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/714/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZYTIGA 500 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER 500 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYTIGA 500 mg compresse rivestite con film
abiraterone acetato

**2. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ZYTIGA 250 mg compresse abiraterone acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ZYTIGA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ZYTIGA
3. Come prendere ZYTIGA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZYTIGA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è ZYTIGA e a cosa serve

ZYTIGA contiene un medicinale chiamato abiraterone acetato. È impiegato per il trattamento del cancro alla prostata in uomini adulti che si è diffuso in altre parti del corpo. ZYTIGA arresta la produzione di testosterone da parte dell'organismo; ciò può rallentare la crescita del cancro alla prostata.

Quando ZYTIGA è prescritto nella fase iniziale della malattia, che risponde ancora alla terapia ormonale, viene impiegato con un trattamento che abbassa i livelli di testosterone (terapia di deprivazione androgenica).

Quando prende questo medicinale, il medico le prescriverà anche un altro medicinale chiamato prednisone o prednisolone. Questo medicinale serve per ridurre la possibilità di avere una pressione del sangue elevata, troppa acqua nell'organismo (ritenzione di liquidi), o ridotti livelli nel sangue di una sostanza chimica nota con il nome di potassio.

2. Cosa deve sapere prima di prendere ZYTIGA

Non prenda ZYTIGA

- se è allergico ad abiraterone acetato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- se è una donna, specialmente in stato di gravidanza. L'uso di ZYTIGA è indicato solo negli uomini.
- se ha gravi danni al fegato.
- in associazione a Ra-223 (utilizzato per il trattamento del cancro alla prostata).

Non prenda questo medicinale se rientra in una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale:

- se ha problemi al fegato

- se le è stato detto che ha la pressione del sangue elevata o insufficienza cardiaca o basso livello di potassio nel sangue (un basso livello di potassio può aumentare il rischio di problemi del ritmo del cuore)
- se ha avuto altri problemi al cuore o ai vasi sanguigni
- se ha un battito del cuore irregolare o rapido
- se ha il respiro corto
- se è aumentato di peso rapidamente
- se ha gonfiore ai piedi, alle caviglie o alle gambe
- se ha assunto in passato un medicinale chiamato ketoconazolo per il cancro alla prostata
- circa la necessità di assumere questo farmaco con prednisone o prednisolone
- circa i possibili effetti sulle ossa
- se ha alti livelli di zucchero nel sangue.

Informi il medico se le è stato detto che ha qualsiasi disturbo al cuore o ai vasi sanguigni, incluso problemi al ritmo del cuore (aritmia) o se è in trattamento con medicinali per questi disturbi.

Informi il medico se ha ingiallimento della pelle o degli occhi, colorazione scura delle urine o nausea o vomito gravi, in quanto questi potrebbero essere segni o sintomi di problemi al fegato. Raramente può verificarsi un problema di funzionalità epatica (chiamata insufficienza epatica acuta), che può portare a morte.

Possono verificarsi diminuzione dei globuli rossi, diminuzione del desiderio sessuale (libido), debolezza muscolare e/o dolore muscolare.

ZYTIGA non deve essere somministrato in associazione a Ra-223 a causa di un possibile aumento del rischio di fratture o di morte.

Se pensa di assumere Ra-223 dopo il trattamento con ZYTIGA e prednisone/prednisolone, deve aspettare 5 giorni prima di iniziare il trattamento con Ra-223.

Se ha dubbi sul fatto che uno qualsiasi dei punti sopra elencati la possa riguardare, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

Monitoraggio del sangue

ZYTIGA può interessare il fegato e potrebbe non presentare sintomi. Quando prende questo medicinale, il medico la sottoporrà periodicamente ad esami del sangue per constatare eventuali effetti di ZYTIGA sul fegato.

Bambini e adolescenti

Il farmaco non è indicato nei bambini e negli adolescenti. Se ZYTIGA viene accidentalmente ingerito da un bambino o da un adolescente, andare in ospedale immediatamente e portare con sé il foglio illustrativo per mostrarlo al medico del pronto soccorso.

Altri medicinali e ZYTIGA

Chieda al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo è importante perché ZYTIGA può aumentare gli effetti di alcuni medicinali tra cui medicinali per il cuore, tranquillanti, medicinali a base di erbe (ad esempio l'erba di San Giovanni) e altri. Il medico può decidere di cambiare la dose di questi medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono aumentare o diminuire gli effetti di ZYTIGA. Questo può portare ad effetti indesiderati o ZYTIGA potrebbe non agire bene come dovrebbe.

