

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZYTIGA 250 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 250 mg abiraterono acetato (*abirateroni acetat*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 189 mg laktozės ir 6,8 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Baltos ar balkšvos spalvos ovalios 15,9 mm ilgio x 9,5 mm pločio tabletės su AA250 įspaudu vienoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

ZYTIGA kartu su prednizonu arba prednizolonu yra skiriama:

- naujai diagnozuoto didelės rizikos metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio (mHJPV) gydymui suaugusiems vyrams, vartojant kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT) (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (mKAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems nėra simptomų arba pasireiškia nedideli simptomai po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos ir dar nėra klinikinių indikacijų skirti chemoterapiją (žr. 5.1 skyrių);
- suaugusių vyrų, kurių liga progresavo taikant chemoterapiją su docetakseliu arba po jos, mKAPV gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą turi skirti atitinkamas sveikatos priežiūros specialistas.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 1 000 mg (keturios 250 mg tabletės), vartojama vieną kartą per parą, kuri privalo nebūti vartojama su maistu (žr. „Vartojimo metodas“ toliau). Tablečių vartojimas su maistu padidina abiraterono sisteminę ekspoziciją (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

#### *Prednizono ar prednizolono dozavimas*

Esant mHJPV ZYTIGA vartojamas kartu su 5 mg prednizono ar prednizolono per parą.

Esant mKAPV ZYTIGA vartojamas su 10 mg prednizono ar prednizolono per parą.

Pacientams, kuriems nėra atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją į liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojantį hormoną (LHAH) panašiu vaistiniu preparatu.

#### *Rekomenduojamas stebėjimas*

Serumo transaminazių aktyvumas turi būti nustatytas prieš pradedant gydymą, pirmuosius tris gydymo mėnesius kas dvi savaites, o vėliau – kas mėnesį. Kas mėnesį turi būti tikrinamas kraujospūdis, kalio koncentracija serume ir skysčių susilaikymas. Vis dėlto pacientus, kuriems yra reikšminga stazinio

širdies nepakankamumo rizika, per pirmuosius tris gydymo mėnesius reikia stebėti kas 2 savaites, o vėliau – kas mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo hipokalemija arba hipokalemija išsivysto gydant ZYTIGA, apsvastykite kalio koncentracijos palaikymą ties  $\geq 4,0$  mmol/l riba.

Pacientams, kuriems pasireiškia  $\geq 3$  sunkumo laipsnio toksiškumas, įskaitant hipertenziją, hipokalemiją, edemą ir kitą nemineralkortikoidinį toksiškumą, gydymą reikia sustabdyti ir skirti tinkamas gydomasias priemones. Gydymo ZYTIGA negalima atnaujinti tol, kol toksinio poveikio simptomai nesumažėja iki 1 sunkumo laipsnio arba pradinio lygmens.

Praleidus ZYTIGA, prednizono ar prednizolono paros dozę, gydymą reikia tęsti kitą dieną įprastine paros doze.

#### *Toksinis poveikis kepenims*

Pacientams, kuriems gydymo metu išsivysto toksinis poveikis kepenims (alaninaminotransferazės [ALT] aktyvumas arba aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas padidėja daugiau kaip 5 kartus virš viršutinės normos ribos [VNR]), gydymas turi būti nedelsiant sustabdomas (žr. 4.4 skyrių).

Paciento kepenų funkcijos tyrimų rezultatams grįžus į pradinį lygį, pakartotinis gydymas gali būti taikomas skiriant sumažintą dozę – po 500 mg (dvi tabletės) vieną kartą per parą. Pakartotiniai gydymai pacientams serumo transaminazių aktyvumas pirmuosius tris mėnesius turi būti tikrinamas mažiausiai kas dvi savaites, vėliau – kas mėnesį. Jei toksinis poveikis kepenims pasikartoja skiriant sumažintą 500 mg per parą dozę, gydymas turi būti nutrauktas.

Jeigu taikant gydymą pacientams bet kuriuo metu išsivysto sunkus toksinis poveikis kepenims (ALT arba AST aktyvumas 20 kartų didesnis už VNR), gydymas turi būti nutrauktas ir pacientai neturi būti pakartotinai gydomi.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams su jau prieš gydymą esančiu nesunkiu kepenų pakenkimu (*Child-Pugh* klasė A) dozės koreguoti nereikia.

Įrodyta, kad vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (*Child-Pugh* klasė B) sisteminę abiraterono ekspoziciją po vienkartinį geriamųjų 1 000 mg abiraterono acetato dozių padidina apytiksliai keturis kartus (žr. 5.2 skyrių). Klinikinio saugumo ir veiksmingumo duomenų apie kartotinių abiraterono acetato dozių vartojimą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų pakenkimu (*Child-Pugh* klasė B arba C), nėra. Dozės nustatyti neįmanoma. ZYTIGA vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda turi aiškiai persverti galimą riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). ZYTIGA neturi vartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, sergantiems inkstų pakenkimu, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto, klinikinės patirties su prostatos vėžiu ir sunkiu inkstų pakenkimu sergančiais pacientais nėra. Gydant šiuos pacientus patartinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

ZYTIGA nėra skirtas vaikų populiacijai.

#### Vartojimo metodas

ZYTIGA skirtas vartoti per burną.

Tabletės turi būti vartojamas praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio, o išgėrus tablečių, negalima valgyti mažiausiai vieną valandą. Jos turi būti nuryjamos nekramčius, užgeriant vandeniu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėščios arba galinčios būti nėščiomis moterys (žr. 4.6 skyrių).
- Sunkus kepenų pakenkimas [C klasės pagal *Child-Pugh* (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius)].

- ZYTIGA su prednizonu ar prednizolonu negalima vartoti derinyje Ra-223.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Hipertenzija, hipokalemija, skysčių susilaikymas organizme ir širdies nepakankamumas dėl mineralkortikoidų pertekliaus

ZYTIGA gali sukelti hipertenziją, hipokalemiją ir skysčių susilaikymą organizme (žr. 4.8 skyrių) kaip pasekmė CYP17 slopinimo sukulto padidėjusio mineralkortikoidų kiekio (žr. 5.1 skyrių). Kartu vartojant kortikosteroidų, yra slopinamas adrenokortikotropinio hormono (AKTH) išsiskyrimas, todėl sumažėja šių nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas. Reikalingas atsargumas gydant pacientus, kurių gretutinės ligos gali pablogėti dėl kraujospūdžio padidėjimo, hipokalemijos (pvz., tuos, kurie vartoja širdį veikiančių gliukozidų), ar skysčių susilaikymo organizme (pvz., sergančius širdies nepakankamumu, sunkios ar nestabilios krūtinės anginos, neseniai įvykusio miokardo infarkto ar skilvelių aritmijos, bei sunkiu inkstų pakenkimu sergančius pacientus).

ZYTIGA reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi širdies ir kraujagyslių liga. III fazės tyrimuose su ZYTIGA nebuvo įtraukti pacientai, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, kliniškai reikšminga širdies liga, pasireiškusia miokardo infarktu, arba arterijų trombozės atvejais per paskutiniuosius 6 mėnesius, sunkia arba nestabilia krūtinės angina, III ar IV klasės pagal Niujorko širdies asociaciją (NYHA) širdies nepakankamumu (tyrimas 301) ar nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimai 3011 ir 302) arba < 50 % širdies išstūmimo frakcija. Iš tyrimų 3011 ir 302 buvo pašalinti pacientai, kuriems pasireiškė prieširdžių virpėjimas arba kitokia širdies aritmija, dėl kurios reikėjo gydyti vaistinėmis preparatais. Saugumas pacientams, kuriems kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) yra < 50 % ar yra III arba IV klasės (pagal NYHA) širdies nepakankamumas (tyrime 301) arba nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumas (tyrimuose 3011 ir 302), nebuvo nustatytas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Prieš gydant pacientus, kuriems yra reikšminga stazinio širdies nepakankamumo rizika (pvz., anksčiau buvęs širdies nepakankamumas, nekontroliuojama hipertenzija arba širdies sutrikimai, tokie kaip išeminė širdies liga), apsvarstykite širdies funkcijos įvertinimą (pvz., elektrokardiogramą). Prieš pradėdant gydymą ZYTIGA, reikia gydyti širdies nepakankamumą ir optimizuoti širdies funkciją. Hipertenzija, hipokalemija ir skysčių susilaikymas turi būti koreguoti ir kontroliuojami. Gydymo metu tikrinti kraujospūdį, kalio koncentraciją serume, skysčių kaupimąsi (kūno masės prieaugį, periferinę edemą), ir stebėti, ar neatsiranda kitų stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų per pirmuosius 3 mėnesius reikia kas dvi savaites, vėliau – kas mėnesį, o esamus nukrypimus koreguoti. Pacientams, kuriems pasireiškė su ZYTIGA vartojimu susijusi hipokalemija, buvo stebėtas QT intervalo pailgėjimas. Esant kliniškai reikšmingam širdies funkcijos sumažėjimui reikia pagal klinikines indikacijas įvertinti širdies funkciją, pradėti reikiamą gydymą ir apsvarstyti būtinybę nutraukti šį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

##### Toksinis poveikis kepenims ir kepenų pakenkimas

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu pasitaikė ženklus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejai, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą vaistiniu preparatu ar pakeisti jo dozę (žr. 4.8 skyrių). Serumo transaminazių aktyvumą serume reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą, pirmuosius tris mėnesius kas dvi savaites, o vėliau – kas mėnesį. Jei pasireiškia apie toksinį poveikį kepenims verčiantys galvoti klinikiniai simptomai ar požymiai, nedelsiant reikia nustatyti transaminazių aktyvumą serume. Jei bet kuriuo metu ALT arba AST daugiau kaip 5 kartus viršija VNR, gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas ir atidžiai monitoruojama kepenų funkcija. Pakartotinai gydyti galima tik paciento kepenų funkcijos tyrimų rezultatams grįžus į pradinį lygį, ir skiriant mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu, skiriant gydymą, pacientui bet kuriuo metu išsivysto toksinis poveikis kepenims (ALT arba AST 20 kartų viršija VNR), gydymą reikia nutraukti ir pakartotinai šių pacientų negydyti.

Klinikiniuose tyrimuose nebuvo įtraukti pacientai, sergantys aktyviu ar simptomiškai pasireiškiančiu virusiniu hepatitu; taigi duomenų, patvirtinančių ZYTIGA vartojimą šioje pacientų grupėje, nėra.

Duomenų apie kartotinių abiraterono acetato dozių vartojimo pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų pakenkimas (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*), klinikinį saugumą ir veiksmingumą nėra. ZYTIGA vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda turi aiškiai persverti galimą riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). ZYTIGA neturi vartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Poregistracinio stebėjimo metu retai buvo gauta pranešimų apie ūminį kepenų nepakankamumą ir žaibinį hepatitą, kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių).

#### Kortikosteroidų nutraukimas ir paciento apsaugojimas nuo stresinių situacijų

Pacientams nutraukus vartoti prednizoną ar prednizoloną, patartina imtis atsargumo priemonių ir turi būti atliekamas monitoringas dėl antinksčių žievės nepakankamumo. Jei, nutraukus prednizono ar prednizolono vartojimą, gydymas ZYTIGA yra tęsiamas, pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda mineralkortikoidų pertekliaus simptomų (žr. informaciją aukščiau).

Prednizonu ar prednizolonu gydomiems pacientams, kurie patiria neįprastą stresą, gali būti skiriamos padidintos kortikosteroidų dozės prieš stresinę situaciją, stresinės situacijos metu ir po jos.

#### Kaulų tankis

Vyrams, sergantiems metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu, gali sumažėti kaulų tankis. ZYTIGA vartojimas kartu su gliukokortikoidu šį poveikį gali sustiprinti.

#### Ankstesnis ketokonazolo vartojimas

Pacientams, kurie dėl prostatos vėžio anksčiau buvo gydyti ketokonazolu, galima tikėtis žemesnių atsako dažnių.

#### Hiperglikemija

Dėl gliukokortikoidų vartojimo gali padidėti hiperglikemija, todėl reikia dažniau matuoti gliukozės koncentracijas cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje.

#### Vartojimas kartu su chemoterapija

ZYTIGA vartojimo kartu su citotoksine chemoterapija saugumas ir veiksmingumas nenustatyti (žr. 5.1 skyrių).

#### Pagalbinių medžiagų netoleravimas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Šio vaistinio preparato keturių tablečių dozės sudėtyje taip pat yra daugiau nei 1 mmol (arba 27,2 mg) natrio. Į tai reikia atkreipti dėmesį pacientams, kurie laikosi dietos su kontroliuojamu natrio kiekiu.

#### Galimos rizikos

Vyrams, kurie serga metastazavusiu prostatos vėžiu, įskaitant gydomus ZYTIGA, gali pasireikšti anemija ir lytinės funkcijos sutrikimas.

#### Poveikis skeleto raumenims

Buvo pranešta apie miopatijos ir rbdomiolizės atvejus ZYTIGA gydytiems pacientams. Dauguma šių atvejų išryškėjo per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir praėjo po to, kai buvo nutrauktas gydymas ZYTIGA. Rekomenduojama atsargiai skirti pacientams, kurie tuo pačiu metu yra gydomi vaistiniais preparatais, žinomais sąsajomis su miopatija arba rbdomiolize.

#### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Dėl rizikos, kad sumažės abiraterono ekspozicija, gydymo metu reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorius, išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių, (žr. 4.5 skyrių).

### Abiraterono ir prednizono ar prednizolono derinys su Ra-223

Gydymas abirateronu su prednizonu ar prednizolonu derinyje su Ra-223 yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių) dėl klinikinių tyrimų metu pastebėtos padidėjusios kaulų lūžių rizikos ir padidėjusios mirtinumų tikimybės tarp pacientų, sergančių prostatos vėžiu, kuriems nėra simptomų arba simptomai yra lengvi.

Tolesnio gydymo Ra-223 rekomenduojama nepradėti bent 5 dienas po paskutinio ZYTIGA derinio su prednizonu ar prednizolonu suvartojimo.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Maisto poveikis abiraterono acetatui

Vartojimas kartu su maistu žymiai padidina abiraterono acetato absorbciją. Veiksmingumas ir saugumas, kai vartojama kartu su maistu, nėra nustatytas, todėl šis vaistinis preparatas privalo nebūti vartojamas su maistu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

#### *Galimybė kitiems vaistiniams preparatams paveikti abiraterono ekspozicijas*

Klinikiniame farmakokinetinės sąveikos tyrime, kuriame sveiki tiriamieji pirmiau buvo gydyti stipraus poveikio CYP3A4 sužadinančiu vaistiniu preparatu rifampicinu po 600 mg per parą 6 paras, o po to pavartojo vieną 1 000 mg abiraterono acetato dozę, vidutinis abiraterono  $AUC_{\infty}$  plazmoje sumažėjo 55 %.

Gydymo metu reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, rifabutiną, rifapentiną, fenobarbitalį, jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatus), išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių.

Atskirame klinikiniame farmakokinetinės sąveikos tyrime, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo vartojimas kartu nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio abiraterono farmakokinetikai.

#### *Galimybė daryti poveikį kitų vaistinių preparatų ekspozicijoms*

Abirateronas yra vaistinius preparatus metabolizuojančių kepenų fermentų CYP2D6 ir CYP2C8 inhibitorius. Tyrime, kuriame buvo nustatinėjamas abiraterono acetato (ir kartu vartojamo prednizono) poveikis vienkartinei CYP2D6 substrato dekstrometorfano dozei, sisteminė dekstrometorfano ekspozicija ( $AUC$ ) padidėjo apytikriai 2,9 karto. Dekstorfano (aktyvaus dekstrometorfano metabolito)  $AUC_{24}$  padidėjo apytiksliai 33 %.

Patartinas atsargumas, kai skiriama kartu su vaistiniais preparatais, aktyvuojamais ar metabolizuojamais CYP2D6, ypač su vaistiniais preparatais, kurie turi siaurą terapinį indeksą. Reikia apsvarstyti siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP2D6, dozę mažinimą. CYP2D6 metabolizuojamų vaistinių preparatų pavyzdžiai apima metoprololį, propranololį, dezipraminą, venlafaksiną, haloperidolį, risperidoną, propafenoną, flekainidą, kodeiną, oksikodoną ir tramadolį (paskutiniams trims vaistiniams preparatams CYP2D6 reikalingas tam, kad susidarytų jų aktyvūs analgeziniai metabolitai).

Su CYP2C8 susijusios vaistinių preparatų sąveikos tyrime su sveikais tiriamaisiais, pioglitazoną pavartojus kartu su vienkartine 1 000 mg abiraterono acetato doze, pioglitazono  $AUC$  padidėjo 46 %, o kiekvieno iš veikliųjų metabolitų M-III ir M-IV  $AUC$  sumažėjo 10 %. Nors šie rezultatai rodo, kad, ZYTIGA pavartojus kartu su vaistiniais preparatais, kurie daugiausia yra eliminuojami veikiant CYP2C8, kliniškai reikšmingo ekspozicijos padidėjimo nelaukiama, jeigu vartojama kartu, pacientus reikia stebėti dėl toksinio poveikio, susijusio su kartu vartojamu siauro terapinio indekso CYP2C8 substratu, požymių.

Tiriant *in vitro* buvo nustatyta, kad pagrindiniai metabolitai abiraterono sulfatas ir N-oksido abiraterono sulfatas slopina kepenų sunaudojimo nešiklį OATP1B1 ir dėl to gali didinti vaistinių

preparatų, kuriuos eliminuoja OATP1B1, koncentracijas. Klinikinių duomenų, kurie patvirtintų su nešikliu susijusią sąveiką, nėra.

#### Vartojimas su produktais, kurie pailgina QT intervalą

Kadangi gydymas androgenų deprivacija gali pailginti QT intervalą, patartinas atsargumas, kai ZYTIGA skiriama su vaistiniais preparatais, žinomai pailginančiais QT intervalą, ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *torsades de pointes*, tokiais kaip antiaritminiai vaistiniai preparatai, priklausantys IA klasei (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ir III klasei (pvz., amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas), metadonas, moksifloksacinas, antipsichoziniai vaistiniai preparatai ir t.t.

#### Vartojimas su spironolaktonu

Spironolaktonas jungiasi prie androgenų receptorių ir gali didinti prostatos specifinio antigeno (PSA) koncentracijas. Vartoti kartu su ZYTIGA nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterims

Klinikinių duomenų apie ZYTIGA vartojimą nėštumo metu nėra, ir šis vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti vaisingo amžiaus moterims.

#### Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar abirateronas arba jo metabolitai patenka į spermą. Jeigu pacientas lytiškai santykiauja su nėščia moterimi, reikia naudoti prezervatyvą. Jeigu pacientas lytiškai santykiauja su vaisingo amžiaus moterimi, reikia naudoti prezervatyvą kartu su kitu veiksmingu kontracepcijos metodu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

#### Nėštumas

ZYTIGA neskirtas vartoti moterims ir yra kontraindikuotinas nėščioms ar galinčioms būti nėščiomis moterims (žr. 4.3 ir 5.3 skyrių).

#### Žindymas

ZYTIGA nėra skirtas moterims.

#### Vaisingumas

Abirateronas veikė žiurkių patinų ir patelių vislumą, bet toks poveikis buvo pilnai grįžtamas (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

ZYTIGA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Išanalizavus visų III fazės ZYTIGA tyrimų duomenis apie nepageidaujamas reakcijas, nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 10 ar daugiau procentų pacientų, buvo periferinė edema, hipokalemija, hipertenzija, šlapimo takų infekcija bei alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas.

Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra širdies sutrikimai, toksinis poveikis kepenims, kaulų lūžiai ir alerginis alveolitas.

Dėl savo veikimo mechanizmo farmakodinamikos ZYTIGA gali sukelti hipertenziją, hipokalemiją ir skysčių susilaikymą organizme. III fazės tyrimuose tikėtinos mineralokortikoidų nepageidaujamos reakcijos buvo dažniau stebimos abiraterono acetatu gydomiems pacientams, nei placebo vartojusiems pacientams, atitinkamai: hipokalemija 18 %, lyginant su 8 %, hipertenzija 22 %, lyginant su 16 %, ir skysčių susilaikymas organizme (periferinė edema) 23 %, lyginant su 17 %. Abiraterono acetatu gydomiems pacientams buvo stebima 3 ir 4 laipsnio pagal CTCAE (angl. *Common Terminology*

*Criteria for Adverse Events* – nepageidaujamų reiškinių bendrieji terminologijos kriterijai, versija 4.0) hipokalemija buvo atitinkamai stebėta 6 % ir 2 % pacientų, bei 3 ir 4 laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) hipertenzija buvo atitinkamai stebėta 8 % ir 5 % pacientų, 3 ir 4 laipsnio skysčių susilaikymas (periferinė edema) atitinkamai buvo stebėtas 1 % ir 1 % pacientų. Mineralkortikoidų reakcijas paprastai buvo galima kontroliuoti mediciniškai. Kartu vartojami kortikosteroidai sumažina šių nepageidaujamų reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Pacientų, sergančių metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu ir vartojusių LHAH analogą, ar kuriems anksčiau buvo atlikta orchektomija, tyrimuose ZYTIGA buvo skiriama 1 000 mg paros doze kartu su maža prednizono ar prednizolono doze (5 arba 10 mg per parą, priklausomai nuo indikacijos).

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką yra išvardytos žemiau pagal dažnio grupes. Dažnio grupės yra skirstomos taip: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ); dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); retos (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1000$ ); labai retos ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Su kiekviena dažnio grupe nepageidaujami poveikiai yra pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikiniuose tyrimuose ir vaistiniam preparatui patekus į rinką**

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos ir dažnis</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Labai dažnos: šlapimo takų infekcija Dažnos: sepsis
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	Nedažnos: antinksčių nepakankamumas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Labai dažnos: hipokalemija Dažnos: hipertrigliceridemija
<b>Širdies sutrikimai</b>	Dažnos: širdies nepakankamumas*, krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, tachikardija Nedažnos: kitos aritmijos Dažnis nežinomas: miokardo infarktas, QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Labai dažnos: hipertenzija
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	Retos: alerginis alveolitas <sup>a</sup>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Labai dažnos: viduriavimas Dažnos: dispepsija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	Labai dažnos: padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas ir (arba) padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas <sup>b</sup> Retos: žaibinis hepatitas, ūminis kepenų nepakankamumas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Dažnos: išbėrimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Nedažnos: miopatija, rbdomiolizė
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Dažnos: hematurija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Labai dažnos: periferinė edema
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	Dažnos: kaulų lūžiai**



- 
- \* Širdies nepakankamumas taip pat apima stazinį širdies nepakankamumą, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimą ir sumažėjusią išstūmimo frakciją.
  - \*\* Kaulų lūžiai apima osteoporozę ir visus lūžius, išskyrus patologinius kaulų lūžius.
  - <sup>a</sup> Spontaniniai pranešimai vaistiniam preparatui patekus į rinką.
  - <sup>b</sup> Alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas apima ALT aktyvumo padidėjimą, AST aktyvumo padidėjimą ir nenormalią kepenų funkciją.

Pacientams, gydomiems abiraterono acetatu, pasireiškė šios III laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) nepageidaujamos reakcijos: hipokalemija 5 %; šlapimo takų infekcija 2 %, padidėjęs alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumas 4 %, hipertenzija 6 %, kaulų lūžiai 2 %; periferinė edema, širdies nepakankamumas ir prieširdžių virpėjimas po 1 %. III laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) hipertrigliceridemija ir krūtinės angina pasireiškė < 1 % pacientų. IV laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) šlapimo takų infekcija, padidėjęs alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumas, hipokalemija, širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas ir kaulų lūžiai pasireiškė < 1 % pacientų.

Hipertenzija ir hipokalemija pasireiškė dažniau hormonams jautrių pacientų populiacijoje (tyrimas 3011). Hipertenzija buvo stebėta 36,7 % hormonams jautrių pacientų populiacijos pacientų (tyrimas 3011), palyginti su 11,8 % ir 20,2 % pacientų, dalyvavusių, atitinkamai, 301 ir 302 tyrimuose. Hipokalemija buvo nustatyta 20,4 % hormonams jautrių pacientų populiacijos pacientų (tyrimas 3011), palyginti su 19,2 % ir 14,9 % pacientų, dalyvavusių, atitinkamai, 301 ir 302 tyrimuose.

Nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni ir sunkesni pacientų, kurių pradinė veiklumo būklė atitiko *ECOG2* (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group* – JAV Rytų kooperatinės onkologijos grupė) kategoriją, ir senyvų pacientų (75 metų ar vyresnių) pogrupiuose.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos*

Trijuose III fazės tyrimuose nebuvo įtraukti pacientai, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, kliniškai reikšminga širdies liga, pasireiškusia miokardo infarktu, arba arterijų trombozės atvejais per paskutiniuosius 6 mėnesius, sunkia arba nestabilia krūtinės angina, III arba IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimas 301) arba nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimuose 3011 ir 302), arba < 50 % širdies išstūmimo frakcija. Visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams (tiek veiklų preparatą, tiek placebą vartojusiems pacientams) kartu buvo taikomas androgenų kiekį mažinantis gydymas, daugiausiai skiriant LHAH analogus, kurie buvo susiję su diabetu, miokardo infarktu, cerebrovaskuliniu įvykiu ir staigia kardialine mirtimi. III fazės tyrimuose širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams, vartojusiems abiraterono acetatą, palyginti su pacientais, vartojusiais placebą, buvo toks: prieširdžių virpėjimas 2,6 %, palyginti su 2,0 %, tachikardija 1,9 %, palyginti su 1,0 %, krūtinės angina 1,7 %, palyginti su 0,8 %, širdies nepakankamumas 0,7 %, palyginti su 0,2 % ir aritmija 0,7 %, palyginti su 0,5 %.

##### *Toksinis poveikis kepenims*

Buvo pranešta apie toksinį poveikį kepenims su padidėjusiu ALT, AST aktyvumu ir bendru bilirubino kiekiu abiraterono acetatu gydomiems pacientams. Visuose III fazės klinikiniuose tyrimuose apie 3 ir 4 laipsnio hepatotoksiškumą (pvz., ALT ar AST aktyvumo padidėjimas > 5 kartus viršijantis viršutinės normos ribą ar bilirubino kiekio padidėjimas > 1,5 karto viršijantis viršutinę normos ribą) buvo pranešta apytiksliai 6 % abiraterono acetatą vartojusių pacientų, paprastai per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Remiantis tyrimo 3011 duomenimis, 3-čiojo ar 4-ojo laipsnių hepatotoksinis poveikis pasireiškė 8,4 % ZYTIGA gydytų pacientų. Dešimt Zytiga vartojusių pacientų nutraukė gydymą dėl hepatotoksinio poveikio: dviem pasireiškė 2-ojo laipsnio hepatotoksinis poveikis, šešiams – 3-čiojo laipsnio hepatotoksinis poveikis ir dviem 4-ojo laipsnio hepatotoksinis poveikis. Nė vienas tyrime 3011 dalyvavęs pacientas nemirė dėl hepatotoksinio poveikio. III fazės klinikiniuose tyrimuose pacientams, kuriems pradinis ALT ar AST aktyvumas buvo padidėjęs, buvo labiau tikėtina, kad gydymo metu kepenų funkcijos tyrimų rodikliai padidės, nei pacientams, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas buvo normalus. Pastebėjus ALT ar AST aktyvumo padidėjimą, > 5 kartus viršijantį viršutinę normos ribą, ar bilirubino koncentracijos padidėjimą, > 3 kartus viršijantį viršutinę normos ribą, abiraterono acetato vartojimas buvo sustabdytas arba nutrauktas. Dviem atvejais įvyko ženklus kepenų funkcijos tyrimų rodiklių padidėjimas (žr. 4.4 skyrių). Šiems dviem

pacientams, kurių pradinė kepenų funkcija buvo normali, ALT arba AST aktyvumas padidėjo 15-40 kartų virš viršutinės normos ribos, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 2-6 kartus. Nutraukus gydymą, abiem pacientams kepenų funkcijos tyrimų rezultatai normalizavosi, o vienas pacientas buvo pakartotinai gydytas be grįžtamo rodiklių padidėjimo. Tyrime 302 III arba IV sunkumo laipsnio ALT arba AST aktyvumo padidėjimai buvo stebėti 35 (6,5 %) abiraterono acetatu gydytiems pacientams. Aminotransferazių aktyvumo padidėjimai išnyko visiems, išskyrus 3 pacientus (2-iems su naujai diagnozuotomis daugybinėmis metastazėmis kepenyse ir 1-am su AST aktyvumo padidėjimu praėjus maždaug 3 savaitėms po paskutinės abiraterono acetato dozės). III fazės klinikinių tyrimų metu pranešta, kad dėl ALT ir AST aktyvumo padidėjimo ar sutrikusios kepenų funkcijos gydymas buvo nutrauktas 1,1 % abiraterono acetatu gydytų pacientų bei 0,6 % pacientų, vartojusių placebo. Apie mirties atvejus dėl hepatotoksinių reiškinių nepranešta.

Klinikiniuose tyrimuose toksinio poveikio kepenims rizika buvo sumažinta neįtraukiant pacientų, kurie prieš tyrimą sirgo hepatitu arba kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo reikšmingai pakitę. Pacientai, kurių pradiniai ALT ir AST rodmenys daugiau kaip 2,5 karto viršijo VNR, bilirubino koncentracijos daugiau kaip 1,5 karto viršijo VNR, sergantys aktyviu arba simptomus sukeliančiu virusiniu hepatitu ar lėtine kepenų liga ir pacientai, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas sukėlė antrinę ascitą arba kraujavimo sutrikimą, iš tyrimo 3011 buvo pašalinti. Iš tyrimo 301 buvo pašalinti pacientai, kurių pradinis ALT ir AST aktyvumas  $\geq 2,5$  kartų viršijo viršutinę normos ribą, nesant metastazių kepenyse, ir  $> 5$  kartus viršijo viršutinę normos ribą, esant metastazėms kepenyse. Tyrime 302 negalėjo dalyvauti pacientai, kurie turėjo metastazių kepenyse, ir nebuvo įtraukti pacientai, kurių pradinis ALT ir AST aktyvumas buvo  $\geq 2,5 \times$  VNR. Klinikiniuose tyrimuose dalyvaujantiems pacientams išsivystę nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodikliai buvo energingai tvarkomi reikalaujant gydymo pertrūkio ir pakartotinį gydymą leidžiant pradėti tik kepenų funkcijos tyrimų rodikliams sugrįžus į pradinį lygį (žr. 4.2 skyrių). Pacientai, kuriems ALT arba AST aktyvumas  $> 20$  kartų viršijo viršutinę normos ribą, pakartotinai nebuvo gydomi. Šių pacientų pakartotinio gydymo saugumas nėra žinomas. Toksinio poveikio kepenims mechanizmas nėra suprantamas.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

ZYTIGA perdozavimo žmonėms patirtis yra ribota.

Specialaus priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju vartojimą reikia sustabdyti ir imtis bendrų palaikomųjų priemonių, įskaitant aritmijų, hipokalemijos ir skysčių susilaikymo organizme požymių ir simptomų monitoringą. Taip pat reikia įvertinti ir kepenų funkciją.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: endokrininė terapija, kiti hormonų antagonistai ir susiję preparatai, ATC kodas: L02BX03

#### Veikimo mechanizmas

Abiraterono acetatas (ZYTIGA) *in vivo* virsta abirateronu, androgenų biosintezės inhibitoriumi. Konkrečiai – abirateronas selektyviai slopina fermentą 17 $\alpha$ -hidroksilazę/C17,20-liazę (CYP17). Šis fermentas yra išreikštas ir reikalingas androgenų biosintezėi sėklidžių, antinksčių ir prostatos navikų audiniuose. CYP17 katalizuoja pregnenolono ir progesterono vartimą testosterono prekursoriais – DHEA (dehidroepiandrosteronu) ir androstenedionu, atitinkamai per 17 $\alpha$ -hidroksilinimą ir

C17,20 jungties skėlimą. CYP17 slopinimas taip pat sukelia padidėjusią mineralkortikoidų gamybą antinksčiuose (žr. 4.4 skyrių).

Androgenams jautri prostatos karcinoma reaguoja į gydymą, kuris mažina androgenų kiekį. Androgenų kiekį mažinančio gydymo būdai, tokie kaip gydymas LHAH analogais ar atliekant orchektomiją, sumažina androgenų gamybą sėklidėse, tačiau neveikia androgenų gamybos antinksčiuose ar navike. Kartu LHAH analogais (ar orchektomija) skiriamas gydymas ZYTIGA sumažina testosterono kiekį serume iki neaptinkamos koncentracijos (naudojant komercinius tyrimus).

#### Farmakodinaminis poveikis

ZYTIGA sumažina testosterono ir kitų androgenų kiekį serume labiau nei vartojant vien tik LHAH analogus ar orchektomiją. Tai yra CYP17 fermento, reikalingo androgenų biosintzei, selektyvaus slopinimo rezultatas. PSA yra naudojamas kaip biologinis žymeklis prostatos vėžiu sergantiems pacientams. III fazės klinikiniame tyrime su pacientais, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija su taksanais buvo neveiksminga, 38 % pacientų, vartojusių abiraterono acetatą, lyginant su 10 % pacientų, vartojusių placebo, mažiausiai 50 % sumažėjo PSA kiekis, lyginant su pradiniu rodmeniu.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas buvo nustatytas trijuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose daugiacentriuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (tyrimai 3011, 302 ir 301) su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas mHJPV ir mKAPV. Į tyrimą 3011 buvo įtraukti pacientai, sirgę naujai diagnozuota (per 3 atsitiktinio suskirstymo į grupes mėnesius) mHJPV, kurie turėjo didelę riziką prognozuojančių veiksmų. Didelės rizikos prognozė buvo apibūdinama ne mažiau kaip 2 iš 3 toliau išvardytų rizikos veiksmų: (1) 8 ar daugiau Gleason balų; (2) 3 ar daugiau pažeidimų aptikimas skenuojant kaulus; (3) išmatuojamų visceralinių metastazių (išskyrus limfmazgių ligą) buvimas. Aktyvaus gydymo grupėje buvo vartota ZYTIGA 1000 mg dozė per parą kartu su maža 5 mg prednizono doze vieną kartą per parą kartu skiriant ADT (LHAH agonistas ar chirurginis sėklidžių pašalinimas), kuris buvo gydymo standartas. Kontrolinės grupės pacientams vietoj ZYTIGA ir prednizono buvo skirta ADT ir placebo. Į tyrimą 302 buvo įtraukti docetakseliu anksčiau negydyti pacientai, o į tyrimą 301 buvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu. Pacientai vartojo LHAH analogą arba prieš tai buvo atlikta orchektomija. Aktyvioje gydymo grupėje, ZYTIGA buvo skiriamas 1 000 mg paros doze derinant jį su mažos dozės prednizonu arba prednizolonu po 5 mg du kartus per parą. Kontrolinės grupės pacientai vartojo placebo ir prednizoną arba prednizoloną po 5 mg du kartus per parą.

PSA koncentracijos serume tyrimų pokyčiai ne visada numato klinikinę naudą. Taigi visuose tyrimuose buvo rekomenduota pacientams vartoti tiriamuosius vaistinius preparatus tol, kol buvo pasiekti toliau apibūdinti kiekvieno tyrimo gydymo nutraukimo kriterijai.

Visų tyrimų metu nebuvo leista vartoti spironolaktono, nes spironolaktonas jungiasi prie androgenų receptorių ir gali didinti PSA koncentracijas.

#### ***Tyrimas 3011 (pacientai, kuriems naujai diagnozuotas didelės rizikos mHJPV)***

Į tyrimą 3011 įtrauktų pacientų (n = 1199) amžiaus mediana buvo 67 metai. ZYTIGA gydytų pacientų pasiskirstymas pagal rases buvo 832 (69,4 %) europidų, 246 (20,5 %) azijiečių, 25 (2,1 %) juodaodžių ar afroamerikiečių, 80 (6,7 %) kitų rasių, 13 (1,1 %) rasė buvo nežinoma / nepranešta ir 3 (0,3 %) Amerikos indėnų ir Aliaskos čiabuvių. ECOG veiklumo būklė 97 % pacientų buvo įvertinta 0 ar 1 balu. Pacientai, kuriems yra metastazės smegenyse, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, reikšminga širdies liga arba II-IV klasės pagal NYHA (angl. *the New York Heart Association* – Niujorko širdies asociacija) širdies nepakankamumu, į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientai, kurių metastazavęs prostatos vėžys prieš tai buvo gydytas vaistiniais preparatais, spinduline terapija ar operuotas, nebuvo įtraukti į tyrimą, išskyrus tuos, kurie iki 3 mėnesių gavo ADT ar 1 kursą paliatyviosios spindulinės terapijos, ar operacinį gydymą metastazavusios ligos keliamiems simptomams gydyti. Bendros pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP). Prieš pradėdant tyrimą, skausmo, išmatuoto naudojant glausto skausmo aprašo sutrumpintą formą (angl. *the Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF]*), balo mediana buvo 2,0 balai abiejose (ir gydymo vaistiniu preparatu, ir placebo vartojimo) grupėse. Be to, kartu su bendromis pagrindinėmis

vertinamosiomis baigtimis, gydymo nauda buvo įvertinta ir atsižvelgiant į laikotarpį iki su skeletu susijusio reiškinio (SSR) atsiradimo, laikotarpį iki kitos prostatos vėžio terapijos, laikotarpį iki chemoterapijos pradžios, laikotarpį iki skausmo progresavimo ir laikotarpį iki PSA progresavimo. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, sutikimo dalyvauti tyrime nutraukimo, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba mirties.

Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo apibūdinamas laikotarpiu, praėjusiu nuo atsitiktinio tiriamųjų grupių sudarymo iki radiografiniais metodais patvirtinto ligos progresavimo pasireiškimo arba mirties dėl bet kokios priežasties. Radiografiniais metodais patvirtintas ligos progresavimas apėmė progresavimą, pastebėtą skenuojant kaulus (atsižvelgiant į modifikuotą PCWG2 [angl. *the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* – prostatos vėžio klinikinių tyrimų darbo grupės] kriterijų), arba minkštųjų audinių pažeidimo progresavimą, pastebėtą atliekant KT arba MRT (remiantis RECIST 1.1 [angl. *the response evaluation criteria in solid tumours* – solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus).

Buvo pastebėtas reikšmingas rIBLP skirtumas tarp gydymo grupių (žr. 2 lentelę ir 1 paveikslėlį).

**2 lentelė. Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo – sluoksniuotosios imties analizė, numatytų gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)**

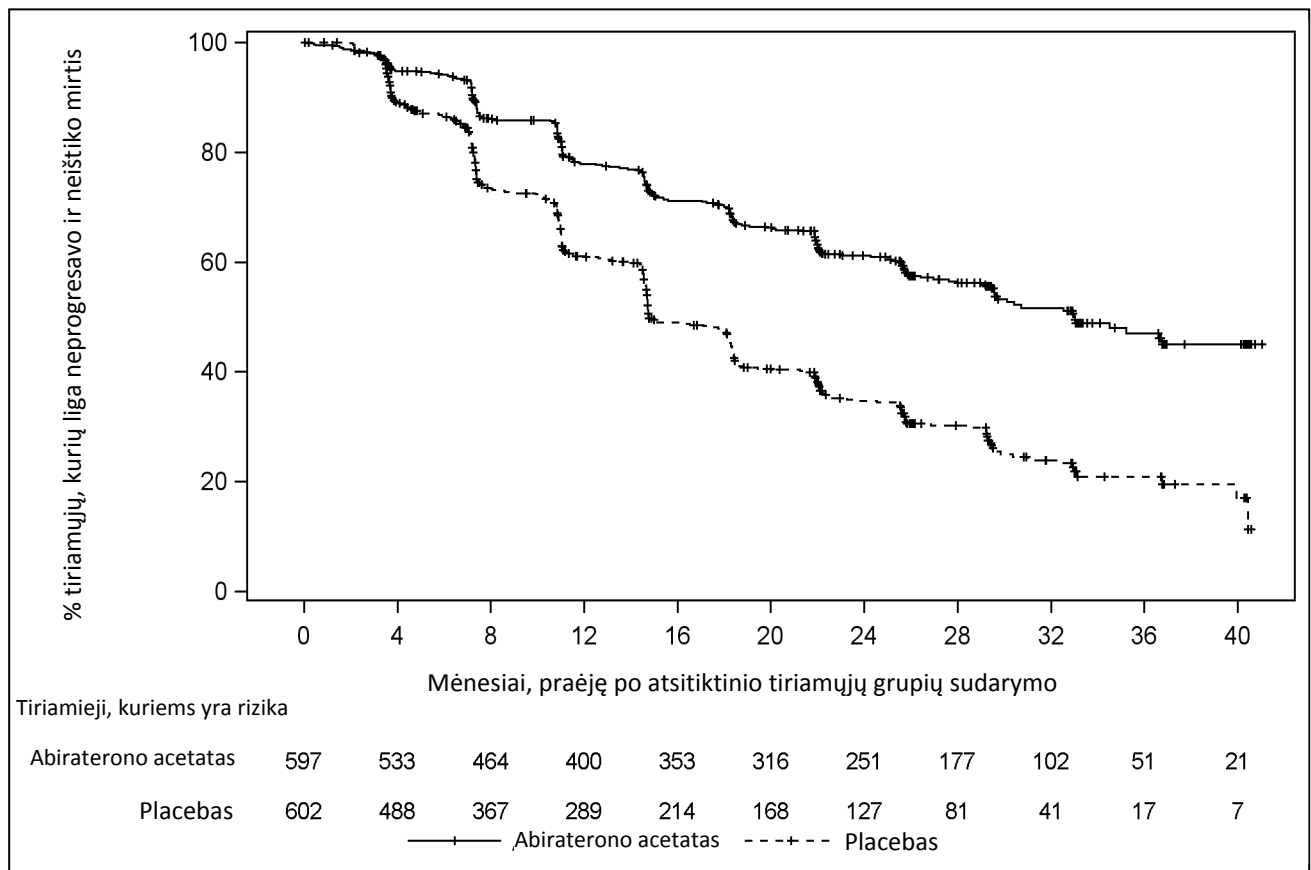
	AA-P	Placebas
Atsitiktiniu būdu į grupes suskirstyti tiriamieji	597	602
Reiškinys	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzūruota	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Laikotarpis iki reiškinio atsiradimo (mėnesiais)		
Mediana		
(95 % PI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Kitimo sritis	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p reikšmė	< 0,0001	
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Pastaba. + = cenzūruotas stebėjimas, NE = nenustatomas. Radiografiniais metodais patvirtintas ligos progresavimas ir mirtis apibrėžiami kaip rIBLP reiškiniai. AA-P = tiriamieji, kurie vartojo abiraterono acetatą ir predizoną.

<sup>a</sup> p reikšmė apskaičiuota, atsižvelgiant į logaritminio rango kriterijų, naudojant sluoksniuotąsias imtis pagal ECOG VB balus (0/1 ar 2) ir visceralinį pažeidimą (nėra ar yra).

<sup>b</sup> Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcinų rizikų modelio. Mažesnis už 1 rizikos santykis rodo AA-P pranašumą.

**1 paveikslėlis. Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė; numatytų gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)**



Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas, rodantis AA-P, vartojamų kartu su ADT pranašumą, mirties rizikai sumažėjus 38 %, palyginti su placebo vartojimu kartu su ADT (SR = 0,621; 95 % PI: 0,509, 0,756;  $p < 0,0001$ ), viršijant iš anksto nustatytą BI ribą tarpinės analizės 1 metu 0,010 (žr. 3 lentelę ir 2 paveikslėlį).

**3 lentelė. Bendrasis išgyvenamumas – sluoksniuotosios imties analizė, numatytų gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)**

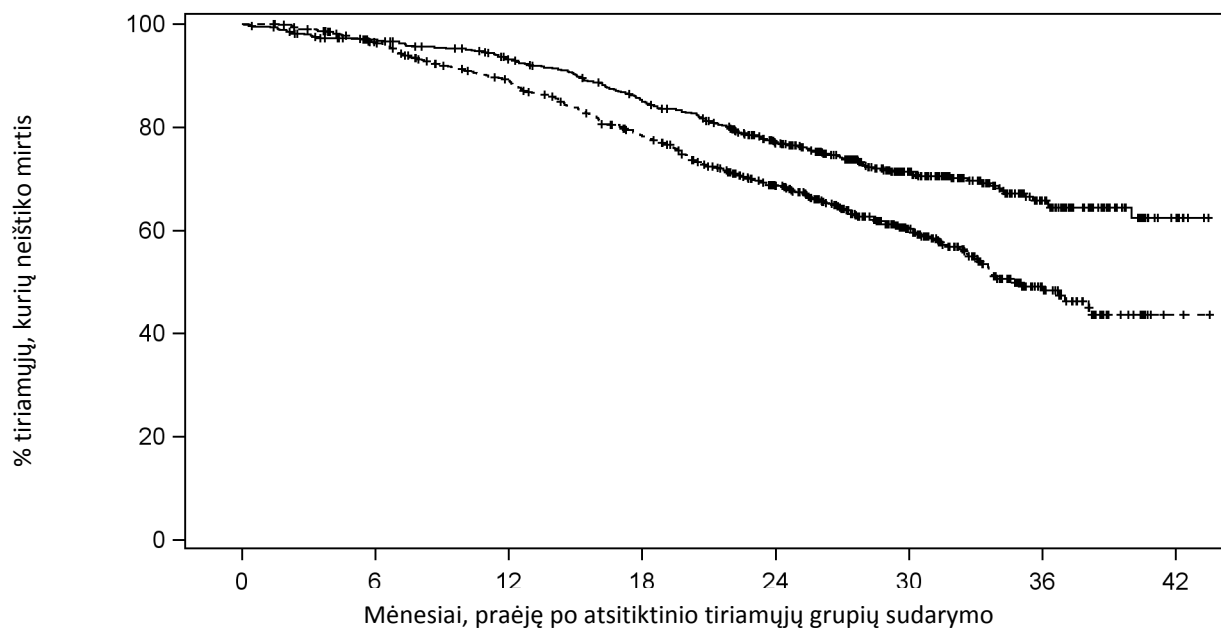
	AA-P	Placebas
Atsitiktiniu būdu į grupes suskirstyti tiriamieji	597	602
Reiškinys	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Cenzūruota	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Bendrasis išgyvenimas (mėnesiais)		
Mediana (95 % PI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Kitimo sritis	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p reikšmė <sup>a</sup>	< 0,0001	
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>b</sup>	0,621 (0,509, 0,756)	

Pastaba. + = cenzūruotas stebėjimas, NE = nenustatomas. AA-P = tiriamieji, kurie vartojo abiraterono acetatą ir prendizoną.

<sup>a</sup> p reikšmė apskaičiuota remiantis *log-rank* kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį ECOG VB balus (0/1 ar 2) ir visceralinį pažeidimą (nėra ar yra).

<sup>b</sup> Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcinų rizikų modelio. Mažesnis už 1 rizikos santykis rodo AA-P pranašumą.

**2 paveikslėlis. Išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė; numatytų gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)**



Tiriamieji, kuriems yra rizika

Abiraterono acetatas	597	565	529	479	388	233	93	9
Placebas	602	564	504	432	332	172	57	2

— Abiraterono acetatas    - - - - - Placebas

Pogrūpių analizė nuolat rodė gydymo ZYTIGA pranašumą. Gydymo AA-P poveikis rIBLP ir BI iš prieš tyrimą numatytuose pogrūpiuose buvo palankesnis ir atitiko bendrąją tyrimo populiaciją, išskyrus 2 *ECOG* balų pogrūpį, kuriame nebuvo pastebėta naudingo poveikio tendencijų, vis dėlto mažas imties dydis ( $n=40$ ) riboja kokių nors reikšmingų išvadų suformulavimo galimybę.

Be pastebėto bendrojo išgyvenamumo ir rIBLP pagerėjimo buvo įrodytas naudingas ZYTIGA poveikis visoms toliau išvardytoms perspektyviai apibrėžtomis antraeilėmis vertinamosioms baigtims, lyginant su placebo vartojimu.

**Laikotarpis iki su skeletu susijusių reiškinių (SSR) atsiradimo.** Nustatyta 30 % mažesnė su skeletu susijusių reiškinių atsiradimo rizika (SR = 0,703; 95 % PI: [0,539, 0,916],  $p = 0,0086$ ). Laikotarpio iki SSR mediana ZYTIGA ar placebo grupėse nebuvo pasiekta.

**Laikotarpis iki PSA progresavimo, atsižvelgiant į PCWG2 kriterijų.** Laikotarpio iki PSA progresavimo mediana yra 33,2 mėnesio, pacientams vartojant ZYTIGA, ir 7,4 mėnesio, pacientams vartojant placebo (SR = 0,299; 95 % PI: [0,255, 0,352],  $p < 0,0001$ ).

**Laikotarpis iki kitos terapijos.** Laikotarpio iki kitos terapijos mediana tarpinės analizės metu ZYTIGA vartojančių pacientų grupėje nebuvo pasiekta, o placebo vartojančių pacientų grupėje buvo 21,6 mėnesio (SR = 0,415; 95 % PI: [0,346, 0,497],  $p < 0,0001$ ).

**Laikotarpis iki chemoterapijos pradžios.** Laikotarpio iki chemoterapijos pradžios mediana ZYTIGA vartojančių pacientų grupėje nebuvo pasiekta, o placebo vartojančių pacientų grupėje buvo 38,9 mėnesio (SR = 0,443; 95 % PI: [0,349, 0,561],  $p < 0,0001$ ).

**Laikotarpis iki skausmo progresavimo.** Laikotarpio iki skausmo progresavimo mediana ZYTIGA vartojančių pacientų grupėje nebuvo pasiekta, o placebo vartojančių pacientų grupėje buvo 16,6 mėnesio (SR = 0,695; 95 % PI: [0,583, 0,829],  $p < 0,0001$ ).

Dauguma tiriamųjų vertinamųjų baigčių atskleidė gydymo abiraterono acetatu ir prednizonu (AA-P) pranašumą, palyginti su placebo.

*Tyrimas 302 (pacientai, kuriems chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta)*

Šiame tyrime buvo įtraukti pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija ir nebuvo simptomų arba pasireiškė nedideli simptomai, ir kuriems dar nebuvo klinikinių indikacijų chemoterapijai. Buvo laikoma, kad simptomų nėra, jeigu stipriausias skausmas per pastarąsias 24 val. pagal glausto skausmo aprašo sutrumpintą formą [angl., *Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)*] buvo įvertintas 0-1 balais, o 2-3 balai buvo įvertinti kaip nedideli simptomai.

Tyrimo 302 (n = 1 088) į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai pacientams, gydytiems ZYTIGA kartu su prednizonu arba prednizolonu, ir 70 metų pacientams, vartojusiems placebo kartu su prednizonu arba prednizolonu. ZYTIGA gydytų pacientų pasiskirstymas pagal rasę buvo 520 (95,4 %) europidų, 15 (2,8 %) juodaodžių, 4 (0,7 %) azijiečių ir 6 (1,1 %) kitų rasių. Veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (angl., *the Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) skalę buvo įvertinta 0 balų 76 % ir 1 balu 24 % pacientų abiejose grupėse. Penkiasdešimčiai procentų pacientų buvo diagnozuotos tik metastazės kauluose, kitiems 31 % pacientų buvo nustatytos metastazės kauluose ir minkštuose audiniuose ar limfmazgiuose, ir 19 % pacientų buvo metastazės tik minkštuose audiniuose ar limfmazgiuose. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotos visceralinės metastazės, buvo pašalinti iš tyrimo. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas ir radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP). Kartu su pagrindinėmis veiksmingumo vertinamosiomis baigtimis, nauda buvo įvertinta taip pat pagal laikotarpį iki opiatų pavartojimo vėžio sukeltam skausmui malšinti, laikotarpį iki citotoksinės chemoterapijos pradžios, laikotarpį iki veiklumo būklės įvertinimo pagal *ECOG* skalę pablogėjimo  $\geq 1$  balu ir laikotarpį iki PSA progresavimo, remiantis prostatos vėžio antrosios darbo grupės (angl., *Prostate Cancer Working Group-2 [PCWG2]*) kriterijais. Tiriamieji gydymo būdai buvo nutraukti, diagnozavus neabejotiną klinikinės būklės progresavimą. Gydymas taip pat galėjo būti nutrauktas tyrėjo nuožiūra, patvirtinus ligos progresavimą radiografiniais metodais.

Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP) buvo įvertintas naudojant nuoseklaus skenavimo tyrimus, kaip apibūdinta *PCWG2* kriterijuose (kaulų pažeidimams) ir modifikuotuose atsako įvertinimo solidinių navikų atveju (angl., *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST]*) kriterijuose (minkštųjų audinių pažeidimams). Analizuojant rIBLP, buvo naudojamas centralizuotai peržiūrimas progresavimo radiografinis įvertinimas.

Planuotos rIBLP analizės metu buvo 401 įvykis, 150 (28 %) pacientų, kurie buvo gydyti ZYTIGA, ir 251 (46 %) pacientui, vartojusiam placebo, radiografiniais metodais buvo diagnozuotas ligos progresavimas arba pacientai mirė. Buvo stebėti reikšmingi rIBLP skirtumai tarp gydymo grupių (žr. 4 lentelę ir 3 paveikslėlį).