Il trattamento di deprivazione androgenica può aumentare il rischio di problemi al ritmo cardiaco. Informi il medico se sta assumendo medicinali:

- usati per trattare problemi del ritmo cardiaco (ad esempio chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo);

- noti per aumentare il rischio di problemi del ritmo cardiaco [ad esempio metadone (usato per alleviare il dolore e per il trattamento della tossicodipendenza), moxifloxacina (un antibiotico), antipsicotici (usati per gravi malattie mentali)].

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati sopra.

ZYTIGA con il cibo

- Questo medicinale non deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo “Assunzione di questo medicinale”).
- Prendere ZYTIGA con il cibo può causare effetti indesiderati.

Gravidanza e allattamento

L'uso di ZYTIGA non è indicato nelle donne.

- **Questo medicinale può causare danni al feto se assunto da donne in gravidanza.**
- **Le donne in gravidanza o quelle che possono essere in gravidanza devono indossare guanti se hanno la necessità di toccare o di maneggiare ZYTIGA.**
- **Se ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, deve utilizzare un preservativo e un'altra misura contraccettiva efficace.**
- **Se ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, utilizzi un preservativo per proteggere il feto.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare e di utilizzare strumenti o macchinari.

ZYTIGA contiene lattosio e sodio

- ZYTIGA contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza verso alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene approssimativamente 27 mg di sodio nella dose giornaliera di quattro compresse. Ciò è da tenere in considerazione nei pazienti che stanno seguendo una dieta a ridotto contenuto di sodio.

3. Come prendere ZYTIGA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La dose raccomandata è di 1.000 mg (quattro compresse) una volta al giorno.

Assunzione di questo medicinale

- Prenda questo medicinale per bocca.
- **Non prenda ZYTIGA con il cibo.**
- **Assuma ZYTIGA almeno due ore dopo il pasto e non mangi nulla almeno per un'ora dopo aver preso ZYTIGA (vedere paragrafo 2 “ZYTIGA con il cibo”).**
- Ingerisca le compresse intere, con un po' d'acqua.
- Non spezzi le compresse.
- ZYTIGA è preso con un medicinale chiamato prednisone o prednisolone. Prenda prednisone o prednisolone seguendo esattamente le istruzioni del medico.
- Deve prendere prednisone o prednisolone ogni giorno mentre assume ZYTIGA.
- È possibile che occorra modificare la quantità di prednisone o di prednisolone, in casi di emergenza. Il medico la informerà se ha bisogno di modificare la quantità di prednisone o di prednisolone che assume. Non smetta di prendere prednisone o prednisolone, a meno che non sia il medico a dirglielo.

Il medico può anche prescrivere altri medicinali, mentre assume ZYTIGA e prednisone o prednisolone.

Se prende più ZYTIGA di quanto deve

Se prende più ZYTIGA di quanto deve, si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente.

Se dimentica di prendere ZYTIGA

- Se dimentica di prendere ZYTIGA o prednisone o prednisolone, prenda la dose usuale il giorno successivo.
- Se dimentica di prendere ZYTIGA o prednisone o prednisolone per più di un giorno, parli con il medico senza aspettare troppo.

Se interrompe il trattamento con ZYTIGA

Non smetta di prendere ZYTIGA o prednisone o prednisolone, a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito, smetta di prendere ZYTIGA e contatti immediatamente un medico:

- debolezza muscolare, spasmi muscolari o sensazione di battito del cuore martellante (palpitazioni). Possono essere segni di un basso livello di potassio nel sangue.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Molto comune (può interessare più di 1 paziente su 10)

Liquidi nelle gambe o nei piedi, bassi livelli di potassio nel sangue, aumento dei valori nei test di funzionalità epatica, pressione del sangue elevata, infezione delle vie urinarie, diarrea.

Comune (può interessare fino a 1 paziente su 10)

Livelli elevati di grassi nel sangue, dolore toracico, ritmo cardiaco irregolare (fibrillazione atriale), insufficienza cardiaca, ritmo cardiaco accelerato, grave infezione chiamata sepsi, fratture ossee, indigestione, sangue nelle urine, eruzione cutanea.