**4 lentelė. Tyrimas 302. Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją**

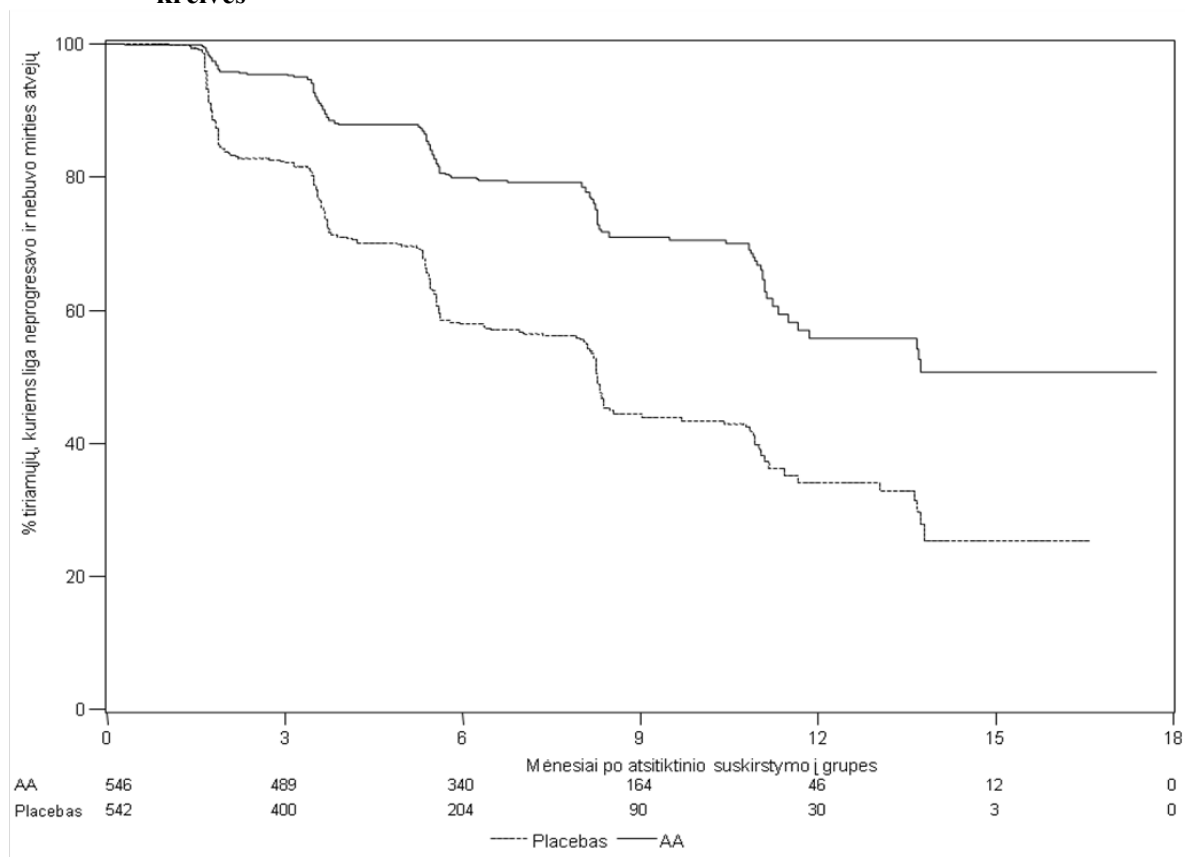
	ZYTIGA (N=546)	Placebas (N=542)
<b>Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP)</b>		
Progresavimas arba mirtis	150 (28 %)	251 (46 %)
rIBLP mediana mėnesiais	Nepasiekta	8,3
(95 % PI)	(11,66; NN)	(8,12; 8,54)
p reikšmė *	< 0,0001	
Rizikos santykis **	0,425	
(95 % PI)	(0,347; 0,522)	

NN= Nenustatyta

\* p reikšmė apskaičiuota remiantis *log-rank* kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį *ECOG* balą (0 arba 1).

\*\* Rizikos santykis < 1 ZYTIGA naudai.

**3 pav. Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, Kaplan Meier kreivės**



AA=ZYTIGA

Vis dėlto duomenys apie tiriamuosius buvo ir toliau renkami iki antrosios tarpinės bendrojo išgyvenamumo (BI) analizės. Tyrėjo atliktos stebėjimo radiografinės rIBLP peržiūros jautrumo analizė pateikta 5 lentelėje ir 4 paveikslėlyje.

Šešiams šimtams septyniems (607) tiriamiesiems radiografiniais metodais buvo nustatytas ligos progresavimas arba jie mirė: 271 (50 %) pacientui abiraterono acetato grupėje ir 336 (62 %) placebo grupės pacientams. Gydytas abiraterono acetatu sumažino radiografiniais metodais patvirtinto progresavimo arba mirties riziką 47 %, palyginti su placebo (RS = 0,530; 95 % PI: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). rIBLP mediana abiraterono acetato grupėje buvo 16,5 mėnesio, ir 8,3 mėnesio placebo grupėje.

**5 lentelė. Tyrimas 302. Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją (BI tyrėjo peržiūros antrojoje tarpinėje analizėje)**

	ZYTIGA (N=546)	Placebas (N=542)
<b>Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP)</b>		
Progresavimas arba mirtis	271 (50 %)	336 (62 %)
rIBLP mediana mėnesiais (95 % PI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p reikšmė *	< 0,0001	



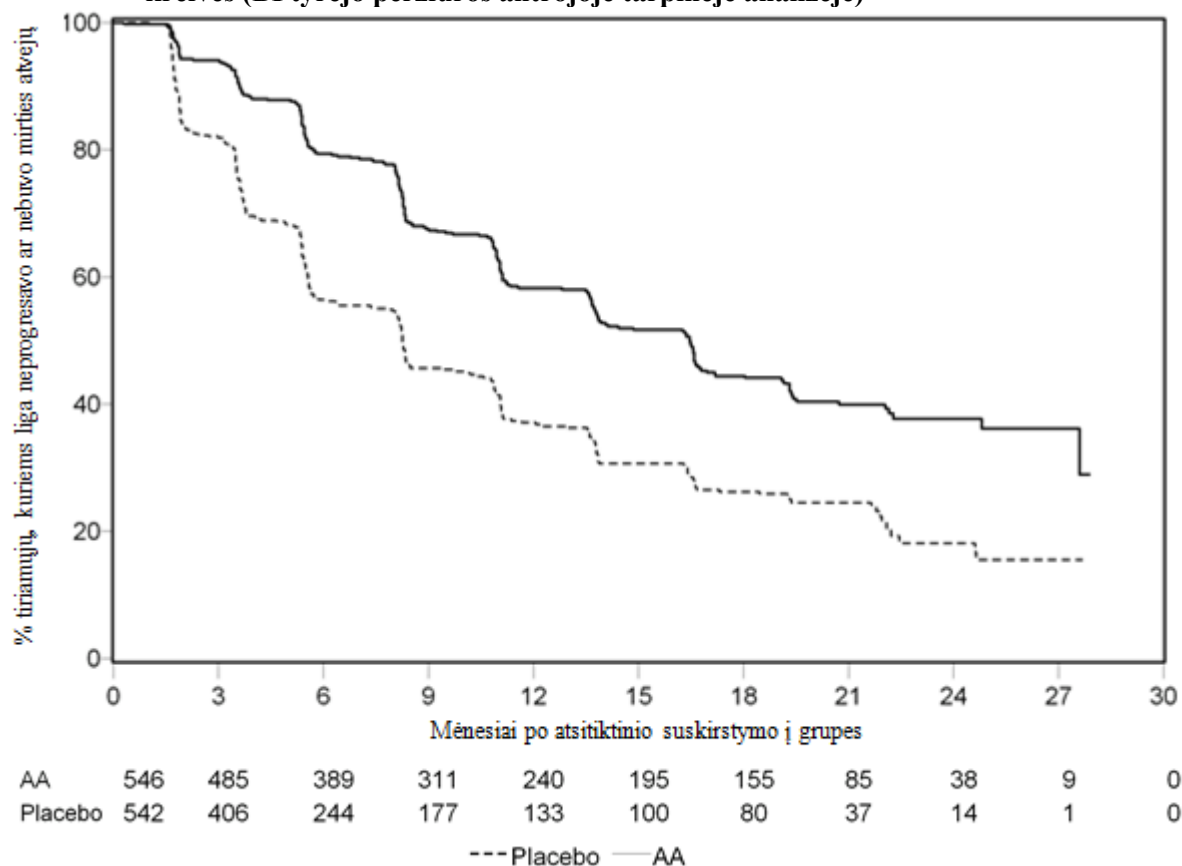
Rizikos santykis \*\*  
(95 % PI)

0,530  
(0,451; 0,623)

\* p reikšmė apskaičiuota remiantis *log-rank* kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį *ECOG* balą (0 arba 1).

\*\* Rizikos santykis < 1 ZYTIGA nauda.

**4 pav. Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, Kaplan Meier kreivės (BI tyrėjo peržiūros antrojoje tarpinėje analizėje)**



AA=ZYTIGA

Planuota tarpinė BI analizė (TA) buvo atlikta po 333 mirties atvejų. Tyrimas buvo išslaptintas, remiantis stebėto klinikinės būklės pagerėjimo dydžiu, ir placebo grupės pacientams buvo pasiūlytas gydymas ZYTIGA. Bendrasis išgyvenamumas buvo ilgesnis vartojant ZYTIGA nei placebo, mirties rizika sumažėjo 25 % (RS = 0,752; 95 % PI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), bet BI duomenys nebuvo galutiniai ir išankstiniai rezultatai nepasiekė prieš tyrimą numatytų tyrimo sustabdymo ribų, kad būtų statistiškai reikšmingi (žr. 6 lentelę). Išgyvenamumas buvo toliau stebimas po šios TA.

Iš anksto suplanuota galutinė BI analizė buvo atlikta po 741 mirties atvejo (stebėjimo mediana 49 mėnesiai). Šešiasdešimt penki procentai (354 iš 546) ZYTIGA gydytų pacientų, palyginti su 71 % (387 iš 542) pacientų, vartojusių placebo, mirė. Statistiškai reikšmingą naudingą įtaką BI, rodančią palankų poveikį gydymo ZYTIGA grupėje, parodė mirties rizikos sumažėjimas 19,4 % (RS = 0,806; 95 % PI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ir BI medianos pagerėjimas 4,4 mėnesio (ZYTIGA grupėje – 34,7 mėnesio, placebo grupėje – 30,3 mėnesio) (žr. 6 lentelę ir 5 paveikslėlį). Šis pagerėjimas išsilaikė, nors 44 % placebo grupės pacientų kaip tolimesnį gydymą gavo ZYTIGA.

**6 lentelė. Tyrimas 302. Pacientų, gydytų arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, bendrasis išgyvenamumas**

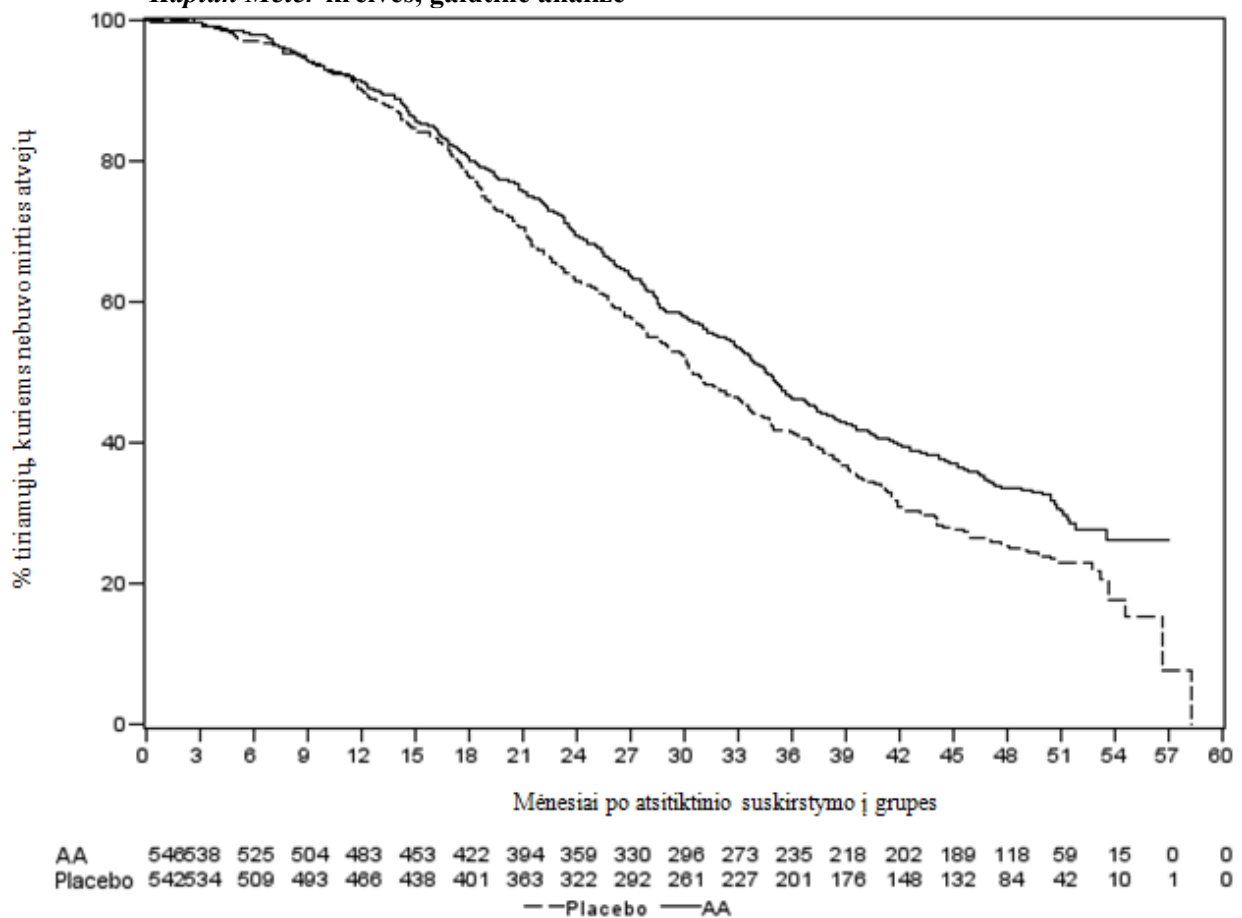
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>Placebas (N=542)</b>
<b>Tarpinė išgyvenamumo analizė</b>		
Mirties atvejai (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	Nepasiekta	27,2
	(NN; NN)	(25,95; NN)
p reikšmė *		0,0097
Rizikos santykis ** (95 % PI)		0,752 (0,606; 0,934)
<b>Galutinė išgyvenamumo analizė</b>		
Mirties atvejai	354 (65 %)	387 (71 %)
Bendrojo išgyvenamumo mediana mėnesiais (95 % PI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p reikšmė *		0,0033
Rizikos santykis ** (95 % PI)		0,806 (0,697; 0,931)

NN= Nenustatyta

\* p reikšmė apskaičiuota remiantis *log-rank* kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį *ECOG* balą (0 arba 1).

\*\* Rizikos santykis < 1 ZYTIGA naudai.

5 pav. Pacientų, gydytų arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, bendrojo išgyvenamumo Kaplan Meier kreivės, galutinė analizė



AA=ZYTIGA

Be stebėto bendrojo išgyvenamumo ir rIBLP pagerėjimo, vartojant ZYTIGA, palyginti su placebo vartojimu, kaip nurodyta toliau, buvo stebėtas naudinga įtaka visoms antrinėms vertinamosioms baigtims.

Laikotarpis iki PSA progresavimo, remiantis PCWG2 kriterijais: laikotarpio iki PSA progresavimo mediana buvo 11,1 mėnesio pacientams, vartojusiems ZYTIGA, ir 5,6 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo (RS = 0,488; 95 % PI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Laikotarpis iki PSA progresavimo buvo maždaug dvigubai ilgesnis gydant ZYTIGA (RS = 0,488). Tiriamųjų, kuriems buvo patvirtintas PSA atsakas, dalis buvo didesnė ZYTIGA grupėje, palyginti su placebo grupe (62 %, palyginti su 24 %;  $p < 0,0001$ ). Tarp tiriamųjų, sergančių išmatuojama minkštųjų audinių liga, reikšmingai didesniai skaičiai buvo stebėtas pilnas arba dalinis naviko atsakas į gydymą ZYTIGA.

Laikotarpis iki opiatų pavartojimo vėžio sukeltam skausmui malšinti: laikotarpio, po kurio pradėdama vartoti opiatų prostatos vėžio skausmui malšinti, mediana galutinės analizės metu buvo 33,4 mėnesio ZYTIGA vartojančių pacientų grupėje ir 23,4 mėnesio pacientų, vartojančių placebo, grupėje (RS = 0,721; 95 % PI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Laikotarpis iki citotoksinės chemoterapijos pradžios: laikotarpio iki citotoksinės chemoterapijos pradžios mediana ZYTIGA vartojantiems pacientams buvo 25,2 mėnesio, o vartojantiems placebo – 16,8 mėnesio (RS = 0,580; 95 % PI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Laikotarpis iki veiklumo būklės įvertinimo pagal ECOG skalę pablogėjimo  $\geq 1$  balu: laikotarpio iki veiklumo būklės įvertinimo pagal ECOG skalę pablogėjimo  $\geq 1$  balu mediana ZYTIGA vartojantiems

pacientams buvo 12,3 mėnesio, o vartojantiems placebą pacientams – 10,9 mėnesio (RS = 0,821; 95 % PI: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Toliau išvardytos tyrimo vertinamosios baigtys parodė statistiškai reikšmingą gydymo ZYTIGA pranašumą.

Objektyvus atsakas: objektyvus atsakas buvo apibūdintas kaip tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga, kuriems pasireiškė pilnas arba dalinis atsakas pagal *RECIST* kriterijus (buvo reikalaujama, kad tiksliu pažeidimu būtų laikomas pradinis limfmazgių dydis  $\geq 2$  cm), dalis. Tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga prieš pradėdant tyrimą, kuriems pasireiškė pilnas arba dalinis atsakas, dalis ZYTIGA grupėje buvo 36 %, o placebo grupėje – 16 % (p < 0,0001).

Skausmas. Gydymas ZYTIGA reikšmingai sumažino vidutinę skausmo intensyvumo progresavimo riziką 18 %, palyginti su placebo (p = 0,0490). Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 26,7 mėnesio ZYTIGA grupėje ir 18,4 mėnesio placebo grupėje.

Laikotarpis iki prostatos vėžio gydymo funkcinio įvertinimo (angl., *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]*) sumažėjimo (bendrasis balas). Gydymas ZYTIGA sumažino *FACT-P* (bendrojo balo) sumažėjimo riziką 22 %, palyginti su placebo (p = 0,0028). Laikotarpio iki *FACT-P* (bendrojo balo) sumažėjimo mediana buvo 12,7 mėnesio ZYTIGA grupėje ir 8,3 mėnesio placebo grupėje.

*Tyrimas 301 (pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija)*

Į tyrimą 301 buvo priimti pacientai, kurie anksčiau vartojo docetakselį. Nebuvo reikalaujama ligos progresavimo įrodymų vartojant docetakselį, nes gydymas galėjo būti nutrauktas dėl šios chemoterapijos toksiskumo. Gydymas tiriamuoju vaistiniu preparatu pacientams buvo tęsiamas tol, kol buvo PSA kiekio padidėjimas (patvirtintas 25 % padidėjimas nuo paciento pradinės ar žemiausios koncentracijos) kartu su protokole apibrėžta radiografinė ligos progresija ir simptominiu ar klinikiniu ligos progresavimu. Tyrime nebuvo įtraukti pacientai, kurių prostatos vėžys prieš tai buvo gydytas ketokonazolu. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas.

Tyrimo dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 69 metai (svyravo nuo 39 iki 95 metų). Pacientų, gydytų ZYTIGA, rasių pasiskirstymas buvo toks: 737 baltaodžiai (93,2 %), 28 juodaodžiai (3,5 %), 11 azijiečių (1,4 %) ir 14 kitų (1,8 %). Vienuolikai procentų į tyrimą įtrauktų pacientų funkcinė būklė buvo įvertinta 2 balais pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group* – Rytų kooperacinė onkologijos grupė) skalę; 70 % buvo radiografiškai įrodytas ligos progresavimas su arba be PSA kiekio padidėjimu; 70 % anksčiau buvo taikytas vienas citotoksinės chemoterapijos kursas ir 30 % buvo taikyti du kursai. Kepenų metastazės buvo 11 % pacientų, gydytų ZYTIGA.

Suplanuotos tyrimo analizės, kuri buvo atlikta po 552 mirčių, metu buvo pastebėta, kad 42 % (333 iš 797) pacientų, gydytų ZYTIGA, lyginant su 55 % (219 iš 398) pacientų, vartojusių placebą, mirė. Buvo matomas statistiškai reikšmingas bendro išgyvenamumo medianos pagerėjimas pacientams, kurie buvo gydyti ZYTIGA (žr. 7 lentelę).

**7 lentelė: Pacientų, kurie buvo gydyti ZYTIGA arba placebą skiriant kartu su prednizonu arba prednizolonu, be to, kuriems buvo skiriamas gydymas LHAH analogais ar prieš tai buvo atlikta orchektomija, bendras išgyvenamumas**

	ZYTIGA (N=797)	Placebas (N=398)
<b>Pirminė išgyvenamumo analizė</b>		
Mirčių skaičius (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p vertė <sup>a</sup>	< 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Atnaujinta išgyvenamumo analizė</b>		
Mirčių skaičius (%)	501 (63 %)	274 (69 %)

Išgyvenamumo mediana (mėnesiais)

(95 % PI)

15,8 (14,8; 17,0)

11,2 (10,4; 13,1)

Rizikos santykis (95 % PI)<sup>b</sup>

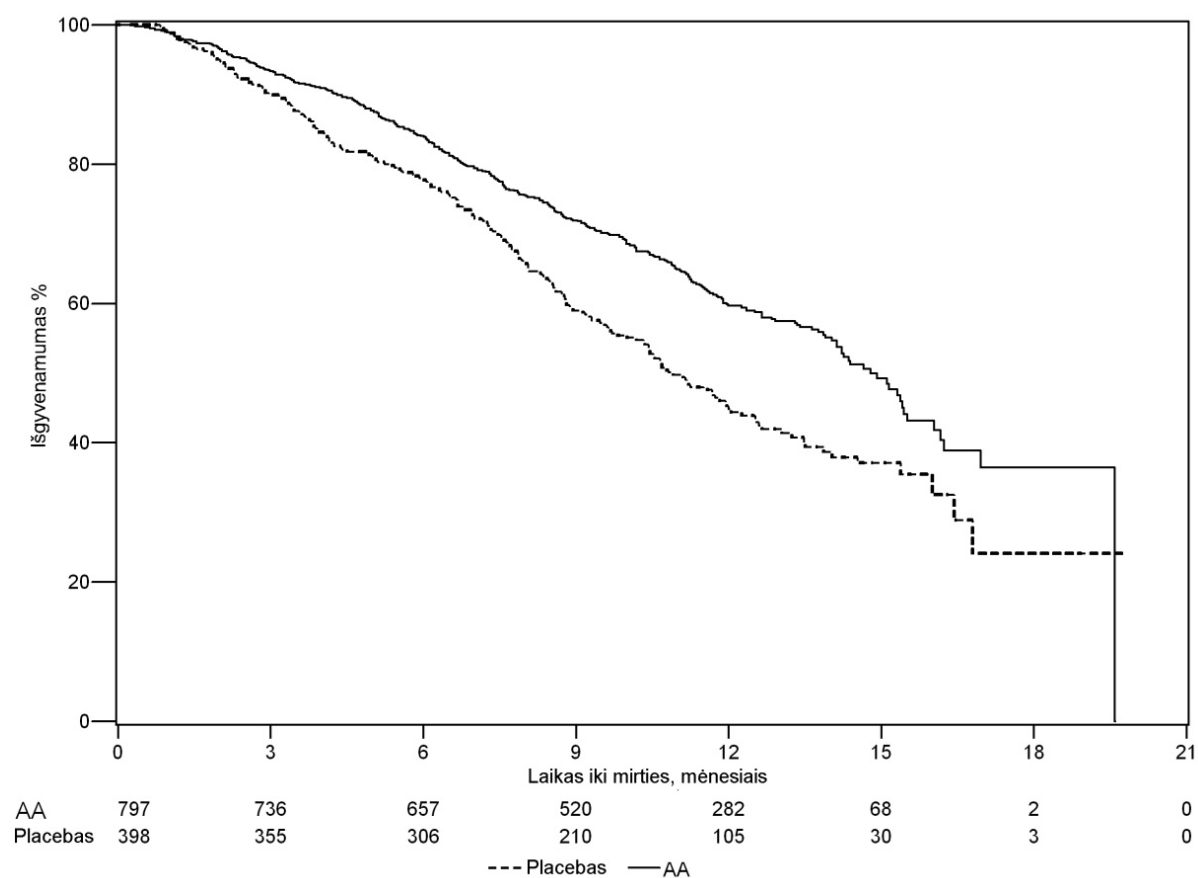
0,740 (0,638; 0,859)

<sup>a</sup> p vertė yra išvesta iš *log-rank* testo stratifikuojant pagal funkcionavimo pagal ECOG skalę vertinimo rezultatus (0-1 vs. 2), skausmo vertinimo rezultatus (nėra vs. yra), anksčiau taikytos chemoterapijos kursų skaičių (1 vs. 2) ir ligos progresavimo tipą (tik PSA vs. radiografinis).

<sup>b</sup> Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Rizikos santykis <1 yra ZYTIGA naudai.

Praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo pradžios visų įvertinimų metu daugiau pacientų, gydytų ZYTIGA, lyginant su pacientais, vartojusiais placebo, išliko gyvi (žr. 6 paveikslėlį).

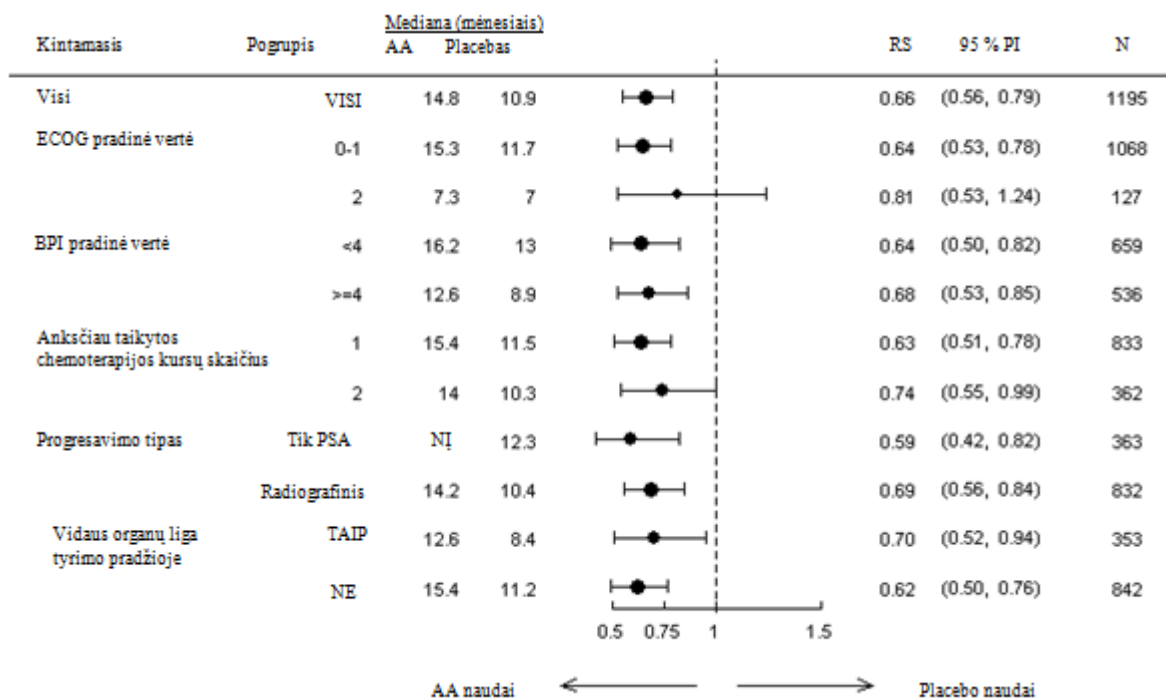
**6 pav. Pacientų, kurie buvo gydyti ZYTIGA arba placebo skiriant kartu su prednizonu arba prednizolonu, be to, kuriems buvo skiriamas gydymas LHAH analogais ar prieš tai buvo atlikta orchiektomija, Kaplan Meier išgyvenamumo kreivės**



AA = ZYTIGA

Pogrupio išgyvenamumo analizė parodė pastovią išgyvenamumo naudą gydant ZYTIGA (žr. 7 pav.).

**7 pav. Bendras išgyvenamumas pagal pogrupius: rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas**



AA=ZYTIGA; BPI=trumpoji skausmo vertinimo skalė; PI=pasikliautinis intervalas; ECOG= Rytų kooperacinės onkologijos grupės funkcionavimo vertinimo skalė; RS=rizikos santykis; NĮ=negalima įvertinti

Be pastebėto bendro išgyvenamumo pagerėjimo, visos antrinės vertinamosios baigtys buvo ZYTIGA naudai, ir jos buvo statistiškai reikšmingos po duomenų priderinimo sudėtiniam patikrinimui, kaip toliau nurodyta.

Pacientams, vartojantiems ZYTIGA, buvo stebimas žymiai didesnis bendras atsakas pagal PSA kiekio pokytį (apibrėžtas kaip  $\geq 50\%$  sumažėjimas, lyginant su pradiniu rodmeniu), lyginant su pacientais, vartojusiais placebo ( $38\%$  lyginant su  $10\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

Pacientams, gydytiems ZYTIGA, laikotarpio iki PSA kiekio didėjimo mediana buvo lygus 10,2 mėnesių, o placebo vartojusiems pacientams - 6,6 mėnesio (RS=0,580; 95 % PI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Pacientams, gydytiems ZYTIGA, išgyvenamumo be radiografinės ligos progresijos mediana buvo lygi 5,6 mėnesio, o placebo vartojusiems pacientams - 3,6 mėnesio (RS=0,673; 95 % PI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Skausmas

Pacientų, kuriems skausmas sumažėjo, dalis ZYTIGA grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei placebo grupėje ( $44\%$  lyginant su  $27\%$ ,  $p = 0,0002$ ). Ligonis, kuriam atsakas pasireiškė skausmo sumažėjimu, buvo apibrėžtas kaip pacientas, kuriam skausmas sumažėjo mažiausiai  $30\%$  nuo pradinio lygio BPI-SF (trumpoji skausmo vertinimo skalė, trumpa forma) didžiausio skausmo intensyvumo skalėje per paskutines 24 valandas, ir nebuvo vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio padidėjimo dviejų iš eilės įvertinimų, tarp kurių buvo keturių savaičių laikotarpis, metu. Skausmo sumažėjimas buvo tirtas tik pacientams, kurių pradinis įvertinimas skausmo skalėje buvo  $\geq 4$  ir kuriems po to buvo atliktas bent vienas skausmo įvertinimas ( $n=512$ ).

Mažesnei ZYTIGA gydytų pacientų daliai, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo nustatytas skausmo progresavimas 6-ą ( $22\%$  lyginant su  $28\%$ ), 12-ą ( $30\%$  lyginant su  $38\%$ ) ir 18-ą mėnesį ( $35\%$  lyginant su  $46\%$ ). Skausmo progresavimas buvo apibrėžtas kaip didesnis nei  $30\%$  padidėjimas nuo pradinio skausmo lygio BPI-SF didžiausio skausmo intensyvumo skalėje per ankstesnes 24 valandas be vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio sumažėjimo, kurie buvo stebėti dviejų iš

eilės apsilankymų metu, arba dviejų iš eilės apsilankymų metu pastebėtas  $\geq 30\%$  vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio padidėjimas. Laikotarpis iki skausmo progresavimo ties 25-u procentiliu ZYTIGA grupėje buvo 7,4 mėnesio, lyginant su 4,7 mėnesio placebo grupėje.

#### Su skeletu susiję įvykiai

Mažesnei pacientų daliai ZYTIGA grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo nustatyti su skeletu susiję įvykiai 6 (18 % lyginant su 28 %), 12 (30 % lyginant su 40 %) ir 18 mėnesį (35 % lyginant su 40 %). Laikotarpis iki pirmojo su skeletu susijusio įvykio ties 25-u procentiliu ZYTIGA grupėje buvo dvigubai ilgesnis nei kontrolinėje grupėje (9,9 mėnesio lyginant su 4,9 mėnesio). Su skeletu susijęs įvykis buvo apibrėžtas kaip patologinis lūžis, nugaros smegenų kompresija, paliatyvus spindulinis kaulų gydymas ar chirurginis kaulų gydymas.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ZYTIGA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis progresavusio prostatos vėžio atveju (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Pavartojus abiraterono acetato, abiraterono ir abiraterono acetato farmakokinetika buvo tirta sveikiems asmenims, pacientams su metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu ir nesergantiems vėžiu pacientams su kepenų ar inkstų pakenkimu. Abiraterono acetatas *in vivo* yra greitai paverčiamas abirateronu, androgenų biosintezės inhibitoriumi (žr. 5.1 skyrių).

#### Absorbcija

Pavartojus abiraterono acetato per burną prieš tai nevalgius, maksimali abiraterono koncentracija plazmoje pasiekama apytiksliai per 2 valandas.

Skiriant abiraterono acetato su maistu, lyginant su vartojimu nevalgius, priklausomai nuo riebalų kiekio maiste padidėja vidutinė sisteminė abiraterono ekspozicija: AUC padidėja iki 10 kartų, o  $C_{max}$  - iki 17 kartų. Atsižvelgiant į įprastą maisto turinio ir sudėties svyravimą, ZYTIGA vartojimas su maistu gali baigtis itin skirtingomis ekspozicijomis. Taigi, ZYTIGA neturi būti vartojamas su maistu. Preparatas turi būti vartojamas praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio, o pavartojus ZYTIGA, mažiausiai vieną valandą negalima valgyti. Tabletes reikia nuryti nekramčius, užgeriant vandeniu (žr. 4.2 skyrių).

#### Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje 99,8 %  $^{14}C$ -abiraterono surišama su plazmos baltymais. Menamas pasiskirstymo tūris apytiksliai yra lygus 5 630 l, kas reiškia, kad abirateronas plačiai pasiskirsto periferiniuose audiniuose.

#### Biotransformacija

Pavartojus  $^{14}C$ -abiraterono acetato kapsulėmis per burną, abiraterono acetatas yra hidrolizuojamas į abirateroną, kuris po to pirmiausiai kepenyse yra metabolizuojamas, įskaitant sulfatinimą, hidrosilinimą ir oksidaciją. Didžioji dalis cirkuliuojančių radioaktyvių medžiagų (apytiksliai 92 %) randama abiraterono metabolitų pavidalu. Iš 15 aptinkamų metabolitų, 2 pagrindiniai metabolitai – abiraterono sulfatas ir N-oksido abiraterono sulfatas – kiekvienas turi maždaug 43 % bendrojo radioaktyvumo.

#### Eliminacija

Remiantis duomenimis, gautais tiriant sveikus asmenis, vidutinis abiraterono pusinės eliminacijos periodas plazmoje yra apytiksliai lygus 15 valandų. Per burną pavartojus 1 000 mg  $^{14}C$ -abiraterono acetato, apytiksliai 88 % radioaktyvios dozės yra randama išmatose ir maždaug 5 % - šlapime. Pagrindiniai išmatose esantys junginiai yra nepakeistas abiraterono acetatas ir abirateronas (atitinkamai maždaug 55 % ir 22 % suvartotos dozės).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Abiraterono acetato farmakokinetika buvo tirta asmenims, kurie jau prieš gydymą sirgo nesunki ar vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu (atitinkamai *Child-Pugh* klasės A ir B), ir sveikiems kontroliniams asmenims. Sisteminė abiraterono ekspozicija po vienkartinės per burną pavartotos 1 000 mg dozės padidėjo atitinkamai apie 11 % ir 260 % tiriamiesiems su jau prieš gydymą esančiu nesunki ar vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu. Vidutinis abiraterono pusinės eliminacijos periodas pailgėja iki maždaug 18 valandų asmenims su nesunki kepenų funkcijos sutrikimu, ir apytikriai iki 19 valandų asmenims su vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu.

Kitame tyrime abiraterono farmakokinetinės savybės buvo tirtos tiriamiesiems, kuriems jau buvo nustatytas sunkus (n = 8) kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), ir 8 sveikiems kontrolinės grupės tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo normali. Abiraterono *AUC* padidėjo maždaug 600 %, o laisvo vaistinio preparato frakcija padidėjo 80 % tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Pacientams, jau prieš gydymą sergantiems nesunki kepenų pakenkimu, dozės keisti nereikia. Abiraterono acetato vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda turi aiškiai persverti galimą riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Abiraterono acetato turi nevartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kuriems gydymo metu išsivysto toksinis poveikis kepenims, gali reikėti sustabdyti gydymą ir koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Abiraterono acetato farmakokinetika pacientų, sergančių paskutinės stadijos inkstų liga ir kuriems reguliariai atliekama hemodializė, organizme buvo palyginta su farmakokinetika kontrolinių asmenų, kurių inkstų funkcija normali, organizme. Pavartojus per burną vienkartinę 1 000 mg dozę, sisteminė abiraterono ekspozicija paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems ir hemodializuojamiems pacientams nepadidėjo. Skiriant vaistinį preparatą pacientams su inkstų pakenkimu, įskaitant sunkų inkstų pakenkimą, dozės mažinti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Vis dėlto, klinikinės patirties su prostatos vėžiu ir sunkiu inkstų pakenkimu sergančiais pacientais nėra. Gydant šiuos pacientus patartinas atsargumas.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Visuose toksiškumo tyrimuose su gyvūnais buvo reikšmingai sumažėję cirkuliuojančio testosterono kiekiai. Kaip pasekmė buvo stebimi organų masės sumažėjimas ir morfologiniai ir (ar) histopatologiniai reprodukcijos organų, antinksčių, hipofizės ir pieno liaukų pokyčiai. Visi pokyčiai rodė visišką arba dalinį grįžtamumą. Pokyčiai reprodukcijos organuose ir androgenams jautriuose organuose atitinka abiraterono farmakologines savybes. Visi su gydymu susiję hormonų pokyčiai buvo grįžtami arba rodė grįžimą į normą po 4 savaičių atsistatymo periodo.

Vaisingumo tyrimuose su žiurkių patiniais ir patelėmis abiraterono acetatas sumažino vislumą, kuris pilnai atsistatė per 4-16 savaičių po abiraterono acetato vartojimo nutraukimo.

Toksinio poveikio vystymuisi tyrime su žiurkėmis abiraterono acetatas veikė nėštumą, įskaitant sumažėjusią vaisiaus kūno masę ir išgyvenamumą. Buvo pastebėtas poveikis išoriniams lytiniais organams, nors abiraterono acetatas nesukelė teratogeninio poveikio.

Šiuose su žiurkėmis atliktuose toksinio poveikio vaisingumui ir vystymuisi tyrimuose visas poveikis buvo susijęs su abiraterono farmakologiniu veikimu.

Be toksikologiniuose tyrimuose su gyvūnais matytų reprodukcijos organų pokyčių, įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeninio poveikio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Abiraterono acetatas nesukelė kancerogeninio poveikio 6 mėnesių tyrime su transgeninėmis pelėmis (Tg.rasH2).



24 mėnesių kancerogeniškumo tyrime su žiurkėmis nustatyta, kad abiraterono acetatas padidino intersticinių ląstelių navikų dažnumą sėklidėse. Manoma, kad šis radinys yra susijęs su abiraterono farmakologiniu poveikiu ir yra specifinis žiurkėms. Abiraterono acetatas nebuvo kancerogeniškas žiurkių patelėms.

Veiklioji medžiaga, abirateronas, kelia pavojų vandens aplinkai, ypač žuvims.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmelozės natrio druska  
Laktozė monohidratas  
Magnio stearatas  
Povidonas (K29/K32)  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas  
Natrio laurilsulfatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Apvalūs balti DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, kuriuose yra 120 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Remiantis informacija apie veikimo mechanizmą, šis vaistinis preparatas gali pakenkti vaisiaus vystymuisi, todėl nėščios ar galinčios būti nėščiomis moterys negali tvarkyti jo be apsauginių priemonių, pvz., pirštinių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų vandens aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/714/001

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. rugsėjo 5 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. gegužės 26 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZYTIGA 500 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg abiraterono acetato (*abirateroni acetatas*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 253,2 mg laktozės ir 13,5 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Violetinės spalvos, ovalo formos, plėvele dengtos tabletės (20 mm ilgio ir 10 mm pločio) su „AA“ įspaudu vienoje pusėje ir su „500“ įspaudu kitoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

ZYTIGA kartu su prednizonu arba prednizolonu yra skiriama:

- naujai diagnozuoto didelės rizikos metastazavusio hormonams jautraus prostatos vėžio (mHJPV) gydymui suaugusiems vyrams, vartojant kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT) (žr. 5.1 skyrių);
- metastazavusio kastracijai atsparaus prostatos vėžio (mKAPV) gydymui suaugusiems vyrams, kuriems nėra simptomų arba pasireiškia nedideli simptomai po nesėkmingos androgenų deprivacijos terapijos ir dar nėra klinikinių indikacijų skirti chemoterapiją (žr. 5.1 skyrių);
- suaugusių vyrų, kurių liga progresavo taikant chemoterapiją su docetakseliu arba po jos, (mKAPV) gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą turi skirti atitinkamas sveikatos priežiūros specialistas.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 1 000 mg (dvi 500 mg tabletės), vartojama vieną kartą per parą, kuri privalo nebūti vartojama su maistu (žr. „Vartojimo metodas“ toliau). Tablečių vartojimas su maistu padidina abiraterono sisteminę ekspoziciją (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

#### *Prednizono ar prednizolono dozavimas*

Esant mHJPV ZYTIGA vartojamas kartu su 5 mg prednizono ar prednizolono per parą.

Esant mKAPV ZYTIGA vartojamas su 10 mg prednizono ar prednizolono per parą.

Pacientams, kuriems nėra atlikta chirurginė kastracija, gydymo metu reikia tęsti medicininę kastraciją į liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojantį hormoną (LHAH) panašiu vaistiniu preparatu.

#### *Rekomenduojamas stebėjimas*

Serumo transaminazių aktyvumas turi būti nustatytas prieš pradėdant gydymą, pirmuosius tris gydymo mėnesius kas dvi savaites, o vėliau – kas mėnesį. Kas mėnesį turi būti tikrinamas kraujospūdis, kalio koncentracija serume ir skysčių susilaikymas. Vis dėlto pacientus, kuriems yra reikšminga stazinio

širdies nepakankamumo rizika, per pirmuosius tris gydymo mėnesius reikia stebėti kas 2 savaites, o vėliau – kas mėnesį (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą buvo hipokalemija arba hipokalemija išsivysto gydant ZYTIGA, apsvastykite kalio koncentracijos palaikymą ties  $\geq 4,0$  mmol/l riba.

Pacientams, kuriems pasireiškia  $\geq 3$  sunkumo laipsnio toksiškumas, įskaitant hipertenziją, hipokalemiją, edemą ir kitą nemineralkortikoidinį toksiškumą, gydymą reikia sustabdyti ir skirti tinkamas gydomasias priemones. Gydymo ZYTIGA negalima atnaujinti tol, kol toksinio poveikio simptomai nesumažėja iki 1 sunkumo laipsnio arba pradinio lygmens.

Praleidus ZYTIGA, prednizono ar prednizolono paros dozę, gydymą reikia tęsti kitą dieną įprastine paros doze.

#### *Toksinis poveikis kepenims*

Pacientams, kuriems gydymo metu išsivysto toksinis poveikis kepenims (alaninaminotransferazės [ALT] aktyvumas arba aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas padidėja daugiau kaip 5 kartus virš viršutinės normos ribos [VNR]), gydymas turi būti nedelsiant sustabdomas (žr. 4.4 skyrių).

Paciento kepenų funkcijos tyrimų rezultatams grįžus į pradinį lygį, pakartotinis gydymas gali būti taikomas skiriant sumažintą dozę – po 500 mg (vieną tabletę) vieną kartą per parą. Pakartotinai gydomiems pacientams serumo transaminazių aktyvumas pirmuosius tris mėnesius turi būti tikrinamas mažiausiai kas dvi savaites, vėliau – kas mėnesį. Jei toksinis poveikis kepenims pasikartoja skiriant sumažintą 500 mg per parą dozę, gydymas turi būti nutrauktas.

Jeigu taikant gydymą pacientams bet kuriuo metu išsivysto sunkus toksinis poveikis kepenims (ALT arba AST aktyvumas 20 kartų didesnis už VNR), gydymas turi būti nutrauktas ir pacientai neturi būti pakartotinai gydomi.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams su jau prieš gydymą esančiu nesunkiu kepenų pakenkimu (*Child-Pugh* klasė A) dozės koreguoti nereikia.

Įrodyta, kad vidutinio sunkumo kepenų pakenkimas (*Child-Pugh* klasė B) sisteminę abiraterono ekspoziciją po vienkartinį geriamųjų 1 000 mg abiraterono acetato dozių padidina apytiksliai keturis kartus (žr. 5.2 skyrių). Klinikinio saugumo ir veiksmingumo duomenų apie kartotinių abiraterono acetato dozių vartojimą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu kepenų pakenkimu (*Child-Pugh* klasė B arba C), nėra. Dozės nustatyti neįmanoma. ZYTIGA vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda turi aiškiai persverti galimą riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). ZYTIGA neturi vartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, sergantiems inkstų pakenkimu, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto, klinikinės patirties su prostatos vėžiu ir sunkiu inkstų pakenkimu sergančiais pacientais nėra. Gydant šiuos pacientus patartinas atsargumas (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

ZYTIGA nėra skirtas vaikų populiacijai.

#### Vartojimo metodas

ZYTIGA skirtas vartoti per burną.

Tabletės turi būti vartojamas praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio, o išgėrus tablečių, negalima valgyti mažiausiai vieną valandą. Jos turi būti nuryjamos nekramčius, užgeriant vandeniu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėščios arba galinčios būti nėščiomis moterys (žr. 4.6 skyrių).
- Sunkus kepenų pakenkimas [C klasės pagal *Child-Pugh* (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius)].

- ZYTIGA su prednizonu ar prednizolonu negalima vartoti derinyje su Ra-223.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Hipertenzija, hipokalemija, skysčių susilaikymas organizme ir širdies nepakankamumas dėl mineralkortikoidų pertekliaus

ZYTIGA gali sukelti hipertenziją, hipokalemiją ir skysčių susilaikymą organizme (žr. 4.8 skyrių) kaip pasekmė CYP17 slopinimo sukulto padidėjusio mineralkortikoidų kiekio (žr. 5.1 skyrių). Kartu vartojant kortikosteroidų, yra slopinamas adrenokortikotropinio hormono (AKTH) išsiskyrimas, todėl sumažėja šių nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas. Reikalingas atsargumas gydant pacientus, kurių gretutinės ligos gali pablogėti dėl kraujospūdžio padidėjimo, hipokalemijos (pvz., tuos, kurie vartoja širdį veikiančių gliukozidų), ar skysčių susilaikymo organizme (pvz., sergančius širdies nepakankamumu, sunkios ar nestabilios krūtinės anginos, neseniai įvykusio miokardo infarkto ar skilvelių aritmijos, bei sunkiu inkstų pakenkimu sergančius pacientus).

ZYTIGA reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems buvo pasireiškusi širdies ir kraujagyslių liga. III fazės tyrimuose su ZYTIGA nebuvo įtraukti pacientai, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, kliniškai reikšminga širdies liga, pasireiškusia miokardo infarktu, arba arterijų trombozės atvejais per paskutiniuosius 6 mėnesius, sunkia arba nestabilia krūtinės angina, III ar IV klasės pagal Niujorko širdies asociaciją (NYHA) širdies nepakankamumu (tyrimas 301) ar nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimai 3011 ir 302) arba < 50 % širdies išstūmimo frakcija. Iš tyrimų 3011 ir 302 buvo pašalinti pacientai, kuriems pasireiškė prieširdžių virpėjimas arba kitokia širdies aritmija, dėl kurios reikėjo gydyti vaistiniaisiais preparatais. Saugumas pacientams, kuriems kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) yra < 50 % ar yra III arba IV klasės (pagal NYHA) širdies nepakankamumas (tyrime 301) arba nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumas (tyrimuose 3011 ir 302), nebuvo nustatytas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Prieš gydant pacientus, kuriems yra reikšminga stazinio širdies nepakankamumo rizika (pvz., anksčiau buvęs širdies nepakankamumas, nekontroliuojama hipertenzija arba širdies sutrikimai, tokie kaip išeminė širdies liga), apsvarstykite širdies funkcijos įvertinimą (pvz., elektrokardiogramą). Prieš pradėdant gydymą ZYTIGA, reikia gydyti širdies nepakankamumą ir optimizuoti širdies funkciją. Hipertenzija, hipokalemija ir skysčių susilaikymas turi būti koreguoti ir kontroliuojami. Gydymo metu tikrinti kraujospūdį, kalio koncentraciją serume, skysčių kaupimąsi (kūno masės prieaugį, periferinę edemą), ir stebėti, ar neatsiranda kitų stazinio širdies nepakankamumo požymių ar simptomų per pirmuosius 3 mėnesius reikia kas dvi savaites, vėliau – kas mėnesį, o esamus nukrypimus koreguoti. Pacientams, kuriems pasireiškė su ZYTIGA vartojimu susijusi hipokalemija, buvo stebėtas QT intervalo pailgėjimas. Esant kliniškai reikšmingam širdies funkcijos sumažėjimui reikia pagal klinikines indikacijas įvertinti širdies funkciją, pradėti reikiamą gydymą ir apsvarstyti būtinybę nutraukti šį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

##### Toksinis poveikis kepenims ir kepenų pakenkimas

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu pasitaikė ženklus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejai, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą vaistiniu preparatu ar pakeisti jo dozę (žr. 4.8 skyrių). Serumo transaminazių aktyvumą serume reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą, pirmuosius tris mėnesius kas dvi savaites, o vėliau – kas mėnesį. Jei pasireiškia apie toksinį poveikį kepenims verčiantys galvoti klinikiniai simptomai ar požymiai, nedelsiant reikia nustatyti transaminazių aktyvumą serume. Jei bet kuriuo metu ALT arba AST daugiau kaip 5 kartus viršija VNR, gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas ir atidžiai monitoruojama kepenų funkcija. Pakartotinai gydyti galima tik paciento kepenų funkcijos tyrimų rezultatams grįžus į pradinį lygį, ir skiriant mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Jeigu, skiriant gydymą, pacientui bet kuriuo metu išsivysto toksinis poveikis kepenims (ALT arba AST 20 kartų viršija VNR), gydymą reikia nutraukti ir pakartotinai šių pacientų negydyti.

Klinikiniuose tyrimuose nebuvo įtraukti pacientai, sergantys aktyviu ar simptomiškai pasireiškiančiu virusiniu hepatitu; taigi duomenų, patvirtinančių ZYTIGA vartojimą šioje pacientų grupėje, nėra.

Duomenų apie kartotinių abiraterono acetato dozių vartojimo pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų pakenkimas (B arba C klasės pagal *Child-Pugh*), klinikinį saugumą ir veiksmingumą nėra. ZYTIGA vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda turi aiškiai persverti galimą riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). ZYTIGA neturi vartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Poregistracinio stebėjimo metu retai buvo gauta pranešimų apie ūminį kepenų nepakankamumą ir žaibinį hepatitą, kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių).

#### Kortikosteroidų nutraukimas ir paciento apsaugojimas nuo stresinių situacijų

Pacientams nutraukus vartoti prednizoną ar prednizoloną, patartina imtis atsargumo priemonių ir turi būti atliekamas monitoringas dėl antinksčių žievės nepakankamumo. Jei, nutraukus prednizono ar prednizolono vartojimą, gydymas ZYTIGA yra tęsiamas, pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda mineralkortikoidų pertekliaus simptomų (žr. informaciją aukščiau).

Prednizonu ar prednizolonu gydomiems pacientams, kurie patiria neįprastą stresą, gali būti skiriamos padidintos kortikosteroidų dozės prieš stresinę situaciją, stresinės situacijos metu ir po jos.

#### Kaulų tankis

Vyrams, sergantiems metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu, gali sumažėti kaulų tankis. ZYTIGA vartojimas kartu su gliukokortikoidu šį poveikį gali sustiprinti.

#### Ankstesnis ketokonazolo vartojimas

Pacientams, kurie dėl prostatos vėžio anksčiau buvo gydyti ketokonazolu, galima tikėtis žemesnių atsako dažnių.

#### Hiperglikemija

Dėl gliukokortikoidų vartojimo gali padidėti hiperglikemija, todėl reikia dažniau matuoti gliukozės koncentracijas cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje.

#### Vartojimas kartu su chemoterapija

ZYTIGA vartojimo kartu su citotoksine chemoterapija saugumas ir veiksmingumas nenustatyti (žr. 5.1 skyrių).

#### Pagalbinių medžiagų netoleravimas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Šio vaistinio preparato dviejų tablečių dozės sudėtyje taip pat yra daugiau nei 1,18 mmol (arba 27 mg) natrio. Į tai reikia atkreipti dėmesį pacientams, kurie laikosi dietos su kontroliuojamu natrio kiekiu.

#### Galimos rizikos

Vyrams, kurie serga metastazavusiu prostatos vėžiu, įskaitant gydomus ZYTIGA, gali pasireikšti anemija ir lytinės funkcijos sutrikimas.