Non comune (può interessare fino a 1 paziente su 100)

Problemi alle ghiandole surrenali (legati ai problemi di sale e acqua), ritmo cardiaco anomalo (aritmia), debolezza muscolare e/o dolore muscolare.

Raro (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

Irritazione polmonare (chiamata anche alveolite allergica).

Problemi di funzionalità epatica (anche chiamata insufficienza epatica acuta).

Non noto (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Attacco cardiaco, cambiamenti nell'ECG – elettrocardiogramma (prolungamento dell'intervallo QT).

Si può verificare perdita di tessuto osseo in uomini trattati per il cancro alla prostata. ZYTIGA in associazione con prednisone o prednisolone può aumentare la perdita di tessuto osseo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ZYTIGA

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della confezione in cartone e del flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di questo mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ZYTIGA

- Il principio attivo è abiraterone acetato. Ogni compressa contiene 250 mg di abiraterone acetato.
- Gli altri eccipienti sono cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosso, lattosio monoidrato; magnesio stearato, povidone (K29/K32), silice colloidale anidra e sodio laurilsolfato (vedere paragrafo 2 "ZYTIGA contiene lattosio e sodio").

Descrizione dell'aspetto di ZYTIGA e contenuto della confezione

- Le compresse di ZYTIGA hanno una forma ovale (15,9 mm di lunghezza x 9,5 mm di larghezza), sono di colore da bianco a biancastro, con impresso "AA250" su un lato.
- Le compresse sono fornite in un flacone di plastica con una chiusura a prova di bambino. Ciascun flacone contiene 120 compresse. Ogni scatola contiene un flacone.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker

Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

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

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. 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 2143 68 600

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

ZYTIGA 500 mg compresse rivestite con film abiraterone acetato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ZYTIGA e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ZYTIGA
3. Come prendere ZYTIGA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZYTIGA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è ZYTIGA e a cosa serve

ZYTIGA contiene un medicinale chiamato abiraterone acetato. È impiegato per il trattamento del cancro alla prostata in uomini adulti che si è diffuso in altre parti del corpo. ZYTIGA arresta la produzione di testosterone da parte dell'organismo; ciò può rallentare la crescita del cancro alla prostata.

Quando ZYTIGA è prescritto nella fase iniziale della malattia, che risponde ancora alla terapia ormonale, viene impiegato con un trattamento che abbassa i livelli di testosterone (terapia di deprivazione androgenica).

Quando prende questo medicinale, il medico le prescriverà anche un altro medicinale chiamato prednisone o prednisolone. Questo medicinale serve per ridurre la possibilità di avere una pressione del sangue elevata, troppa acqua nell'organismo (ritenzione di liquidi), o ridotti livelli nel sangue di una sostanza chimica nota con il nome di potassio.

2. Cosa deve sapere prima di prendere ZYTIGA

Non prenda ZYTIGA

- se è allergico ad abiraterone acetato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- se è una donna, specialmente in stato di gravidanza. L'uso di ZYTIGA è indicato solo negli uomini.
- se ha gravi danni al fegato.
- in associazione a Ra-223 (utilizzato per il trattamento del cancro alla prostata).

Non prenda questo medicinale se rientra in una di queste condizioni. Se ha dubbi si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale:

- se ha problemi al fegato

- se le è stato detto che ha la pressione del sangue elevata o insufficienza cardiaca o basso livello di potassio nel sangue (un basso livello di potassio può aumentare il rischio di problemi del ritmo del cuore)
- se ha avuto altri problemi al cuore o ai vasi sanguigni
- se ha un battito del cuore irregolare o rapido
- se ha il respiro corto
- se è aumentato di peso rapidamente
- se ha gonfiore ai piedi, alle caviglie o alle gambe
- se ha assunto in passato un medicinale chiamato ketoconazolo per il cancro alla prostata
- circa la necessità di assumere questo farmaco con prednisona o prednisolone
- circa i possibili effetti sulle ossa
- se ha alti livelli di zucchero nel sangue.

Informi il medico se le è stato detto che ha qualsiasi disturbo al cuore o ai vasi sanguigni, incluso problemi al ritmo del cuore (aritmia) o se è in trattamento con medicinali per questi disturbi.

Informi il medico se ha ingiallimento della pelle o degli occhi, colorazione scura delle urine o nausea o vomito gravi, in quanto questi potrebbero essere segni o sintomi di problemi al fegato. Raramente può verificarsi un problema di funzionalità epatica (chiamata insufficienza epatica acuta), che può portare a morte.