#### Poveikis skeleto raumenims

Buvo pranešta apie miopatijos ir rbdomiolizės atvejus ZYTIGA gydytiems pacientams. Dauguma šių atvejų išryškėjo per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir praėjo po to, kai buvo nutrauktas gydymas ZYTIGA. Rekomenduojama atsargiai skirti pacientams, kurie tuo pačiu metu yra gydomi vaistiniais preparatais, žinomais sąsajomis su miopatija arba rbdomiolize.

#### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Dėl rizikos, kad sumažės abiraterono ekspozicija, gydymo metu reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorius, išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių, (žr. 4.5 skyrių).

### Abiraterono ir prednizono ar prednizolono derinys su Ra-223

Gydymas abirateronu su prednizonu ar prednizolonu derinyje su Ra-223 yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių) dėl klinikinių tyrimų metu pastebėtos padidėjusios kaulų lūžių rizikos ir padidėjusios mirtinumų tikimybės tarp pacientų, sergančių prostatos vėžiu, kuriems nėra simptomų arba simptomai yra lengvi.

Tolesnio gydymo Ra-223 rekomenduojama nepradėti bent 5 dienas po paskutinio ZYTIGA derinio su prednizonu ar prednizolonu suvartojimo.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Maisto poveikis abiraterono acetatui

Vartojimas kartu su maistu žymiai padidina abiraterono acetato absorbciją. Veiksmingumas ir saugumas, kai vartojama kartu su maistu, nėra nustatytas, todėl šis vaistinis preparatas privalo nebūti vartojamas su maistu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

#### *Galimybė kitiems vaistiniams preparatams paveikti abiraterono ekspozicijas*

Klinikiniame farmakokinetinės sąveikos tyrime, kuriame sveiki tiriamieji pirmiau buvo gydyti stipraus poveikio CYP3A4 sužadinančiu vaistiniu preparatu rifampicinu po 600 mg per parą 6 paras, o po to pavartojo vieną 1 000 mg abiraterono acetato dozę, vidutinis abiraterono AUC<sub>∞</sub> plazmoje sumažėjo 55 %.

Gydymo metu reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, rifabutiną, rifapentiną, fenobarbitalį, jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatus), išskyrus atvejus, kai nėra kitų gydymo galimybių.

Atskirame klinikiniame farmakokinetinės sąveikos tyrime, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo vartojimas kartu nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio abiraterono farmakokinetikai.

#### *Galimybė daryti poveikį kitų vaistinių preparatų ekspozicijoms*

Abirateronas yra vaistinius preparatus metabolizuojančių kepenų fermentų CYP2D6 ir CYP2C8 inhibitorius. Tyrime, kuriame buvo nustatinėjamas abiraterono acetato (ir kartu vartojamo prednizono) poveikis vienkartinei CYP2D6 substrato dekstrometorfano dozei, sisteminė dekstrometorfano ekspozicija (AUC) padidėjo apytikriai 2,9 karto. Dekstorfano (aktyvaus dekstrometorfano metabolito) AUC<sub>24</sub> padidėjo apytiksliai 33 %.

Patartinas atsargumas, kai skiriama kartu su vaistiniais preparatais, aktyvuojamais ar metabolizuojamais CYP2D6, ypač su vaistiniais preparatais, kurie turi siaurą terapinį indeksą. Reikia apsvarstyti siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP2D6, dozę mažinimą. CYP2D6 metabolizuojamų vaistinių preparatų pavyzdžiai apima metoprololį, propranololį, dezipraminą, venlafaksiną, haloperidolį, risperidoną, propafenoną, flekainidą, kodeiną, oksikodoną ir tramadolį (paskutiniams trims vaistiniams preparatams CYP2D6 reikalingas tam, kad susidarytų jų aktyvūs analgeziniai metabolitai).

Su CYP2C8 susijusios vaistinių preparatų sąveikos tyrime su sveikais tiriamaisiais, pioglitazoną pavartojus kartu su vienkartine 1 000 mg abiraterono acetato doze, pioglitazono AUC padidėjo 46 %, o kiekvieno iš veikliųjų metabolitų M-III ir M-IV AUC sumažėjo 10 %. Nors šie rezultatai rodo, kad, ZYTIGA pavartojus kartu su vaistiniais preparatais, kurie daugiausia yra eliminuojami veikiant CYP2C8, kliniškai reikšmingo ekspozicijos padidėjimo nelaukiama, jeigu vartojama kartu, pacientus reikia stebėti dėl toksinio poveikio, susijusio su kartu vartojamu siauro terapinio indekso CYP2C8 substratu, požymių.

Tiriant *in vitro* buvo nustatyta, kad pagrindiniai metabolitai abiraterono sulfatas ir N-oksido abiraterono sulfatas slopina kepenų sunaudojimo nešiklį OATP1B1 ir dėl to gali didinti vaistinių

preparatų, kuriuos eliminuoja OATP1B1, koncentracijas. Klinikinių duomenų, kurie patvirtintų su nešikliu susijusią sąveiką, nėra.

#### *Vartojimas su produktais, kurie pailgina QT intervalą*

Kadangi gydymas androgenų deprivacija gali pailginti QT intervalą, patartinas atsargumas, kai ZYTIGA skiriama su vaistiniais preparatais, žinomai pailginančiais QT intervalą, ar vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti *torsades de pointes*, tokiais kaip antiaritminiai vaistiniai preparatai, priklausantys IA klasei (pvz., chinidinas, dizopiramidas) ir III klasei (pvz., amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas), metadonas, moksifloksacinas, antipsichoziniai vaistiniai preparatai ir t.t.

#### *Vartojimas su spironolaktonu*

Spironolaktonas jungiasi prie androgenų receptorių ir gali didinti prostatos specifinio antigeno (PSA) koncentracijas. Vartoti kartu su ZYTIGA nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterims

Klinikinių duomenų apie ZYTIGA vartojimą nėštumo metu nėra, ir šis vaistinis preparatas nėra skirtas vartoti vaisingo amžiaus moterims.

### Vyrų ir moterų kontracepcija

Nežinoma, ar abirateronas arba jo metabolitai patenka į spermą. Jeigu pacientas lytiškai santykiauja su nėščia moterimi, reikia naudoti prezervatyvą. Jeigu pacientas lytiškai santykiauja su vaisingo amžiaus moterimi, reikia naudoti prezervatyvą kartu su kitu veiksmingu kontracepcijos metodu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Nėštumas

ZYTIGA neskirtas vartoti moterims ir yra kontraindikuotinas nėščioms ar galinčioms būti nėščiomis moterims (žr. 4.3 ir 5.3 skyrių).

### Žindymas

ZYTIGA nėra skirtas moterims.

### Vaisingumas

Abirateronas veikė žiurkių patinų ir patelių vislumą, bet toks poveikis buvo pilnai grįžtamas (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

ZYTIGA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Išanalizavus visų III fazės ZYTIGA tyrimų duomenis apie nepageidaujamas reakcijas, nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 10 ar daugiau procentų pacientų, buvo periferinė edema, hipokalemija, hipertenzija, šlapimo takų infekcija bei alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas.

Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos yra širdies sutrikimai, toksinis poveikis kepenims, kaulų lūžiai ir alerginis alveolitas.

Dėl savo veikimo mechanizmo farmakodinamikos ZYTIGA gali sukelti hipertenziją, hipokalemiją ir skysčių susilaikymą organizme. III fazės tyrimuose tikėtinos mineralkortikoidų nepageidaujamos reakcijos buvo dažniau stebimos abiraterono acetatu gydomiems pacientams, nei placebo vartojusiems pacientams, atitinkamai: hipokalemija 18 %, lyginant su 8 %, hipertenzija 22 %, lyginant su 16 %, ir skysčių susilaikymas organizme (periferinė edema) 23 %, lyginant su 17 %. Abiraterono acetatu gydomiems pacientams buvo stebima 3 ir 4 laipsnio pagal CTCAE (angl. *Common Terminology*



*Criteria for Adverse Events* – nepageidaujamų reiškinių bendrieji terminologijos kriterijai, versija 4.0) hipokalemija buvo atitinkamai stebėta 6 % ir 2 % pacientų, bei 3 ir 4 laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) hipertenzija buvo atitinkamai stebėta 8 % ir 5 % pacientų, 3 ir 4 laipsnio skysčių susilaikymas (periferinė edema) atitinkamai buvo stebėtas 1 % ir 1 % pacientų. Mineralkortikoidų reakcijas paprastai buvo galima kontroliuoti mediciniškai. Kartu vartojami kortikosteroidai sumažina šių nepageidaujamų reakcijų dažnį ir sunkumą (žr. 4.4 skyrių).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Pacientų, sergančių metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu ir vartojusių LHAH analogą, ar kuriems anksčiau buvo atlikta orchektomija, tyrimuose ZYTIGA buvo skiriama 1 000 mg paros doze kartu su maža prednizono ar prednizolono doze (5 arba 10 mg per parą, priklausomai nuo indikacijos).

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką yra išvardytos žemiau pagal dažnio grupes. Dažnio grupės yra skirstomos taip: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ); dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); retos (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ); labai retos ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Su kiekviena dažnio grupe nepageidaujami poveikiai yra pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikiniuose tyrimuose ir vaistiniam preparatui patekus į rinką**

<b>Organų sistemų klasės</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos ir dažnis</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Labai dažnos: šlapimo takų infekcija Dažnos: sepsis
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	Nedažnos: antinksčių nepakankamumas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Labai dažnos: hipokalemija Dažnos: hipertrigliceridemija
<b>Širdies sutrikimai</b>	Dažnos: širdies nepakankamumas*, krūtinės angina, prieširdžių virpėjimas, tachikardija Nedažnos: kitos aritmijos Dažnis nežinomas: miokardo infarktas, QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Labai dažnos: hipertenzija
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	Retos: alerginis alveolitas <sup>a</sup>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Labai dažnos: viduriavimas Dažnos: dispepsija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	Labai dažnos: padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas ir (arba) padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas <sup>b</sup> Retos: žaibinis hepatitas, ūminis kepenų nepakankamumas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Dažnos: išbėrimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Nedažnos: miopatija, rbdomiolizė
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Dažnos: hematurija
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Labai dažnos: periferinė edema
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	Dažnos: kaulų lūžiai**

- 
- \* Širdies nepakankamumas taip pat apima stazinį širdies nepakankamumą, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimą ir sumažėjusią išstūmimo frakciją.
- \*\* Kaulų lūžiai apima oteoporozę ir visus lūžius, išskyrus patologinius kaulų lūžius.
- <sup>a</sup> Spontaniniai pranešimai vaistiniam preparatui patekus į rinką.
- <sup>b</sup> Alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas apima ALT aktyvumo padidėjimą, AST aktyvumo padidėjimą ir nenormalią kepenų funkciją.

Pacientams, gydomiems abiraterono acetatu, pasireiškė šios III laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) nepageidaujamos reakcijos: hipokalemija 5 %; šlapimo takų infekcija 2 %, padidėjęs alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumas 4 %, hipertenzija 6 %, kaulų lūžiai 2 %; periferinė edema, širdies nepakankamumas ir prieširdžių virpėjimas po 1 %. III laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) hipertrigliceridemija ir krūtinės angina pasireiškė < 1 % pacientų. IV laipsnio pagal CTCAE (versija 4.0) šlapimo takų infekcija, padidėjęs alaninaminotransferazės ir (arba) aspartataminotransferazės aktyvumas, hipokalemija, širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas ir kaulų lūžiai pasireiškė < 1 % pacientų.

Hipertenzija ir hipokalemija pasireiškė dažniau hormonams jautrių pacientų populiacijoje (tyrimas 3011). Hipertenzija buvo stebėta 36,7 % hormonams jautrių pacientų populiacijos pacientų (tyrimas 3011), palyginti su 11,8 % ir 20,2 % pacientų, dalyvavusių, atitinkamai, 301 ir 302 tyrimuose. Hipokalemija buvo nustatyta 20,4 % hormonams jautrių pacientų populiacijos pacientų (tyrimas 3011), palyginti su 19,2 % ir 14,9 % pacientų, dalyvavusių, atitinkamai, 301 ir 302 tyrimuose.

Nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni ir sunkesni pacientams, kurių pradinė veiklumo būklė atitiko *ECOG2* (angl. *the Eastern Cooperative Oncology Group* – JAV Rytų kooperatinės onkologijos grupė) kategoriją, ir senyvų pacientų (75 metų ar vyresnių) pogrupiuose.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos*

Trijuose III fazės tyrimuose nebuvo įtraukti pacientai, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, kliniškai reikšminga širdies liga, pasireiškusia miokardo infarktu, arba arterijų trombozės atvejais per paskutiniuosius 6 mėnesius, sunkia arba nestabilia krūtinės angina, III arba IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimas 301) arba nuo II iki IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu (tyrimuose 3011 ir 302), arba < 50 % širdies išstūmimo frakcija. Visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams (tiek veiklų preparatą, tiek placebą vartojusiems pacientams) kartu buvo taikomas androgenų kiekį mažinantis gydymas, daugiausiai skiriant LHAH analogus, kurie buvo susiję su diabetu, miokardo infarktu, cerebrovaskuliniu įvykiu ir staigia kardialine mirtimi. III fazės tyrimuose širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams, vartojusiems abiraterono acetatą, palyginti su pacientais, vartojusiais placebą, buvo toks: prieširdžių virpėjimas 2,6 %, palyginti su 2,0 %, tachikardija 1,9 %, palyginti su 1,0 %, krūtinės angina 1,7 %, palyginti su 0,8 %, širdies nepakankamumas 0,7 %, palyginti su 0,2 % ir aritmija 0,7 %, palyginti su 0,5 %.

##### *Toksinis poveikis kepenims*

Buvo pranešta apie toksinį poveikį kepenims su padidėjusiu ALT, AST aktyvumu ir bendru bilirubino kiekiu abiraterono acetatu gydomiems pacientams. Visuose III fazės klinikiniuose tyrimuose apie 3 ir 4 laipsnio hepatotoksiškumą (pvz., ALT ar AST aktyvumo padidėjimas > 5 kartus viršijantis viršutinės normos ribą ar bilirubino kiekio padidėjimas > 1,5 karto viršijantis viršutinę normos ribą) buvo pranešta apytiksliai 6 % abiraterono acetatą vartojusių pacientų, paprastai per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Remiantis tyrimo 3011 duomenimis, 3-čiojo ar 4-ojo laipsnių hepatotoksinis poveikis pasireiškė 8,4 % ZYTIGA gydytų pacientų. Dešimt Zytiga vartojusių pacientų nutraukė gydymą dėl hepatotoksinio poveikio: dviem pasireiškė 2-ojo laipsnio hepatotoksinis poveikis, šešiams – 3-čiojo laipsnio hepatotoksinis poveikis ir dviem 4-ojo laipsnio hepatotoksinis poveikis. Nė vienas tyrimo 3011 dalyvavęs pacientas nemirė dėl hepatotoksinio poveikio. III fazės klinikiniuose tyrimuose pacientams, kuriems pradinis ALT ar AST aktyvumas buvo padidėjęs, buvo labiau tikėtina, kad gydymo metu kepenų funkcijos tyrimų rodikliai padidės, nei pacientams, kurių pradinis ALT ar AST aktyvumas buvo normalus. Pastebėjus ALT ar AST aktyvumo padidėjimą, > 5 kartus viršijantį viršutinę normos ribą, ar bilirubino koncentracijos padidėjimą, > 3 kartus viršijantį viršutinę normos ribą, abiraterono acetato vartojimas buvo sustabdytas arba nutrauktas. Dviem atvejais įvyko ženklus kepenų funkcijos tyrimų rodiklių padidėjimas (žr. 4.4 skyrių). Šiems dviems pacientams, kurių pradinė

kepenų funkcija buvo normali, ALT arba AST aktyvumas padidėjo 15-40 kartų virš viršutinės normos ribos, o bilirubino koncentracija viršijo viršutinę normos ribą 2-6 kartus. Nutraukus gydymą, abiem pacientams kepenų funkcijos tyrimų rezultatai normalizavosi, o vienas pacientas buvo pakartotinai gydytas be grįžtamo rodiklių padidėjimo. Tyrime 302 III arba IV sunkumo laipsnio ALT arba AST aktyvumo padidėjimai buvo stebėti 35 (6,5 %) abiraterono acetatu gydytiems pacientams. Aminotransferazių aktyvumo padidėjimai išnyko visiems, išskyrus 3 pacientus (2-iems su naujai diagnozuotomis daugybinėmis metastazėmis kepenyse ir 1-am su AST aktyvumo padidėjimu praėjus maždaug 3 savaitėms po paskutinės abiraterono acetato dozės). III fazės klinikinių tyrimų metu pranešta, kad dėl ALT ir AST aktyvumo padidėjimo ar sutrikusios kepenų funkcijos gydymas buvo nutrauktas atitinkamai 1,1 % abiraterono acetatu gydytų pacientų bei 0,6 pacientų, vartojusių placebo. Apie mirties atvejus dėl hepatotoksinių reiškinių nepranešta.

Klinikiniuose tyrimuose toksinio poveikio kepenims rizika buvo sumažinta neįtraukiant pacientų, kurie prieš tyrimą sirgo hepatitu arba kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo reikšmingai pakitę. Pacientai, kurių pradiniai ALT ir AST rodmenys daugiau kaip 2,5 karto viršijo VNR, bilirubino koncentracijos daugiau kaip 1,5 karto viršijo VNR, sergantys aktyviu arba simptomus sukeliančiu virusiniu hepatitu ar lėtine kepenų liga ir pacientai, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas sukėlė antrinį ascitą arba kraujavimo sutrikimą, iš tyrimo 3011 buvo pašalinti. Iš tyrimo 301 buvo pašalinti pacientai, kurių pradinis ALT ir AST aktyvumas  $\geq 2,5$  kartų viršijo viršutinę normos ribą, nesant metastazių kepenyse, ir  $> 5$  kartus viršijo viršutinę normos ribą, esant metastazėms kepenyse. Tyrime 302 negalėjo dalyvauti pacientai, kurie turėjo metastazių kepenyse, ir nebuvo įtraukti pacientai, kurių pradinis ALT ir AST aktyvumas buvo  $\geq 2,5 \times$  VNR. Klinikiniuose tyrimuose dalyvaujantiems pacientams išsivystę nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodikliai buvo energingai tvarkomi reikalaujant gydymo pertrūkio ir pakartotinį gydymą leidžiant pradėti tik kepenų funkcijos tyrimų rodikliams sugrįžus į pradinį lygį (žr. 4.2 skyrių). Pacientai, kuriems ALT arba AST aktyvumas  $> 20$  kartų viršijo viršutinę normos ribą, pakartotinai nebuvo gydomi. Šių pacientų pakartotinio gydymo saugumas nėra žinomas. Toksinio poveikio kepenims mechanizmas nėra suprantamas.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

ZYTIGA perdozavimo žmonėms patirtis yra ribota.

Specialaus priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju vartojimą reikia sustabdyti ir imtis bendrų palaikomųjų priemonių, įskaitant aritmijų, hipokalemijos ir skysčių susilaikymo organizme požymių ir simptomų monitoringą. Taip pat reikia įvertinti ir kepenų funkciją.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: endokrininė terapija, kiti hormonų antagonistai ir susiję preparatai, ATC kodas: L02BX03

#### Veikimo mechanizmas

Abiraterono acetatas (ZYTIGA) *in vivo* virsta abirateronu, androgenų biosintezės inhibitoriumi. Konkrečiai – abirateronas selektyviai slopina fermentą 17 $\alpha$ -hidroksilazę/C17,20-liazę (CYP17). Šis fermentas yra išreikštas ir reikalingas androgenų biosintezėi sėklidžių, antinksčių ir prostatos navikų audiniuose. CYP17 katalizuoja pregnenolono ir progesterono vartimą testosterono prekursoriais – DHEA (dehidroepiandrosteronu) ir androstenedionu, atitinkamai per 17 $\alpha$ -hidroksilinimą ir

C17,20 jungties skėlimą. CYP17 slopinimas taip pat sukelia padidėjusią mineralkortikoidų gamybą antinksčiuose (žr. 4.4 skyrių).

Androgenams jautri prostatos karcinoma reaguoja į gydymą, kuris mažina androgenų kiekį. Androgenų kiekį mažinančio gydymo būdai, tokie kaip gydymas LHAH analogais ar atliekant orchektomiją, sumažina androgenų gamybą sėklidėse, tačiau neveikia androgenų gamybos antinksčiuose ar navike. Kartu LHAH analogais (ar orchektomija) skiriamas gydymas ZYTIGA sumažina testosterono kiekį serume iki neaptinkamos koncentracijos (naudojant komercinius tyrimus).

#### Farmakodinaminis poveikis

ZYTIGA sumažina testosterono ir kitų androgenų kiekį serume labiau nei vartojant vien tik LHAH analogus ar orchektomiją. Tai yra CYP17 fermento, reikalingo androgenų biosintezei, selektyvaus slopinimo rezultatas. PSA yra naudojamas kaip biologinis žymeklis prostatos vėžiu sergantiems pacientams. III fazės klinikiniame tyrime su pacientais, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija su taksanais buvo neveiksminga, 38 % pacientų, vartojusių abiraterono acetatą, lyginant su 10 % pacientų, vartojusių placebo, mažiausiai 50 % sumažėjo PSA kiekis, lyginant su pradiniu rodmeniu.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas buvo nustatytas trijuose atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose daugiacentriuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (tyrimai 3011, 302 ir 301) su pacientais, kuriems buvo diagnozuotas mHJPV ir mKAPV. Į tyrimą 3011 buvo įtraukti pacientai, sirgę naujai diagnozuota (per 3 atsitiktinio suskirstymo į grupes mėnesius) mHJPV, kurie turėjo didelę riziką prognozuojančių veiksmų. Didelės rizikos prognozė buvo apibūdinama ne mažiau kaip 2 iš 3 toliau išvardytų rizikos veiksmų: (1) 8 ar daugiau Gleason balų; (2) 3 ar daugiau pažeidimų aptikimas skenuojant kaulus; (3) išmatuojamų visceralinių metastazių (išskyrus limfmazgių ligą) buvimas. Aktyvaus gydymo grupėje buvo vartota ZYTIGA 1000 mg dozė per parą kartu su maža 5 mg prednizono doze vieną kartą per parą kartu skiriant ADT (LHAH agonistas ar chirurginis sėklidžių pašalinimas), kuris buvo gydymo standartas. Kontrolinės grupės pacientams vietoj ZYTIGA ir prednizono buvo skirta ADT ir placebo. Į tyrimą 302 buvo įtraukti docetakseliu anksčiau negydyti pacientai, o į tyrimą 301 buvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti docetakseliu. Pacientai vartojo LHAH analogą arba prieš tai buvo atlikta orchektomija. Aktyvioje gydymo grupėje, ZYTIGA buvo skiriamas 1 000 mg paros doze derinant jį su mažos dozės prednizonu arba prednizolonu po 5 mg du kartus per parą. Kontrolinės grupės pacientai vartojo placebo ir prednizoną arba prednizoloną po 5 mg du kartus per parą.

PSA koncentracijos serume tyrimų pokyčiai ne visada numato klinikinę naudą. Taigi visuose tyrimuose buvo rekomenduota pacientams vartoti tiriamuosius vaistinius preparatus tol, kol buvo pasiekti toliau apibūdinti kiekvieno tyrimo gydymo nutraukimo kriterijai.

Visų tyrimų metu nebuvo leista vartoti spironolaktono, nes spironolaktonas jungiasi prie androgenų receptorių ir gali didinti PSA koncentracijas.

#### ***Tyrimas 3011 (pacientai, kuriems naujai diagnozuotas didelės rizikos mHJPV)***

Į tyrimą 3011 įtrauktų pacientų (n = 1199) amžiaus mediana buvo 67 metai. ZYTIGA gydytų pacientų pasiskirstymas pagal rases buvo 832 (69,4 %) europidų, 246 (20,5 %) azijiečių, 25 (2,1 %) juodaodžių ar afroamerikiečių, 80 (6,7 %) kitų rasių, 13 (1,1 %) rasė buvo nežinoma / nepranešta ir 3 (0,3 %) Amerikos indėnų ir Aliaskos čiabuvių. ECOG veiklumo būklė 97 % pacientų buvo įvertinta 0 ar 1 balu. Pacientai, kuriems yra metastazės smegenyse, sergantys nekontroliuojama hipertenzija, reikšminga širdies liga arba II-IV klasės pagal NYHA (angl. *the New York Heart Association* – Niujorko širdies asociacija) širdies nepakankamumu, į tyrimą įtraukti nebuvo. Pacientai, kurių metastazavęs prostatos vėžys prieš tai buvo gydytas vaistiniais preparatais, spinduline terapija ar operuotas, nebuvo įtraukti į tyrimą, išskyrus tuos, kurie iki 3 mėnesių gavo ADT ar 1 kursą paliatyviosios spindulinės terapijos, ar operacinį gydymą metastazavusios ligos keliamiems simptomams gydyti. Bendros pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI) ir radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP). Prieš pradėdant tyrimą, skausmo, išmatuoto naudojant glausto skausmo aprašo sutrumpintą formą (angl. *the Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF]*), balo mediana buvo 2,0 balai abiejose (ir gydymo vaistiniu preparatu, ir placebo vartojimo) grupėse. Be to, kartu su bendromis pagrindinėmis

vertinamosiomis baigtimis, gydymo nauda buvo įvertinta ir atsižvelgiant į laikotarpį iki su skeletu susijusio reiškinio (SSR) atsiradimo, laikotarpį iki kitos prostatos vėžio terapijos, laikotarpį iki chemoterapijos pradžios, laikotarpį iki skausmo progresavimo ir laikotarpį iki PSA progresavimo. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, sutikimo dalyvauti tyrime nutraukimo, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba mirties.

Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo apibūdinamas laikotarpiu, praėjusiu nuo atsitiktinio tiriamųjų grupių sudarymo iki radiografiniais metodais patvirtinto ligos progresavimo pasireiškimo arba mirties dėl bet kokios priežasties. Radiografiniais metodais patvirtintas ligos progresavimas apėmė progresavimą, pastebėtą skenuojant kaulus (atsižvelgiant į modifikuotą PCWG2 [angl. *the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* – prostatos vėžio klinikinių tyrimų darbo grupės] kriterijų), arba minkštųjų audinių pažeidimo progresavimą, pastebėtą atliekant KT arba MRT (remiantis RECIST 1.1 [angl. *the response evaluation criteria in solid tumours* – solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus).

Buvo pastebėtas reikšmingas rIBLP skirtumas tarp gydymo grupių (žr. 2 lentelę ir 1 paveikslėlį).

**2 lentelė. Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo – sluoksniuotosios imties analizė, numatytų gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)**

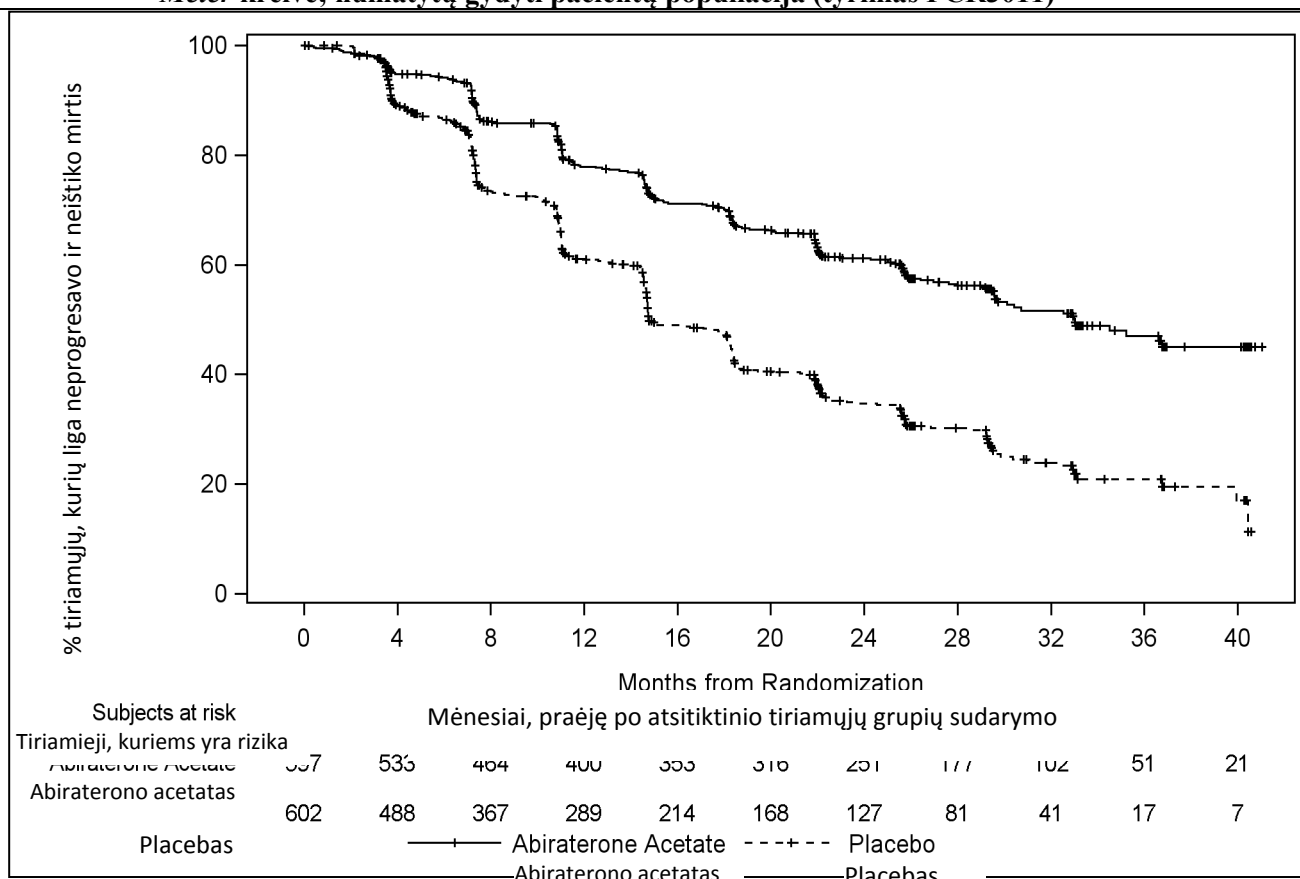
	AA-P	Placebas
Atsitiktiniu būdu į grupes suskirstyti tiriamieji	597	602
Reiškinys	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzūruota	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Laikotarpis iki reiškinio atsiradimo (mėnesiais)		
Mediana		
(95 % PI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Kitimo sritis	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p reikšmė	< 0,0001	
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>bb</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Pastaba. + = cenzūruotas stebėjimas, NE = nenustatomas. Radiografiniais metodais patvirtintas ligos progresavimas ir mirtis apibrėžiami kaip rIBLP reiškiniai. AA-P = tiriamieji, kurie vartojo abiraterono acetatą ir predizoną.

<sup>a</sup> p reikšmė apskaičiuota, atsižvelgiant į logaritminio rango kriterijų, naudojant sluoksniuotąsias imtis pagal ECOG VB balus (0/1 ar 2) ir visceralinį pažeidimą (nėra ar yra).

<sup>b</sup> Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Mažesnis už 1 rizikos santykis rodo AA-P pranašumą.

**1 paveikslėlis. Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė; numatytu gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)**



Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas BI pagerėjimas, rodantis AA-P, vartojamų kartu su ADT pranašumą, mirties rizikai sumažėjus 38 %, palyginti su placebo vartojimu kartu su ADT (SR = 0,621; 95 % PI: 0,509, 0,756; p < 0,0001), viršijant iš anksto nustatytą BI ribą tarpinės analizės 1 metu 0,010 (žr. 3 lentelę ir 2 paveikslėlį).

**3 lentelė. Bendrasis išgyvenamumas – sluoksniuotosios imties analizė, numatytu gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)**

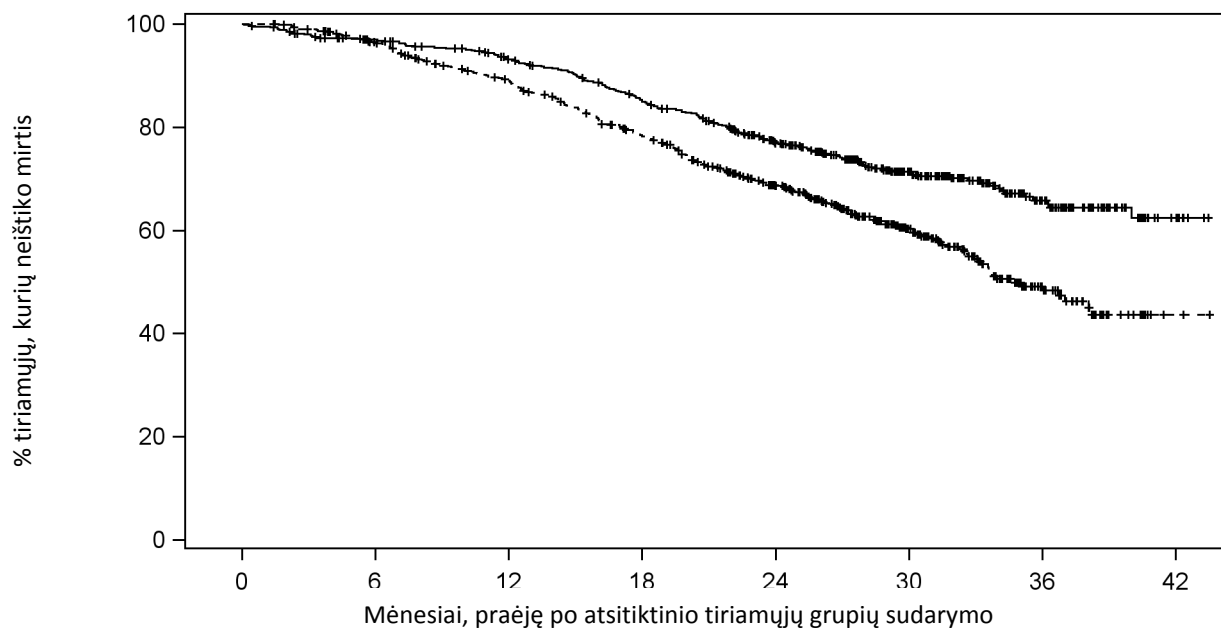
	AA-P	Placebas
Atsitiktiniu būdu į grupes suskirstyti tiriamieji	597	602
Reiškinys	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Cenzūruota	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Bendras išgyvenimas (mėnesiais)		
Mediana (95 % PI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Kitimo sritis	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p reikšmė <sup>a</sup>	< 0,0001	
Santykinė rizika (95 % PI) <sup>b</sup>	0,621 (0,509, 0,756)	

Pastaba. + = cenzūruotas stebėjimas, NE = nenustatomas. AA-P = tiriamieji, kurie vartojo abiraterono acetatą ir predizoną.

<sup>a</sup> p reikšmė apskaičiuota remiantis *log-rank* kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį ECOG VB balus (0/1 ar 2) ir visceralinį pažeidimą (nėra ar yra).

<sup>b</sup> Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcinio rizikų modelio. Mažesnis už 1 rizikos santykis rodo AA-P pranašumą.

**2 paveikslėlis. Išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė; numatytų gydyti pacientų populiacija (tyrimas PCR3011)**



Tiriamieji, kuriems yra rizika

Abiraterono acetatas	597	565	529	479	388	233	93	9
Placebas	602	564	504	432	332	172	57	2

— Abiraterono acetatas    - - - - Placebas

Pogrūpių analizė nuolat rodė gydymo ZYTIGA pranašumą. Gydymo AA-P poveikis rIBLP ir BI iš prieš tyrimą numatytuose pogrūpiuose buvo palankesnis ir atitiko bendrąją tyrimo populiaciją, išskyrus 2 *ECOG* balų pogrūpį, kuriame nebuvo pastebėta naudingo poveikio tendencijų, vis dėlto mažas imties dydis ( $n=40$ ) riboja kokių nors reikšmingų išvadų suformulavimo galimybę.

Be pastebėto bendrojo išgyvenamumo ir rIBLP pagerėjimo buvo įrodytas naudingas ZYTIGA poveikis visoms toliau išvardytoms perspektyviai apibrėžtomis antraeilėmis vertinamosioms baigtims, lyginant su placebo vartojimu.

**Laikotarpis iki su skeletu susijusių reiškinių (SSR) atsiradimo.** Nustatyta 30 % mažesnė su skeletu susijusių reiškinių atsiradimo rizika (SR = 0,703; 95 % PI: [0,539, 0,916],  $p = 0,0086$ ). Laikotarpio iki SSR mediana ZYTIGA ar placebo grupėse nebuvo pasiekta.

**Laikotarpis iki PSA progresavimo, atsižvelgiant į PCWG2 kriterijų.** Laikotarpio iki PSA progresavimo mediana yra 33,2 mėnesio, pacientams vartojant ZYTIGA, ir 7,4 mėnesio, pacientams vartojant placebo (SR = 0,299; 95 % PI: [0,255, 0,352],  $p < 0,0001$ ).

**Laikotarpis iki kitos terapijos.** Laikotarpio iki kitos terapijos mediana tarpinės analizės metu ZYTIGA vartojančių pacientų grupėje nebuvo pasiekta, o placebo vartojančių pacientų grupėje buvo 21,6 mėnesio (SR = 0,415; 95 % PI: [0,346, 0,497],  $p < 0,0001$ ).

**Laikotarpis iki chemoterapijos pradžios.** Laikotarpio iki chemoterapijos pradžios mediana ZYTIGA vartojančių pacientų grupėje nebuvo pasiekta, o placebo vartojančių pacientų grupėje buvo 38,9 mėnesio (SR = 0,443; 95 % PI: [0,349, 0,561],  $p < 0,0001$ ).

**Laikotarpis iki skausmo progresavimo.** Laikotarpio iki skausmo progresavimo mediana ZYTIGA vartojančių pacientų grupėje nebuvo pasiekta, o placebo vartojančių pacientų grupėje buvo 16,6 mėnesio (SR = 0,695; 95 % PI: [0,583, 0,829],  $p < 0,0001$ ).

Dauguma tiriamųjų vertinamųjų baigčių atskleidė gydymo abiraterono acetatu ir prednizonu (AA-P) pranašumą, palyginti su placebo.

*Tyrimas 302 (pacientai, kuriems chemoterapija anksčiau nebuvo taikyta)*

Šiame tyrime buvo įtraukti pacientai, kuriems nebuvo taikyta chemoterapija ir nebuvo simptomų arba pasireiškė nedideli simptomai, ir kuriems dar nebuvo klinikinių indikacijų chemoterapijai. Buvo laikoma, kad simptomų nėra, jeigu stipriausias skausmas per pastarąsias 24 val. pagal glausto skausmo aprašo sutrumpintą formą [angl., *Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)*] buvo įvertintas 0-1 balais, o 2-3 balai buvo įvertinti kaip nedideli simptomai.

Tyrimo 302 (n = 1 088) į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 71 metai pacientams, gydytiems ZYTIGA kartu su prednizonu arba prednizolonu, ir 70 metų pacientams, vartojusiems placebo kartu su prednizonu arba prednizolonu. ZYTIGA gydytų pacientų pasiskirstymas pagal rasę buvo 520 (95,4 %) europidų, 15 (2,8 %) juodaodžių, 4 (0,7 %) azijiečių ir 6 (1,1 %) kitų rasių. Veiklumo būklė pagal Rytų kooperacinės onkologų grupės (angl., *the Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) skalę buvo įvertinta 0 balų 76 % ir 1 balu 24 % pacientų abiejose grupėse. Penkiasdešimčiai procentų pacientų buvo diagnozuotos tik metastazės kauluose, kitiems 31 % pacientų buvo nustatytos metastazės kauluose ir minkštuose audiniuose ar limfmazgiuose, ir 19 % pacientų buvo metastazės tik minkštuose audiniuose ar limfmazgiuose. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotos visceralinės metastazės, buvo pašalinti iš tyrimo. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas ir radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP). Kartu su pagrindinėmis veiksmingumo vertinamosiomis baigtimis, nauda buvo įvertinta taip pat pagal laikotarpį iki opiatų pavartojimo vėžio sukeltam skausmui malšinti, laikotarpį iki citotoksinės chemoterapijos pradžios, laikotarpį iki veiklumo būklės įvertinimo pagal *ECOG* skalę pablogėjimo  $\geq 1$  balu ir laikotarpį iki PSA progresavimo, remiantis prostatos vėžio antrosios darbo grupės (angl., *Prostate Cancer Working Group-2 [PCWG2]*) kriterijais. Tiriamieji gydymo būdai buvo nutraukti, diagnozavus neabejotiną klinikinės būklės progresavimą. Gydymas taip pat galėjo būti nutrauktas tyrėjo nuožiūra, patvirtinus ligos progresavimą radiografiniais metodais.

Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP) buvo įvertintas naudojant nuoseklaus skenavimo tyrimus, kaip apibūdinta *PCWG2* kriterijuose (kaulų pažeidimams) ir modifikuotuose atsako įvertinimo solidinių navikų atveju (angl., *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST]*) kriterijuose (minkštųjų audinių pažeidimams). Analizuojant rIBLP, buvo naudojamas centralizuotai peržiūrimas progresavimo radiografinis įvertinimas.

Planuotos rIBLP analizės metu buvo 401 įvykis, 150 (28 %) pacientų, kurie buvo gydyti ZYTIGA, ir 251 (46 %) pacientui, vartojusiam placebo, radiografiniais metodais buvo diagnozuotas ligos progresavimas arba pacientai mirė. Buvo stebėti reikšmingi rIBLP skirtumai tarp gydymo grupių (žr. 4 lentelę ir 3 paveikslėlį).

**4 lentelė. Tyrimas 302. Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją**

	ZYTIGA (N=546)	Placebas (N=542)
<b>Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP)</b>		
Progresavimas arba mirtis	150 (28 %)	251 (46 %)
rIBLP mediana mėnesiais	Nepasiekta	8,3
(95 % PI)	(11,66; NN)	(8,12; 8,54)
p reikšmė *		< 0,0001
Rizikos santykis **		0,425
(95 % PI)		(0,347; 0,522)

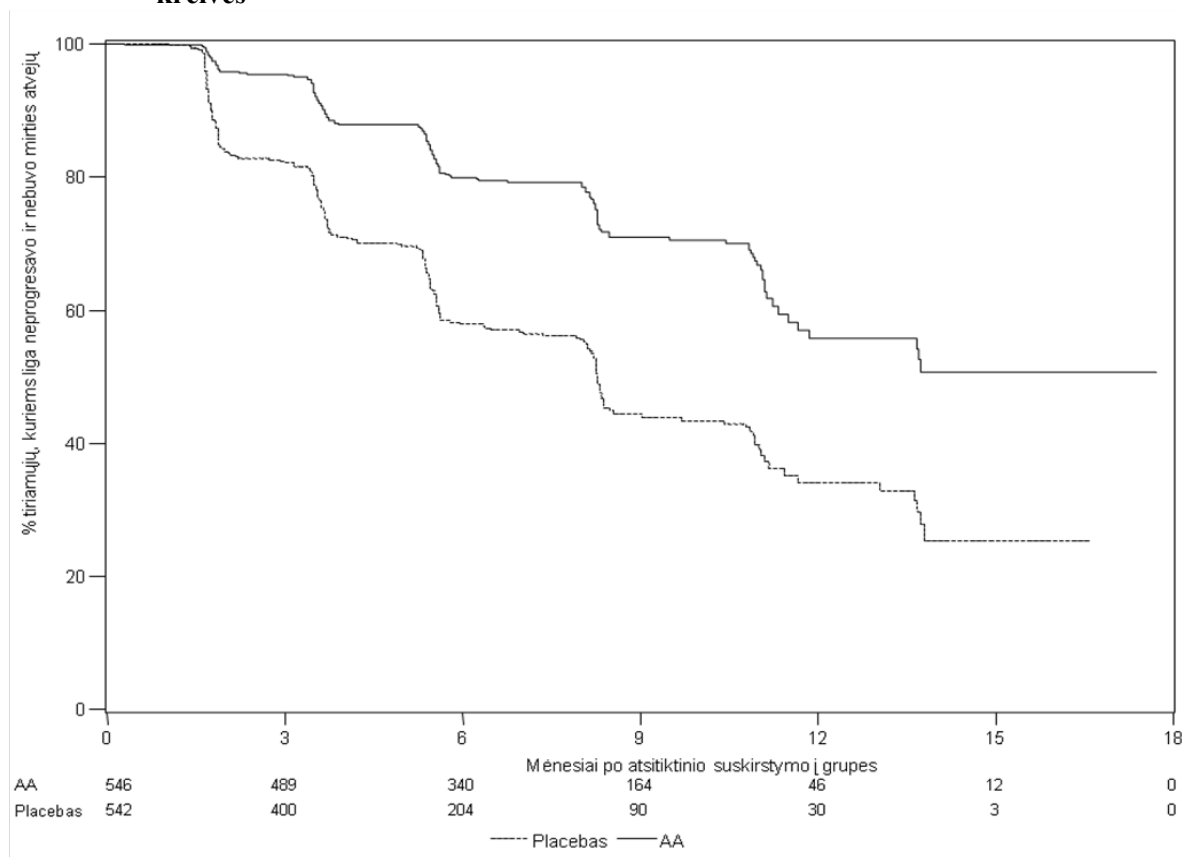
NN= Nenustatyta

\* p reikšmė apskaičiuota remiantis *log-rank* kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį *ECOG* balą (0 arba 1).

\*\* Rizikos santykis < 1 ZYTIGA naudai.



**3 pav. Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, Kaplan Meier kreivės**



AA=ZYTIGA

Vis dėlto duomenys apie tiriamuosius buvo ir toliau renkami iki antrosios tarpinės bendrojo išgyvenamumo (BI) analizės. Tyrėjo atliktos stebėjimo radiografinės rIBLP peržiūros jautrumo analizė pateikta 5 lentelėje ir 4 paveikslėlyje.

Šešiams šimtams septyniems (607) tiriamiesiems radiografiniais metodais buvo nustatytas ligos progresavimas arba jie mirė: 271 (50 %) pacientui abiraterono acetato grupėje ir 336 (62 %) placebo grupės pacientams. Gydytas abiraterono acetatu sumažino radiografiniais metodais patvirtinto progresavimo arba mirties riziką 47 %, palyginti su placebo (RS = 0,530; 95 % PI: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). rIBLP mediana abiraterono acetato grupėje buvo 16,5 mėnesio, ir 8,3 mėnesio placebo grupėje.

**5 lentelė. Tyrimas 302. Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją (BI tyrėjo peržiūros antrojoje tarpinėje analizėje)**

	ZYTIGA (N=546)	Placebas (N=542)
<b>Radiografiniais metodais patvirtintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (rIBLP)</b>		
Progresavimas arba mirtis	271 (50 %)	336 (62 %)
rIBLP mediana mėnesiais (95 % PI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p reikšmė *	< 0,0001	

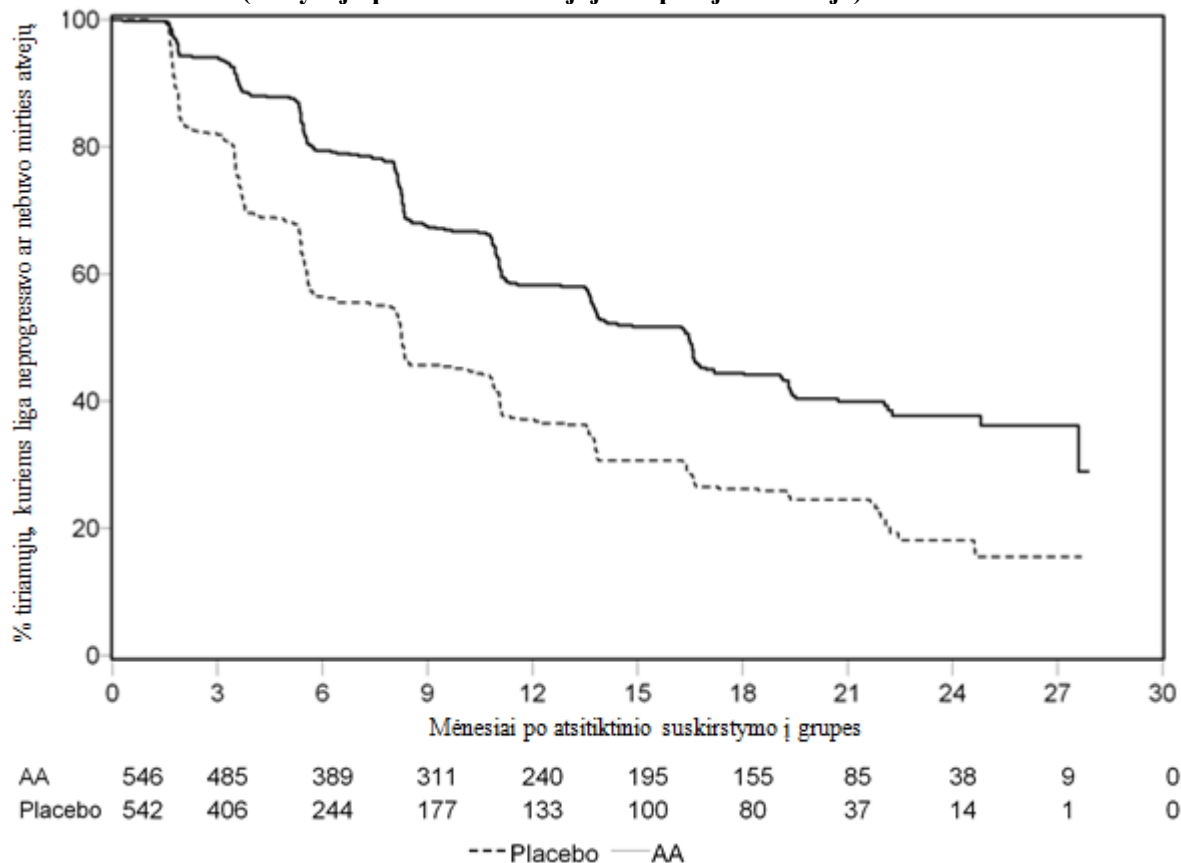
Rizikos santykis \*\*  
(95 % PI)

0,530  
(0,451; 0,623)

\* p reikšmė apskaičiuota remiantis *log-rank* kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį *ECOG* balą (0 arba 1).

\*\* Rizikos santykis < 1 ZYTIGA naudai.

**4 pav. Radiografiniais metodais patvirtinto išgyvenamumo be ligos progresavimo pacientams, gydytiems arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, Kaplan Meier kreivės (BI tyrėjo peržiūros antrojoje tarpinėje analizėje)**



AA=ZYTIGA

Planuota tarpinė BI analizė (TA) buvo atlikta po 333 mirties atvejų. Tyrimas buvo išslaptintas, remiantis stebėto klinikinės būklės pagerėjimo dydžiu, ir placebo grupės pacientams buvo pasiūlytas gydymas ZYTIGA. Bendrasis išgyvenamumas buvo ilgesnis vartojant ZYTIGA nei placebo, mirties rizika sumažėjo 25 % (RS = 0,752; 95 % PI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), bet BI duomenys nebuvo galutiniai ir išankstiniai rezultatai nepasiekė prieš tyrimą numatytų tyrimo sustabdymo ribų, kad būtų statistiškai reikšmingi (žr. 6 lentelę). Išgyvenamumas buvo toliau stebimas po šios TA.

Iš anksto suplanuota galutinė BI analizė buvo atlikta po 741 mirties atvejo (stebėjimo mediana 49 mėnesiai). Šešiasdešimt penki procentai (354 iš 546) ZYTIGA gydytų pacientų, palyginti su 71 % (387 iš 542) pacientų, vartojusių placebo, mirė. Statistiškai reikšmingą naudingą įtaką BI, rodančią palankų poveikį gydymo ZYTIGA grupėje, parodė mirties rizikos sumažėjimas 19,4 % (RS = 0,806; 95 % PI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ir BI medianos pagerėjimas 4,4 mėnesio (ZYTIGA grupėje – 34,7 mėnesio, placebo grupėje – 30,3 mėnesio) (žr. 6 lentelę ir 5 paveikslėlį). Šis pagerėjimas išsilaikė, nors 44 % placebo grupės pacientų kaip tolimesnį gydymą gavo ZYTIGA.