Possono verificarsi diminuzione dei globuli rossi, diminuzione del desiderio sessuale (libido), debolezza muscolare e/o dolore muscolare.

ZYTIGA non deve essere somministrato in associazione a Ra-223 a causa di un possibile aumento del rischio di fratture o di morte.

Se pensa di assumere Ra-223 dopo il trattamento con ZYTIGA e prednisona/prednisolone, deve aspettare 5 giorni prima di iniziare il trattamento con Ra-223.

Se ha dubbi sul fatto che uno qualsiasi dei punti sopra elencati la possa riguardare, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

Monitoraggio del sangue

ZYTIGA può interessare il fegato e potrebbe non presentare sintomi. Quando prende questo medicinale, il medico la sottoporrà periodicamente ad esami del sangue per constatare eventuali effetti di ZYTIGA sul fegato.

Bambini e adolescenti

Il farmaco non è indicato nei bambini e negli adolescenti. Se ZYTIGA viene accidentalmente ingerito da un bambino o da un adolescente, andare in ospedale immediatamente e portare con sé il foglio illustrativo per mostrarlo al medico del pronto soccorso.

Altri medicinali e ZYTIGA

Chieda al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo è importante perché ZYTIGA può aumentare gli effetti di alcuni medicinali tra cui medicinali per il cuore, tranquillanti, medicinali a base di erbe (ad esempio l'erba di San Giovanni) e altri. Il medico può decidere di cambiare la dose di questi medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono aumentare o diminuire gli effetti di ZYTIGA. Questo può portare ad effetti indesiderati o ZYTIGA potrebbe non agire bene come dovrebbe.

Il trattamento di deprivazione androgenica può aumentare il rischio di problemi al ritmo cardiaco. Informi il medico se sta assumendo medicinali:

- usati per trattare problemi del ritmo cardiaco (ad esempio chinidina, procainamide, amiodarone e sotalolo);

- noti per aumentare il rischio di problemi del ritmo cardiaco [ad esempio metadone (usato per alleviare il dolore e per il trattamento della tossicodipendenza), moxifloxacina (un antibiotico), antipsicotici (usati per gravi malattie mentali)].

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati sopra.

ZYTIGA con il cibo

- Questo medicinale non deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo “Assunzione di questo medicinale”).
- Prendere ZYTIGA con il cibo può causare effetti indesiderati.

Gravidanza e allattamento

L'uso di ZYTIGA non è indicato nelle donne.

- **Questo medicinale può causare danni al feto se assunto da donne in gravidanza.**
- **Se ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, deve utilizzare un preservativo e un'altra misura contraccettiva efficace.**
- **Se ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, utilizzi un preservativo per proteggere il feto.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare e di utilizzare strumenti o macchinari.

ZYTIGA contiene lattosio e sodio

- ZYTIGA contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza verso alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene approssimativamente 27 mg di sodio nella dose giornaliera di due compresse. Ciò è da tenere in considerazione nei pazienti che stanno seguendo una dieta a ridotto contenuto di sodio.

3. Come prendere ZYTIGA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La dose raccomandata è di 1.000 mg (due compresse) una volta al giorno.

Assunzione di questo medicinale

- Prenda questo medicinale per bocca.
- **Non prenda ZYTIGA con il cibo.**
- **Assuma ZYTIGA almeno due ore dopo il pasto e non mangi nulla almeno per un'ora dopo aver preso ZYTIGA** (vedere paragrafo 2 “ZYTIGA con il cibo”).
- Ingerisca le compresse intere, con un po' d'acqua.
- Non spezzi le compresse.
- ZYTIGA è preso con un medicinale chiamato prednisone o prednisolone. Prenda prednisone o prednisolone seguendo esattamente le istruzioni del medico.
- Deve prendere prednisone o prednisolone ogni giorno mentre assume ZYTIGA.
- È possibile che occorra modificare la quantità di prednisone o di prednisolone, in casi di emergenza. Il medico la informerà se ha bisogno di modificare la quantità di prednisone o di prednisolone che assume. Non smetta di prendere prednisone o prednisolone, a meno che non sia il medico a dirglielo.

Il medico può anche prescrivere altri medicinali, mentre assume ZYTIGA e prednisone o prednisolone.

Se prende più ZYTIGA di quanto deve

Se prende più ZYTIGA di quanto deve, si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente.