**6 lentelė. Tyrimas 302. Pacientų, gydytų arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, bendrasis išgyvenamumas**

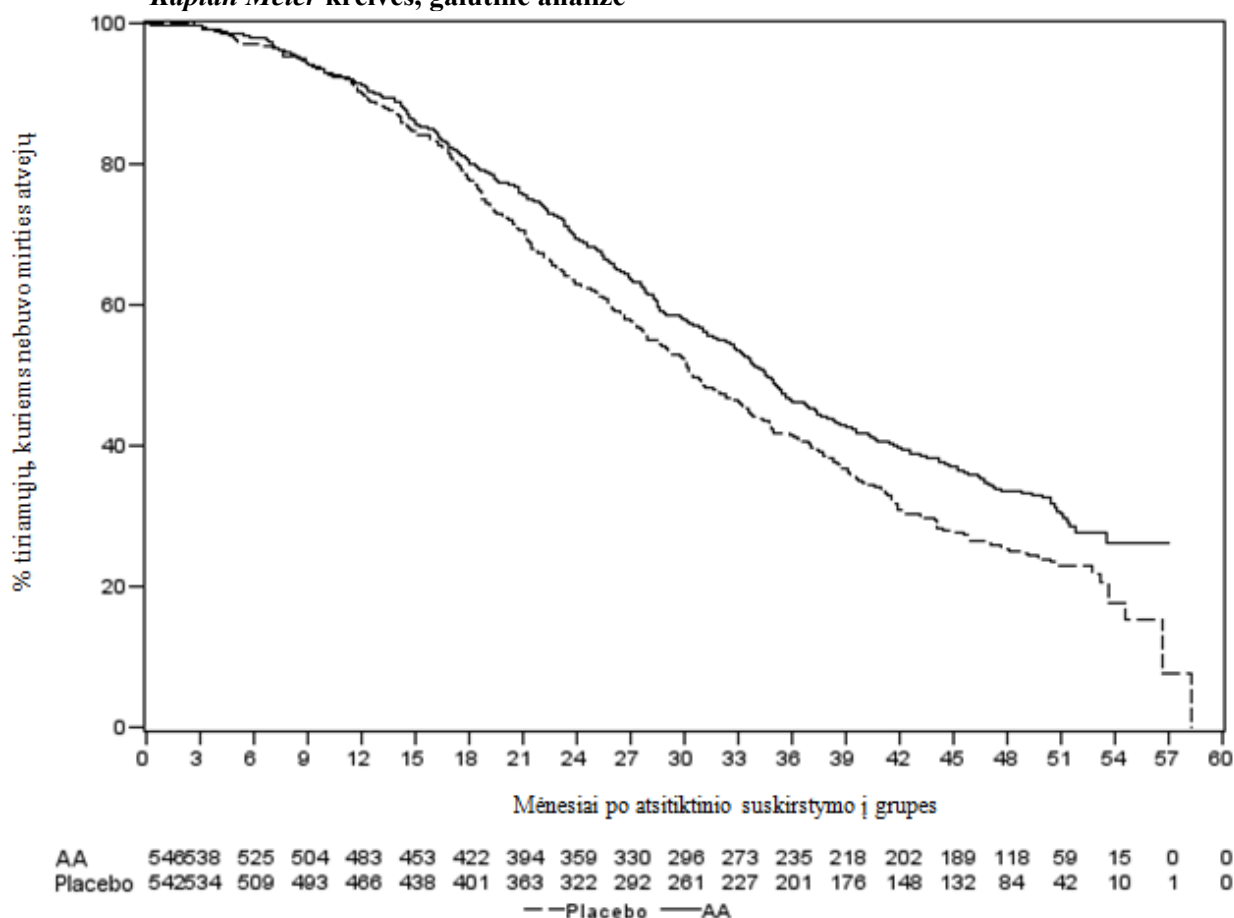
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>Placebas (N=542)</b>
<b>Tarpinė išgyvenamumo analizė</b>		
Mirties atvejai (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	Nepasiekta	27,2
	(NN; NN)	(25,95; NN)
p reikšmė *		0,0097
Rizikos santykis ** (95 % PI)		0,752 (0,606; 0,934)
<b>Galutinė išgyvenamumo analizė</b>		
Mirties atvejai	354 (65 %)	387 (71 %)
Bendrojo išgyvenamumo mediana mėnesiais (95 % PI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p reikšmė *		0,0033
Rizikos santykis ** (95 % PI)		0,806 (0,697; 0,931)

NN= Nenustatyta

\* p reikšmė apskaičiuota remiantis *log-rank* kriterijumi, stratifikuojant pagal pradinį *ECOG* balą (0 arba 1).

\*\* Rizikos santykis < 1 ZYTIGA naudai.

5 pav. Pacientų, gydytų arba ZYTIGA, arba placebo kartu su prednizonu ar prednizolonu, kartu su LHRH analogais arba prieš orchiektomiją, bendrojo išgyvenamumo Kaplan Meier kreivės, galutinė analizė



AA=ZYTIGA

Be stebėto bendrojo išgyvenamumo ir rIBLP pagerėjimo, vartojant ZYTIGA, palyginti su placebo vartojimu, kaip nurodyta toliau, buvo stebėtas naudinga įtaka visoms antrinėms vertinamosioms baigtims.

Laikotarpis iki PSA progresavimo, remiantis PCWG2 kriterijais: laikotarpio iki PSA progresavimo mediana buvo 11,1 mėnesio pacientams, vartojusiems ZYTIGA, ir 5,6 mėnesio pacientams, vartojusiems placebo (RS = 0,488; 95 % PI: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Laikotarpis iki PSA progresavimo buvo maždaug dvigubai ilgesnis gydant ZYTIGA (RS = 0,488). Tiriamųjų, kuriems buvo patvirtintas PSA atsakas, dalis buvo didesnė ZYTIGA grupėje, palyginti su placebo grupe (62 %, palyginti su 24 %;  $p < 0,0001$ ). Tarp tiriamųjų, sergančių išmatuojama minkštųjų audinių liga, reikšmingai didesniai skaičiai buvo stebėtas pilnas arba dalinis naviko atsakas į gydymą ZYTIGA.

Laikotarpis iki opiatų pavartojimo vėžio sukeltam skausmui malšinti: laikotarpio, po kurio pradėdama vartoti opiatų prostatos vėžio skausmui malšinti, mediana galutinės analizės metu buvo 33,4 mėnesio ZYTIGA vartojančių pacientų grupėje ir 23,4 mėnesio pacientų, vartojančių placebo, grupėje (RS = 0,721; 95 % PI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Laikotarpis iki citotoksinės chemoterapijos pradžios: laikotarpio iki citotoksinės chemoterapijos pradžios mediana ZYTIGA vartojantiems pacientams buvo 25,2 mėnesio, o vartojantiems placebo – 16,8 mėnesio (RS = 0,580; 95 % PI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Laikotarpis iki veiklumo būklės įvertinimo pagal ECOG skalę pablogėjimo  $\geq 1$  balu: laikotarpio iki veiklumo būklės įvertinimo pagal ECOG skalę pablogėjimo  $\geq 1$  balu mediana ZYTIGA vartojantiems

pacientams buvo 12,3 mėnesio, o vartojantiems placebo pacientams – 10,9 mėnesio (RS = 0,821; 95 % PI: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Toliau išvardytos tyrimo vertinamosios baigtys parodė statistiškai reikšmingą gydymo ZYTIGA pranašumą.

Objektyvus atsakas: objektyvus atsakas buvo apibūdintas kaip tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga, kuriems pasireiškė pilnas arba dalinis atsakas pagal *RECIST* kriterijus (buvo reikalaujama, kad tiksliniu pažeidimu būtų laikomas pradinis limfmazgių dydis  $\geq 2$  cm), dalis. Tiriamųjų, sergančių išmatuojama liga prieš pradėdant tyrimą, kuriems pasireiškė pilnas arba dalinis atsakas, dalis ZYTIGA grupėje buvo 36 %, o placebo grupėje – 16 % (p < 0,0001).

Skausmas. Gydymas ZYTIGA reikšmingai sumažino vidutinę skausmo intensyvumo progresavimo riziką 18 %, palyginti su placebo (p = 0,0490). Laikotarpio iki ligos progresavimo mediana buvo 26,7 mėnesio ZYTIGA grupėje ir 18,4 mėnesio placebo grupėje.

Laikotarpis iki prostatos vėžio gydymo funkcinio įvertinimo (angl., *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]*) sumažėjimo (bendrasis balas). Gydymas ZYTIGA sumažino *FACT-P* (bendrojo balo) sumažėjimo riziką 22 %, palyginti su placebo (p = 0,0028). Laikotarpio iki *FACT-P* (bendrojo balo) sumažėjimo mediana buvo 12,7 mėnesio ZYTIGA grupėje ir 8,3 mėnesio placebo grupėje.

*Tyrimas 301 (pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija)*

Į tyrimą 301 buvo priimti pacientai, kurie anksčiau vartojo docetakselį. Nebuvo reikalaujama ligos progresavimo įrodymų vartojant docetakselį, nes gydymas galėjo būti nutrauktas dėl šios chemoterapijos toksiskumo. Gydymas tiriamuoju vaistiniu preparatu pacientams buvo tęsiamas tol, kol buvo PSA kiekio padidėjimas (patvirtintas 25 % padidėjimas nuo paciento pradinės ar žemiausios koncentracijos) kartu su protokole apibrėžta radiografinė ligos progresija ir simptominiu ar klinikiniu ligos progresavimu. Tyrime nebuvo įtraukti pacientai, kurių prostatos vėžys prieš tai buvo gydytas ketokonazolu. Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas.

Tyrimo dalyvavusių pacientų amžiaus mediana buvo 69 metai (svyravo nuo 39 iki 95 metų). Pacientų, gydytų ZYTIGA, rasių pasiskirstymas buvo toks: 737 baltaodžiai (93,2 %), 28 juodaodžiai (3,5 %), 11 azijiečių (1,4 %) ir 14 kitų (1,8 %). Vienuolikai procentų į tyrimą įtrauktų pacientų funkcinė būklė buvo įvertinta 2 balais pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group* – Rytų kooperacinė onkologijos grupė) skalę; 70 % buvo radiografiškai įrodytas ligos progresavimas su arba be PSA kiekio padidėjimu; 70 % anksčiau buvo taikytas vienas citotoksinės chemoterapijos kursas ir 30 % buvo taikyti du kursai. Kepenų metastazės buvo 11 % pacientų, gydytų ZYTIGA.

Suplanuotos tyrimo analizės, kuri buvo atlikta po 552 mirčių, metu buvo pastebėta, kad 42 % (333 iš 797) pacientų, gydytų ZYTIGA, lyginant su 55 % (219 iš 398) pacientų, vartojusių placebo, mirė. Buvo matomas statistiškai reikšmingas bendro išgyvenamumo medianos pagerėjimas pacientams, kurie buvo gydyti ZYTIGA (žr. 7 lentelę).

**7 lentelė: Pacientų, kurie buvo gydyti ZYTIGA arba placebo skiriant kartu su prednizonu arba prednizolonu, be to, kuriems buvo skiriamas gydymas LHAH analogais ar prieš tai buvo atlikta orchektomija, bendras išgyvenamumas**

	ZYTIGA (N=797)	Placebas (N=398)
<b>Pirminė išgyvenamumo analizė</b>		
Mirčių skaičius (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Išgyvenamumo mediana (mėnesiai) (95 % PI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p vertė <sup>a</sup>	< 0,0001	
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Atnaujinta išgyvenamumo analizė</b>		
Mirčių skaičius (%)	501 (63 %)	274 (69 %)

Išgyvenamumo mediana (mėnesiais)

(95 % PI)

15,8 (14,8; 17,0)

11,2 (10,4; 13,1)

Rizikos santykis (95 % PI)<sup>b</sup>

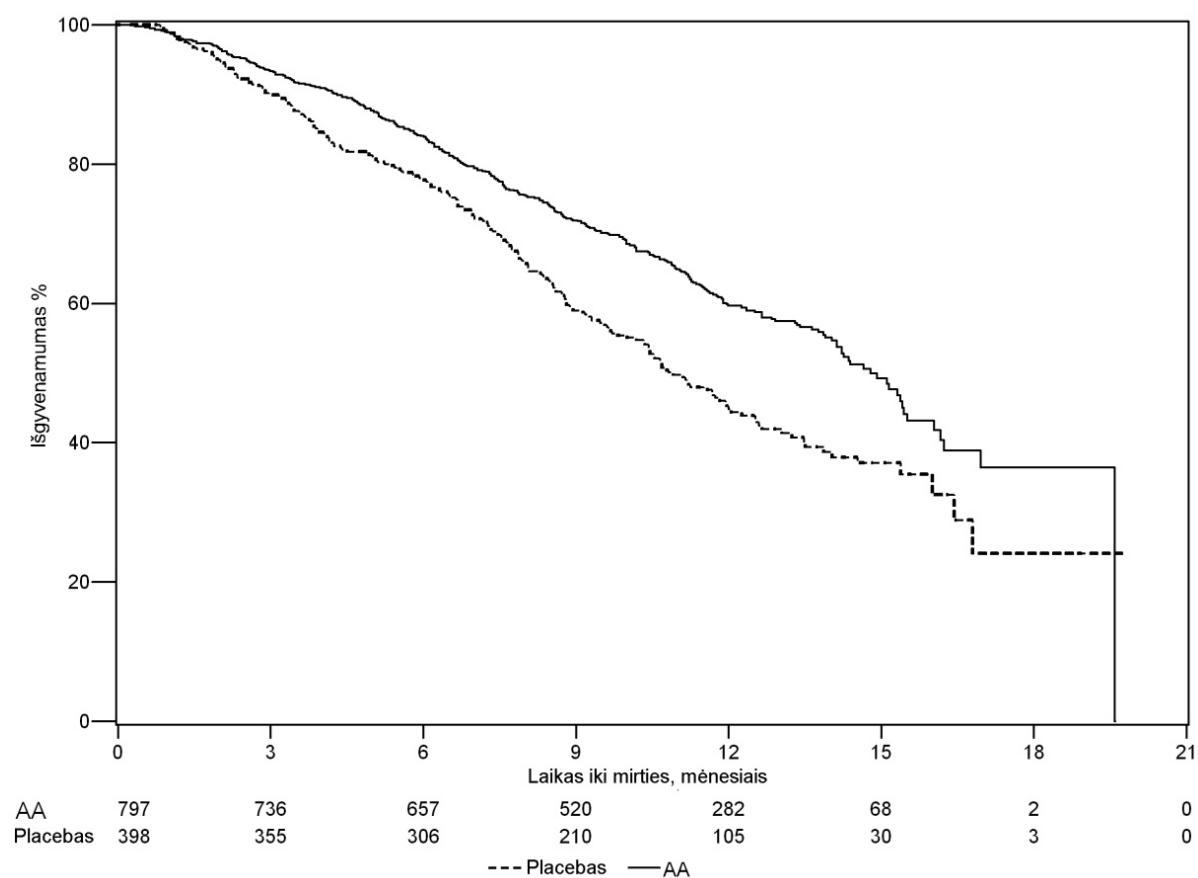
0,740 (0,638; 0,859)

<sup>a</sup> p vertė yra išvesta iš *log-rank* testo stratifikuojant pagal funkcionavimo pagal ECOG skalę vertinimo rezultatus (0-1 vs. 2), skausmo vertinimo rezultatus (nėra vs. yra), anksčiau taikytos chemoterapijos kursų skaičių (1 vs. 2) ir ligos progresavimo tipą (tik PSA vs. radiografinis).

<sup>b</sup> Rizikos santykis yra išvestas iš stratifikuoto proporcingų rizikų modelio. Rizikos santykis <1 yra ZYTIGA naudai.

Praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo pradžios visų įvertinimų metu daugiau pacientų, gydytų ZYTIGA, lyginant su pacientais, vartojusiais placebo, išliko gyvi (žr. 6 paveikslėlį).

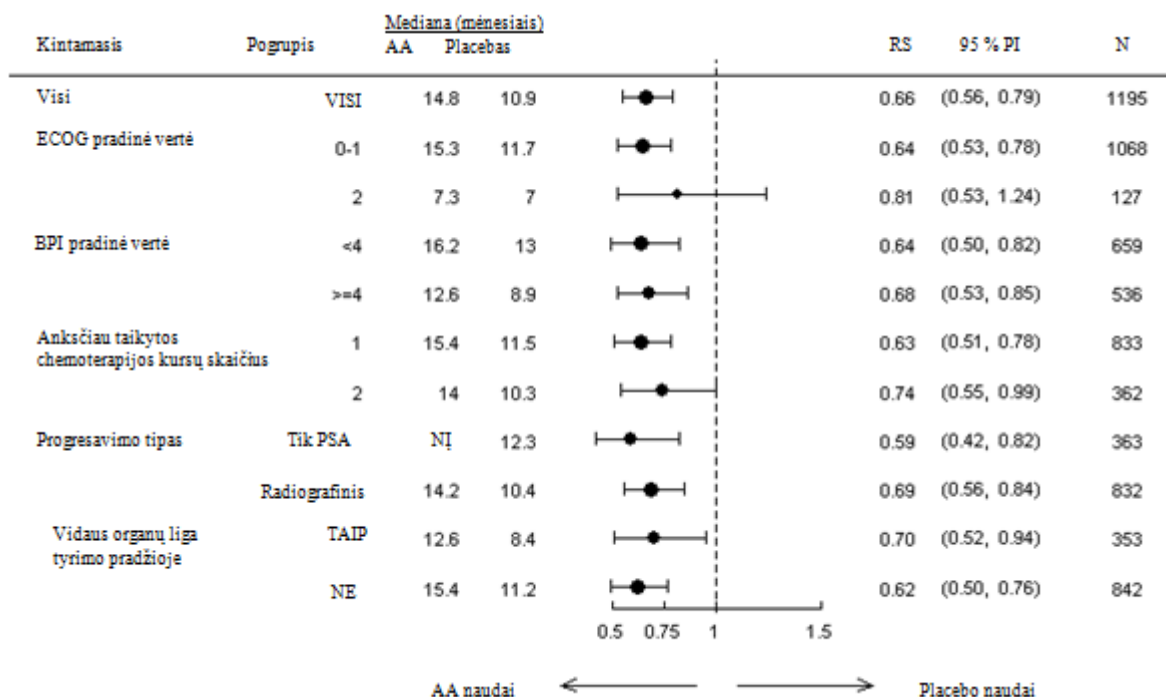
**6 pav. Pacientų, kurie buvo gydyti ZYTIGA arba placebo skiriant kartu su prednizonu arba prednizolonu, be to, kuriems buvo skiriamas gydymas LHAH analogais ar prieš tai buvo atlikta orchiektomija, Kaplan Meier išgyvenamumo kreivės**



AA = ZYTIGA

Pogrupio išgyvenamumo analizė parodė pastovią išgyvenamumo naudą gydant ZYTIGA (žr. 7 pav.).

7 pav. Bendras išgyvenamumas pagal pogrupius: rizikos santykis ir 95 % pasikliautinis intervalas



AA=ZYTIGA; BPI=trumpoji skausmo vertinimo skalė; PI=pasikliautinis intervalas; ECOG= Rytų kooperacinės onkologijos grupės funkcionavimo vertinimo skalė; RS=rizikos santykis; NĮ=negaliama įvertinti

Be pastebėto bendro išgyvenamumo pagerėjimo, visos antrinės vertinamosios baigtys buvo ZYTIGA naudai, ir jos buvo statistiškai reikšmingos po duomenų priderinimo sudėtiniam patikrinimui, kaip toliau nurodyta.

Pacientams, vartojantiems ZYTIGA, buvo stebimas žymiai didesnis bendras atsakas pagal PSA kiekio pokytį (apibrėžtas kaip  $\geq 50\%$  sumažėjimas, lyginant su pradiniu rodmeniu), lyginant su pacientais, vartojusiais placebo ( $38\%$  lyginant su  $10\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

Pacientams, gydytiems ZYTIGA, laikotarpio iki PSA kiekio didėjimo mediana buvo lygus 10,2 mėnesių, o placebo vartojusiems pacientams - 6,6 mėnesio (RS=0,580; 95 % PI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Pacientams, gydytiems ZYTIGA, išgyvenamumo be radiografinės ligos progresijos mediana buvo lygi 5,6 mėnesio, o placebo vartojusiems pacientams - 3,6 mėnesio (RS=0,673; 95 % PI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Skausmas

Pacientų, kuriems skausmas sumažėjo, dalis ZYTIGA grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei placebo grupėje ( $44\%$  lyginant su  $27\%$ ,  $p = 0,0002$ ). Ligonis, kuriam atsakas pasireiškė skausmo sumažėjimu, buvo apibrėžtas kaip pacientas, kuriam skausmas sumažėjo mažiausiai  $30\%$  nuo pradinio lygio BPI-SF (trumpoji skausmo vertinimo skalė, trumpa forma) didžiausio skausmo intensyvumo skalėje per paskutines 24 valandas, ir nebuvo vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio padidėjimo dviejų iš eilės įvertinimų, tarp kurių buvo keturių savaičių laikotarpis, metu. Skausmo sumažėjimas buvo tirtas tik pacientams, kurių pradinis įvertinimas skausmo skalėje buvo  $\geq 4$  ir kuriems po to buvo atliktas bent vienas skausmo įvertinimas ( $n=512$ ).

Mažesnei ZYTIGA gydytų pacientų daliai, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo nustatytas skausmo progresavimas 6-ą ( $22\%$  lyginant su  $28\%$ ), 12-ą ( $30\%$  lyginant su  $38\%$ ) ir 18-ą mėnesį ( $35\%$  lyginant su  $46\%$ ). Skausmo progresavimas buvo apibrėžtas kaip didesnis nei  $30\%$  padidėjimas nuo pradinio skausmo lygio BPI-SF didžiausio skausmo intensyvumo skalėje per ankstesnes 24 valandas be vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio sumažėjimo, kurie buvo stebėti dviejų iš

eilės apsilankymų metu, arba dviejų iš eilės apsilankymų metu pastebėtas  $\geq 30\%$  vaistinių preparatų nuo skausmo poreikio padidėjimas. Laikotarpis iki skausmo progresavimo ties 25-u procentiliu ZYTIGA grupėje buvo 7,4 mėnesio, lyginant su 4,7 mėnesio placebo grupėje.

#### Su skeletu susiję įvykiai

Mažesnei pacientų daliai ZYTIGA grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, buvo nustatyti su skeletu susiję įvykiai 6 (18 % lyginant su 28 %), 12 (30 % lyginant su 40 %) ir 18 mėnesį (35 % lyginant su 40 %). Laikotarpis iki pirmojo su skeletu susijusio įvykio ties 25-u procentiliu ZYTIGA grupėje buvo dvigubai ilgesnis nei kontrolinėje grupėje (9,9 mėnesio lyginant su 4,9 mėnesio). Su skeletu susijęs įvykis buvo apibrėžtas kaip patologinis lūžis, nugaros smegenų kompresija, paliatyvus spindulinis kaulų gydymas ar chirurginis kaulų gydymas.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ZYTIGA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis progresavusio prostatos vėžio atveju (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Pavartojus abiraterono acetato, abiraterono ir abiraterono acetato farmakokinetika buvo tirta sveikiems asmenims, pacientams su metastazavusiu progresavusiu prostatos vėžiu ir nesergantiems vėžiu pacientams su kepenų ar inkstų pakenkimu. Abiraterono acetatas *in vivo* yra greitai paverčiamas abirateronu, androgenų biosintezės inhibitoriumi (žr. 5.1 skyrių).

#### Absorbcija

Pavartojus abiraterono acetato per burną prieš tai nevalgius, maksimali abiraterono koncentracija plazmoje pasiekama apytiksliai per 2 valandas.

Skiriant abiraterono acetato su maistu, lyginant su vartojimu nevalgius, priklausomai nuo riebalų kiekio maiste padidėja vidutinė sisteminė abiraterono ekspozicija: AUC padidėja iki 10 kartų, o  $C_{max}$  - iki 17 kartų. Atsižvelgiant į įprastą maisto turinio ir sudėties svyravimą, ZYTIGA vartojimas su maistu gali baigtis itin skirtingomis ekspozicijomis. Taigi, ZYTIGA neturi būti vartojamas su maistu. Preparatas turi būti vartojamas praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio, o pavartojus ZYTIGA, mažiausiai vieną valandą negalima valgyti. Tabletes reikia nuryti nekramčius, užgeriant vandeniu (žr. 4.2 skyrių).

#### Pasiskirstymas

Žmogaus plazmoje 99,8 %  $^{14}C$ -abiraterono surišama su plazmos baltymais. Menamas pasiskirstymo tūris apytiksliai yra lygus 5 630 l, kas reiškia, kad abirateronas plačiai pasiskirsto periferiniuose audiniuose.

#### Biotransformacija

Pavartojus  $^{14}C$ -abiraterono acetato kapsulėmis per burną, abiraterono acetatas yra hidrolizuojamas į abirateroną, kuris po to pirmiausiai kepenyse yra metabolizuojamas, įskaitant sulfatinimą, hidrosilinimą ir oksidaciją. Didžioji dalis cirkuliuojančių radioaktyvių medžiagų (apytiksliai 92 %) randama abiraterono metabolitų pavidalu. Iš 15 aptinkamų metabolitų, 2 pagrindiniai metabolitai – abiraterono sulfatas ir N-oksido abiraterono sulfatas – kiekvienas turi maždaug 43 % bendrojo radioaktyvumo.

#### Eliminacija

Remiantis duomenimis, gautais tiriant sveikus asmenis, vidutinis abiraterono pusinės eliminacijos periodas plazmoje yra apytiksliai lygus 15 valandų. Per burną pavartojus 1 000 mg  $^{14}C$ -abiraterono acetato, apytiksliai 88 % radioaktyvios dozės yra randama išmatose ir maždaug 5 % - šlapime. Pagrindiniai išmatose esantys junginiai yra nepakeistas abiraterono acetatas ir abirateronas (atitinkamai maždaug 55 % ir 22 % suvartotos dozės).



### Sutrikusi kepenų funkcija

Abiraterono acetato farmakokinetika buvo tirta asmenims, kurie jau prieš gydymą sirgo nesunki ar vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu (atitinkamai *Child-Pugh* klasės A ir B), ir sveikiems kontroliniams asmenims. Sisteminė abiraterono ekspozicija po vienkartinės per burną pavartotos 1 000 mg dozės padidėjo atitinkamai apie 11 % ir 260 % tiriamiesiems su jau prieš gydymą esančiu nesunki ar vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu. Vidutinis abiraterono pusinės eliminacijos periodas pailgėja iki maždaug 18 valandų asmenims su nesunki kepenų funkcijos sutrikimu, ir apytikriai iki 19 valandų asmenims su vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu.

Kitame tyrime abiraterono farmakokinetinės savybės buvo tirtos tiriamiesiems, kuriems jau buvo nustatytas sunkus (n = 8) kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), ir 8 sveikiems kontrolinės grupės tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo normali. Abiraterono *AUC* padidėjo maždaug 600 %, o laisvo vaistinio preparato frakcija padidėjo 80 % tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Pacientams, jau prieš gydymą sergantiems nesunki kepenų pakenkimu, dozės keisti nereikia. Abiraterono acetato vartojimas turi būti atsargiai įvertintas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų pakenkimu, kuriems nauda turi aiškiai persverti galimą riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Abiraterono acetato turi nevartoti pacientai, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kuriems gydymo metu išsivysto toksinis poveikis kepenims, gali reikėti sustabdyti gydymą ir koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Abiraterono acetato farmakokinetika pacientų, sergančių paskutinės stadijos inkstų liga ir kuriems reguliariai atliekama hemodializė, organizme buvo palyginta su farmakokinetika kontrolinių asmenų, kurių inkstų funkcija normali, organizme. Pavartojus per burną vienkartinę 1 000 mg dozę, sisteminė abiraterono ekspozicija paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems ir hemodializuojamiems pacientams nepadidėjo. Skiriant vaistinį preparatą pacientams su inkstų pakenkimu, įskaitant sunkų inkstų pakenkimą, dozės mažinti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Vis dėlto, klinikinės patirties su prostatos vėžiu ir sunkiu inkstų pakenkimu sergančiais pacientais nėra. Gydant šiuos pacientus patartinas atsargumas.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Visuose toksiškumo tyrimuose su gyvūnais buvo reikšmingai sumažėję cirkuliuojančio testosterono kiekiai. Kaip pasekmė buvo stebimi organų masės sumažėjimas ir morfologiniai ir (ar) histopatologiniai reprodukcijos organų, antinksčių, hipofizės ir pieno liaukų pokyčiai. Visi pokyčiai rodė visišką arba dalinį grįžtamumą. Pokyčiai reprodukcijos organuose ir androgenams jautriuose organuose atitinka abiraterono farmakologines savybes. Visi su gydymu susiję hormonų pokyčiai buvo grįžtami arba rodė grįžimą į normą po 4 savaičių atsistatymo periodo.