Se dimentica di prendere ZYTIGA

- Se dimentica di prendere ZYTIGA o prednisone o prednisolone, prenda la dose usuale il giorno successivo.
- Se dimentica di prendere ZYTIGA o prednisone o prednisolone per più di un giorno, parli con il medico senza aspettare troppo.

Se interrompe il trattamento con ZYTIGA

Non smetta di prendere ZYTIGA o prednisone o prednisolone, a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito, smetta di prendere ZYTIGA e contatti immediatamente un medico:

- debolezza muscolare, spasmi muscolari o sensazione di battito del cuore martellante (palpitazioni). Possono essere segni di un basso livello di potassio nel sangue.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Molto comune (può interessare più di 1 paziente su 10)

Liquidi nelle gambe o nei piedi, bassi livelli di potassio nel sangue, aumento dei valori nei test di funzionalità epatica, pressione del sangue elevata, infezione delle vie urinarie, diarrea.

Comune (può interessare fino a 1 paziente su 10)

Livelli elevati di grassi nel sangue, dolore toracico, ritmo cardiaco irregolare (fibrillazione atriale), insufficienza cardiaca, ritmo cardiaco accelerato, grave infezione chiamata sepsi, fratture ossee, indigestione, sangue nelle urine, eruzione cutanea.

Non comune (può interessare fino a 1 paziente su 100)

Problemi alle ghiandole surrenali (legati ai problemi di sale e acqua), ritmo cardiaco anomalo (aritmia), debolezza muscolare e/o dolore muscolare.

Raro (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

Irritazione polmonare (chiamata anche alveolite allergica).

Problemi di funzionalità epatica (anche chiamata insufficienza epatica acuta).

Non noto (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Attacco cardiaco, cambiamenti nell'ECG – elettrocardiogramma (prolungamento dell'intervallo QT).

Si può verificare perdita di tessuto osseo in uomini trattati per il cancro alla prostata. ZYTIGA in associazione con prednisone o prednisolone può aumentare la perdita di tessuto osseo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ZYTIGA

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione, sull'astuccio di cartone e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di questo mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ZYTIGA

- Il principio attivo è abiraterone acetato. Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di abiraterone acetato.
- Gli altri eccipienti sono cellulosa microcristallina (silicizzata); sodio croscarmellosio; ipromellosa 2910 (15 mPa.S); lattosio monoidrato; magnesio stearato; silice colloidale anidra e sodio laurilsolfato (vedere paragrafo 2 "ZYTIGA contiene lattosio e sodio"). Il rivestimento contiene ossido di ferro nero (E172); ossido di ferro rosso (E172); macrogol 3350; alcool polivinilico; talco e diossido di titanio.

Descrizione dell'aspetto di ZYTIGA e contenuto della confezione

- Le compresse di ZYTIGA sono rivestite con film, hanno una forma ovale (20 mm di lunghezza x 10 mm di larghezza), sono di colore viola, con impresso "AA" su un lato e "500" sull'altro lato.

Ogni confezione da 28 giorni contiene 56 compresse rivestite con film in 4 astucci di cartone, ognuno dei quali contiene 14 compresse rivestite con film.

Ogni confezione da 30 giorni contiene 60 compresse rivestite con film in 5 astucci di cartone, ognuno dei quali contiene 12 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park - Edifício 92740-262 Porto Salvo
Portugal
Tel: +351 2143 68 600

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(dei) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per abiraterone, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Sulla base di una revisione cumulativa dei dati in relazione alla latenza dei casi di rabdomiolisi/miopatia, quasi la metà di tali casi si sono verificati tra 1 e 6 mesi dopo l'inizio della terapia con abiraterone acetato (AA). Sulla base di tale tendenza osservata, le informazioni sul medicinale (RCP paragrafo 4.4) devono essere aggiornate per riflettere che rabdomiolisi/miopatia possono verificarsi tra 1 e 6 mesi dopo l'inizio della terapia con AA.

Inoltre, i paragrafi 4.3 e 4.4 del RCP devono essere modificati per riflettere la controindicazione dell'uso di Xofigo (Radio-223) in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone e l'aumentato rischio di fratture e mortalità in pazienti trattati con Radio-223 in associazione ad abiraterone.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/ delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su abiraterone il CHMP ritiene che il rapporto beneficio-rischio del(dei) medicinale(i) contenente(i) abiraterone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.