Vaisingumo tyrimuose su žiurkių patiniais ir patelėmis abiraterono acetatas sumažino vislumą, kuris pilnai atsistatė per 4-16 savaičių po abiraterono acetato vartojimo nutraukimo.

Toksinio poveikio vystymuisi tyrime su žiurkėmis abiraterono acetatas veikė nėštumą, įskaitant sumažėjusią vaisiaus kūno masę ir išgyvenamumą. Buvo pastebėtas poveikis išoriniams lytiniams organams, nors abiraterono acetatas nesukelė teratogeninio poveikio.

Šiuose su žiurkėmis atliktuose toksinio poveikio vaisingumui ir vystymuisi tyrimuose visas poveikis buvo susijęs su abiraterono farmakologiniu veikimu.

Be toksikologiniuose tyrimuose su gyvūnais matytų reprodukcijos organų pokyčių, įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeninio poveikio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Abiraterono acetatas nesukelė kancerogeninio poveikio 6 mėnesių tyrime su transgeninėmis pelėmis (Tg.rasH2).

24 mėnesių kancerogeniškumo tyrime su žiurkėmis nustatyta, kad abiraterono acetatas padidino intersticinių ląstelių navikų dažnumą sėklidėse. Manoma, kad šis radinys yra susijęs su abiraterono farmakologiniu poveikiu ir yra specifinis žiurkėms. Abiraterono acetatas nebuvo kancerogeniškas žiurkių patelėms.

Veiklioji medžiaga, abirateronas, kelia pavojų vandens aplinkai, ypač žuvims.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (silikatinta)

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė 2910 (15 mPa.S)

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Natrio laurilsulfatas

#### Tabletės plėvelė

Juodasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Makrogolis 3350

Polivinilo alkoholis

Talkas

Titano dioksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5. Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVdC/PE/PVC aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių, įdėtų į kartono dėklą. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 4 dėklai (56 plėvele dengtos tabletės).

PVdC/PE/PVC aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 12 plėvele dengtų tablečių, įdėtų į kartono dėklą. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 5 dėklai (60 plėvele dengtų tablečių).

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų vandens aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/714/002 – 56 plėvele dengtos tabletės (4 dėklai po 14)  
EU/1/11/714/003 – 60 plėvele dengtų tablečių (5 dėklai po 12)

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2011 m. rugsėjo 5 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2016 m. gegužės 26 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONINĖ DĖŽUTĖ 250 mg**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYTIGA 250 mg tabletės  
abirateroni acetatas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 250 mg abiraterono acetato.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės ir natrio.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

120 tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartokite ZYTIGA praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgykite bent vieną valandą po ZYTIGA suvartojimo.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Nėščios ar galinčios būti nėščiomis moterys neturi tvarkyti ZYTIGA be pirštinių.

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/11/714/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYTIGA 250 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ 250 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYTIGA 250 mg tabletės  
abirateroni acetatas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 250 mg abiraterono acetato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės ir natrio.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

120 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartokite ZYTIGA praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgykite bent vieną valandą po ZYTIGA suvartojimo.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Nėščios ar galinčios būti nėščiomis moterys neturi tvarkyti ZYTIGA be pirštinių.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/11/714/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONINĖ DĖŽUTĖ 500 mg****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYTIGA 500 mg plėvele dengtos tabletės  
abirateroni acetatas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg abiraterono acetato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės ir natrio.  
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartokite ZYTIGA praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgykite bent vieną valandą po ZYTIGA suvartojimo.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/11/714/002 (56 plėvele dengtos tabletės)  
EU/1/11/714/003 (60 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYTIGA 500 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****DĖKLAS 500 mg (30 dienų)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYTIGA 500 mg plėvele dengtos tabletės  
abirateroni acetatas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg abiraterono acetato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Irašykite savo savaitės dienas

Pradžios data:

Diena

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartokite ZYTIGA praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgykite bent vieną valandą po ZYTIGA suvartojimo.

Prarykite visą tabletę užgerdami vandeniu.

Tablečių negalima laužyti.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/11/714/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYTIGA 500 mg

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**DĖKLAS 500 mg (28 dienos)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYTIGA 500 mg plėvele dengtos tabletės  
abirateroni acetatas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg abiraterono acetato.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartokite ZYTIGA praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgysite bent vieną valandą po ZYTIGA suvartojimo.

Prarykite visą tabletę užgerdami vandeniu.

Tablečių negalima laužyti.

Pirmadienis  
Antradienis  
Trečiadienis  
Ketvirtadienis  
Penktadienis  
Šeštadienis  
Sekmadienis

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/11/714/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ZYTIGA 500 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ 500 mg**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

ZYTIGA 500 mg plėvele dengtos tabletės  
abirateroni acetatas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Janssen-Cilag International NV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### ZYTIGA 250 mg tabletės abiraterono acetatas (*abirateroni acetatas*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ZYTIGA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZYTIGA
3. Kaip vartoti ZYTIGA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZYTIGA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra ZYTIGA ir kam jis vartojamas

ZYTIGA sudėtyje yra vaisto, vadinamo abiraterono acetatu. Jis yra vartojamas išplitusio į kitas kūno vietas prostatos vėžio gydymui suaugusiems vyrams. ZYTIGA slopina testosterono gamybą Jūsų organizme; tai gali lėtinti prostatos vėžio augimą.

ZYTIGA skiriamas pradinėje ligos stadijoje, kai dar reaguojama į gydymą hormonais, kartu yra skiriamas testosterono kiekį mažinantis gydymas (androgenų deprivacijos terapija).

Kai vartosite šį vaistą, Jūsų gydytojas taip pat Jums paskirs kartu vartoti kitą vaistą, vadinamą prednizonu arba prednizolonu. Tai yra tam, kad sumažinti Jums tikimybę atsirasti padidėjusiam kraujospūdžiui, per dideliu vandens kiekiu organizme (skysčių susilaikymas) ar sumažėjusiai cheminės medžiagos, vadinamos kaliu, kiekiu kraujyje.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant ZYTIGA

##### ZYTIGA vartoti negalima:

- jeigu yra alergija abiraterono acetatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate moteris, ypač nėščia. ZYTIGA skirtas vartoti tik pacientams vyrams;
- jeigu Jums yra sunkus kepenų pažeidimas;
- derinyje su Ra-223 (vartojamu prostatos vėžiui gydyti).

Jei kas nors iš aukščiau išvardytų atvejų tinka Jums, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu turite kepenų problemų;
- jeigu Jums kada nors buvo sakyta, kad Jums yra padidėjęs kraujospūdis ar širdies nepakankamumas, ar buvo per mažas kalio kiekis kraujyje (mažas kalio kiekis kraujyje gali didinti širdies ritmo sutrikimų riziką);
- jeigu turėjote kitų širdies ar kraujagyslių problemų;

- jeigu Jums pasireiškia nereguliarus ar greitas širdies plakimas;
- jeigu Jums pasireiškia dusulys;
- jeigu Jums greitai didėja svoris;
- jeigu Jums tinsta pėdos, kulkšnys ar kojos;
- jeigu anksčiau vartojote vaistą, vadinamą ketokonazolu, prostatos vėžio gydymui;
- apie būtinybę vartoti šį vaistą kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- apie galimą poveikį Jūsų kaulams;
- jeigu Jums yra didelis cukraus kiekis kraujyje.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bet kokios širdies arba kraujagyslių būklės, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmiją), arba Jūs vartojate vaistų šioms būklėms gydyti.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pagelto oda ar akių obuoliai, patamsėjo šlapimas ar pasireiškė stiprus pykinimas arba vėmimas, nes tai gali būti kepenų ligos požymiai arba simptomai. Retai gali pasireikšti kepenų funkcijos nepakankamumas (vadinamas ūminiu kepenų nepakankamumu), kuris gali baigtis mirtimi.

Gali atsirasti raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, sumažėjęs lytinis potraukis, raumenų silpnumas ir (arba) raumenų skausmas.

ZYTIGA negalima vartoti derinyje su Ra-223 dėl galimos padidėjusios kaulų lūžių ar mirties rizikos.

Jeigu po gydymo ZYTIGA su prednizonu ar prednizolonu planuojate vartoti Ra-223, prieš pradėdami vartoti Ra-223 privalote palaukti 5 dienas.

Jeigu abejojate dėl kurio nors iš aukščiau išvardytų atvejų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kraujo tikrinimas**

ZYTIGA gali paveikti Jūsų kepenis, ir Jūs galite nejusti jokių simptomų. Kai vartosite šį vaistą, gydytojas periodiškai tikrins Jūsų kraują, ar nėra kokio nors poveikio kepenims.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šis vaistas neskirtas vartoti vaikams ir paaugliams. Jeigu vaikas ar paauglys netyčia nurijo ZYTIGA, nedelsiant kreipkitės į ligoninės priimamąjį ir pasiimkite šį pakuotės lapelį, kad parodytumėte gydytojui.

### **Kiti vaistai ir ZYTIGA**

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu, kadangi ZYTIGA gali sustiprinti kai kurių vaistų poveikį, tokių kaip vaistų širdies ligoms gydyti, trankviliantų, vaistažolių (pvz., jonažolės) preparatų ir kitų. Jūsų gydytojas gali norėti pakoreguoti šių vaistų dozę. Taip pat kai kurie vaistai gali sustiprinti arba susilpninti ZYTIGA poveikį. Dėl to gali pasireikšti šalutiniai poveikiai arba ZYTIGA gali neveikti taip kaip turėtų.

Androgenų kiekį mažinantis gydymas gali didinti širdies ritmo sutrikimų riziką. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistus:

- širdies ritmo sutrikimams gydyti (pvz., chinidino, prokainamido, amjodarono ir sotalolio);
- žinomai didinančių širdies ritmo sutrikimų riziką [pvz., metadono (vartojamo skausmui malšinti ir kaip vieną iš priklausomybės nuo narkotinių medžiagų detoksikacijos priemonių), moksifloksacino (antibiotiko), antipsichozinių vaistų (vartojamų rimtoms psichikos ligoms gydyti)].

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kuriuos iš anksčiau išvardytų vaistų.

### **ZYTIGA vartojimas su maistu**

- Šio vaisto negalima vartoti su maistu (žr. 3 skyrių „Vaisto vartojimas“).
- ZYTIGA vartojimas su maistu gali sukelti šalutinį poveikį.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### **ZYTIGA neskirtas vartoti moterims.**

- Šis vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui, jei jį vartoja nėščios moterys.
- Nėščios ar galinčios būti nėščiomis moterys turi dėvėti pirštines, jeigu Joms reikia liesti ar tvarkyti ZYTIGA.
- Jeigu turite lytinių santykių su moterimi, kuri gali pastoti, naudokite prezervatyvą ir kitą veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi, naudokite prezervatyvą tam, kad apsugotumėte dar negimusį kūdikį.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nepanašu, kad šis vaistas turėtų įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti kokius nors įrankius ar mechanizmus.

### **ZYTIGA sudėtyje yra laktozės ir natrio**

- ZYTIGA sudėtyje yra laktozės (angliavandenių rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- Tai pat šio vaisto keturių tablečių paros dozės sudėtyje yra maždaug 27 mg natrio. Į tai turi atsižvelgti pacientai, kurie laikosi dietos su kontroliuojamu natrio kiekiu.

## **3. Kaip vartoti ZYTIGA**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Rekomenduojama dozė yra 1 000 mg (keturios tabletės) vieną kartą per parą.

### **Vaisto vartojimas**

- Vartokite šį vaistą per burną.
- **Nevartokite ZYTIGA su maistu.**
- **Vartokite ZYTIGA praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgykite bent vieną valandą po ZYTIGA suvartojimo** (žr. 2 skyrių „ZYTIGA vartojimas su maistu“).
- Nurykite tabletes nekramtę, užsigerdami vandeniu.
- Tablečių nelaužykite.
- ZYTIGA yra vartojamas kartu su vaistu, vadinamu prednizonu arba prednizolonu. Prednizoną arba prednizoloną vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.
- Prednizoną arba prednizoloną turite vartoti kasdien tol, kol vartojate ZYTIGA.
- Jeigu Jums yra būklė, kai reikia skubios medicininės pagalbos, prednizono ir prednizolono kiekį, kurį Jūs vartojate, gali reikėti keisti. Gydytojas Jums pasakys, ar Jums reikia keisti prednizono arba prednizolono kiekį, kurį Jūs vartojate. Nenustokite vartoti prednizono arba prednizolono, nebent gydytojas Jums taip nurodytų.

Jūsų gydytojas taip pat Jums gali skirti kitų vaistų, kai vartosite ZYTIGA ir prednizoną ar prednizoloną.

### **Ką daryti pavartojus per didelę ZYTIGA dozę?**

Pavartojus per didelę dozę, kreipkitės į gydytoją arba nedelsiant vykite į gydymo įstaigą.

### **Pamiršus pavartoti ZYTIGA**

- Pamiršę pavartoti ZYTIGA ar prednizoną ar prednizoloną, kitą dieną vartokite įprastinę dozę.

- Pamišę pavartoti ZYTIGA ar prednizoną ar prednizoloną daugiau nei vieną dieną, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

#### **Nustojus vartoti ZYTIGA**

Nenustokite vartoti ZYTIGA ar prednizono ar prednizolono, nebent gydytojas Jums lieptų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Nustokite vartoti ZYTIGA ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote, kad Jums pasireiškė:**

- raumenų silpnumas, raumenų trūkčiojimai ar stiprus širdies plakimas (palpitacijos). Tai gali būti mažo kalio kiekio kraujyje požymiai.

#### **Kiti šalutiniai poveikiai:**

**Labai dažni** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Susikaupęs skystis kojose ar pėdose, mažas kalio kiekis kraujyje, padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, padidėjęs kraujospūdis, šlapimo takų infekcija, viduriavimas.

**Dažni** (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

Dideli riebalų kiekiai kraujyje, krūtinės skausmasnereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas), širdies nepakankamumas, greitas širdies plakimas, sunkios infekcijos, vadinamos sepsiu, kaulų lūžiai, nevirškinimas, kraujas šlapime, išbėrimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

Antinksčių veiklos problemos (susijusios su druskos ir vandens problemomis), nenormalus širdies ritmas (aritmija), raumenų silpnumas ir (arba) raumenų skausmas.

**Reti** (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių):

Plaučių sudirginimas (taip pat vadinamas alerginiu alveolitu).

Kepenų funkcijos nepakankamumas (taip pat vadinamas ūminiu kepenų nepakankamumu).

**Dažnis nežinomas** (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

Miokardo infarktas, elektrokardiogramos (EKG) pokyčiai (QT intervalo pailgėjimas).

Prostatos vėžiu sergantiems vyrams gali pasireikšti kaulų audinio praradimas. ZYTIGA vartojimas kartu su prednizonu arba prednizolonu gali padidinti kaulų audinio praradimą.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### **5. Kaip laikyti ZYTIGA**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant kartono dėžutės ir buteliuko etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### ZYTIGA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra abiraterono acetatas. Kiekvienoje tabletėje yra 250 mg abiraterono acetato.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, povidonas (K29/K32), bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir natrio laurilsulfatas (žr. 2 skyrių „ZYTIGA sudėtyje yra laktozės ir natrio“).

### ZYTIGA išvaizda ir kiekis pakuotėje

- ZYTIGA tabletės yra baltos ar balkšvos spalvos, ovalios (15,9 mm ilgio x 9,5 mm pločio), vienoje pusėje turinčios užrašą „AA250“.
- Tabletės yra tiekiamos plastikiniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 120 tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas buteliukas.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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



**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **ZYTIGA 500 mg plėvele dengtos tabletės** abiraterono acetatas (*abirateroni acetas*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra ZYTIGA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZYTIGA
3. Kaip vartoti ZYTIGA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZYTIGA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra ZYTIGA ir kam jis vartojamas**

ZYTIGA sudėtyje yra vaisto, vadinamo abiraterono acetatu. Jis yra vartojamas išplitusio į kitas kūno vietas prostatos vėžio gydymui suaugusiems vyrams. ZYTIGA slopina testosterono gamybą Jūsų organizme; tai gali lėtinti prostatos vėžio augimą.

ZYTIGA skiriamas pradinėje ligos stadijoje, kai dar reaguojama į gydymą hormonais, kartu yra skiriamas testosterono kiekį mažinantis gydymas (androgenų deprivacijos terapija).

Kai vartosite šį vaistą, Jūsų gydytojas taip pat Jums paskirs kartu vartoti kitą vaistą, vadinamą prednizonu arba prednizolonu. Tai yra tam, kad sumažinti Jums tikimybę atsirasti padidėjusiam kraujospūdžiui, per dideliu vandens kiekiu organizme (skysčių susilaikymas) ar sumažėjusiai cheminės medžiagos, vadinamos kaliu, kiekiu kraujyje.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant ZYTIGA**

##### **ZYTIGA vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija abiraterono acetatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate moteris, ypač nėščia. ZYTIGA skirtas vartoti tik pacientams vyrams;
- jeigu Jums yra sunkus kepenų pažeidimas;
- derinyje su Ra-223 (vartojamu prostatos vėžiui gydyti).

Jei kas nors iš aukščiau išvardytų atvejų tinka Jums, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu turite kepenų problemų;
- jeigu Jums kada nors buvo sakyta, kad Jums yra padidėjęs kraujospūdis ar širdies nepakankamumas, ar buvo per mažas kalio kiekis kraujyje (mažas kalio kiekis kraujyje gali didinti širdies ritmo sutrikimų riziką);
- jeigu turėjote kitų širdies ar kraujagyslių problemų;

- jeigu Jums pasireiškia nereguliarus ar greitas širdies plakimas;
- jeigu Jums pasireiškia dusulys;
- jeigu Jums greitai didėja svoris;
- jeigu Jums tinsta pėdos, kulkšnys ar kojos;
- jeigu anksčiau vartojote vaistą, vadinamą ketokonazolu, prostatos vėžio gydymui;
- apie būtinybę vartoti šį vaistą kartu su prednizonu ar prednizolonu;
- apie galimą poveikį Jūsų kaulams;
- jeigu Jums yra didelis cukraus kiekis kraujyje.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bet kokios širdies arba kraujagyslių būklės, įskaitant širdies ritmo sutrikimus (aritmiją), arba Jūs vartojate vaistų šioms būklėms gydyti.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pagelto oda ar akių obuoliai, patamsėjo šlapimas ar pasireiškė stiprus pykinimas arba vėmimas, nes tai gali būti kepenų ligos požymiai arba simptomai. Retai gali pasireikšti kepenų funkcijos nepakankamumas (vadinamas ūminiu kepenų nepakankamumu), kuris gali baigtis mirtimi.

Gali atsirasti raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, sumažėjęs lytinis potraukis, raumenų silpnumas ir (arba) raumenų skausmas.

ZYTIGA negalima vartoti derinyje su Ra-223 dėl galimos padidėjusios kaulų lūžių ar mirties rizikos.

Jeigu po gydymo ZYTIGA su prednizonu ar prednizolonu planuojate vartoti Ra-223, prieš pradėdami vartoti Ra-223 privalote palaukti 5 dienas.

Jeigu abejojate dėl kurio nors iš aukščiau išvardytų atvejų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kraujo tikrinimas**

ZYTIGA gali paveikti Jūsų kepenis, ir Jūs galite nejusti jokių simptomų. Kai vartosite šį vaistą, gydytojas periodiškai tikrins Jūsų kraują, ar nėra kokio nors poveikio kepenims.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šis vaistas neskirtas vartoti vaikams ir paaugliams. Jeigu vaikas ar paauglys netyčia nurijo ZYTIGA, nedelsiant kreipkitės į ligoninės priimamąjį ir pasiimkite šį pakuotės lapelį, kad parodytumėte gydytojui.

### **Kiti vaistai ir ZYTIGA**

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu, kadangi ZYTIGA gali sustiprinti kai kurių vaistų poveikį, tokių kaip vaistų širdies ligoms gydyti, trankviliantų, vaistažolių (pvz., jonažolės) preparatų ir kitų. Jūsų gydytojas gali norėti pakoreguoti šių vaistų dozę. Taip pat kai kurie vaistai gali sustiprinti arba susilpninti ZYTIGA poveikį. Dėl to gali pasireikšti šalutiniai poveikiai arba ZYTIGA gali neveikti taip kaip turėtų.

Androgenų kiekį mažinantis gydymas gali didinti širdies ritmo sutrikimų riziką. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistus:

- širdies ritmo sutrikimams gydyti (pvz., chinidino, prokainamido, amjodarono ir sotalolio);
- žinomai didinančių širdies ritmo sutrikimų riziką [pvz., metadono (vartojamo skausmui malšinti ir kaip vieną iš priklausomybės nuo narkotinių medžiagų detoksikacijos priemonių), moksifloksacino (antibiotiko), antipsichozinių vaistų (vartojamų rimtoms psichikos ligoms gydyti)].

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kuriuos iš anksčiau išvardytų vaistų.

### **ZYTIGA vartojimas su maistu**

- Šio vaisto negalima vartoti su maistu (žr. 3 skyrių „Vaisto vartojimas“).
- ZYTIGA vartojimas su maistu gali sukelti šalutinį poveikį.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

#### **ZYTIGA neskirtas vartoti moterims.**

- Šis vaistas gali pakenkti negimusiam kūdikiui, jei jį vartoja nėščios moterys.
- Jeigu turite lytinių santykių su moterimi, kuri gali pastoti, naudokite prezervatyvą ir kitą veiksmingą kontracepcijos metodą.
- Jeigu turite lytinių santykių su nėščia moterimi, naudokite prezervatyvą tam, kad apsaugotumėte dar negimusį kūdikį.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nepanašu, kad šis vaistas turėtų įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti kokius nors įrankius ar mechanizmus.

### **ZYTIGA sudėtyje yra laktozės ir natrio**

- ZYTIGA sudėtyje yra laktozės (angliavandenių rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- Tai pat šio vaisto dviejų tablečių paros dozės sudėtyje yra maždaug 27 mg natrio. Į tai turi atsižvelgti pacientai, kurie laikosi dietos su kontroliuojamu natrio kiekiu.

## **3. Kaip vartoti ZYTIGA**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek vartoti**

Rekomenduojama dozė yra 1 000 mg (dvi tabletės) vieną kartą per parą.

### **Vaisto vartojimas**

- Vartokite šį vaistą per burną.
- **Nevartokite ZYTIGA su maistu.**
- **Vartokite ZYTIGA praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir nieko nevalgykite bent vieną valandą po ZYTIGA suvartojimo** (žr. 2 skyrių „ZYTIGA vartojimas su maistu“).
- Nurykite tabletes nekramtę, užsigerdami vandeniu.
- Tablečių nelaužykite.
- ZYTIGA yra vartojamas kartu su vaistu, vadinamu prednizonu arba prednizolonu. Prednizoną arba prednizoloną vartokite taip, kaip nurodė gydytojas.
- Prednizoną arba prednizoloną turite vartoti kasdien tol, kol vartojate ZYTIGA.
- Jeigu Jums yra būklė, kai reikia skubios medicininės pagalbos, prednizono ir prednizolono kiekį, kurį Jūs vartojate, gali reikėti keisti. Gydytojas Jums pasakys, ar Jums reikia keisti prednizono arba prednizolono kiekį, kurį Jūs vartojate. Nenustokite vartoti prednizono arba prednizolono, nebent gydytojas Jums taip nurodytų.

Jūsų gydytojas taip pat Jums gali skirti kitų vaistų, kai vartosite ZYTIGA ir prednizoną ar prednizoloną.

### **Ką daryti pavartojus per didelę ZYTIGA dozę?**

Pavartojus per didelę dozę, kreipkitės į gydytoją arba nedelsiant vykite į gydymo įstaigą.

### **Pamiršus pavartoti ZYTIGA**

- Pamiršę pavartoti ZYTIGA ar prednizoną ar prednizoloną, kitą dieną vartokite įprastinę dozę.
- Pamiršę pavartoti ZYTIGA ar prednizoną ar prednizoloną daugiau nei vieną dieną, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.

## **Nustojus vartoti ZYTIGA**

Nenustokite vartoti ZYTIGA ar prednizono ar prednizolono, nebent gydytojas Jums lieptų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nustokite vartoti ZYTIGA ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote, kad Jums pasireiškė:**

- raumenų silpnumas, raumenų trūkčiojimai ar stiprus širdies plakimas (palpitacijos). Tai gali būti mažo kalio kiekio kraujyje požymiai.

### **Kiti šalutiniai poveikiai:**

**Labai dažni** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Susikaupęs skystis kojose ar pėdose, mažas kalio kiekis kraujyje, padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodikliai, padidėjęs kraujospūdis, šlapimo takų infekcija, viduriavimas.

**Dažni** (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

Dideli riebalų kiekiai kraujyje, krūtinės skausmas, nereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas), širdies nepakankamumas, greitas širdies plakimas, sunkios infekcijos, vadinamos sepsiu, kaulų lūžiai, nevirškinimas, kraujas šlapime, išbėrimas.

**Nedažni** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

Antinksčių veiklos problemos (susijusios su druskos ir vandens problemomis), nenormalus širdies ritmas (aritmija), raumenų silpnumas ir (arba) raumenų skausmas.

**Reti** (gali pasireikšti iki 1 iš 1 000 žmonių):

Plaučių sudirginimas (taip pat vadinamas alerginiu alveolitu).

Kepenų funkcijos nepakankamumas (taip pat vadinamas ūminiu kepenų nepakankamumu).

**Dažnis nežinomas** (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

Miokardo infarktas, elektrokardiogramos (EKG) pokyčiai (QT intervalo pailgėjimas).

Prostatos vėžiu sergantiems vyrams gali pasireikšti kaulų audinio praradimas. ZYTIGA vartojimas kartu su prednizonu arba prednizolonu gali padidinti kaulų audinio praradimą.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti ZYTIGA**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant kartono dėžutės, kartoninio dėklo ir lizdinės plokštelės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### ZYTIGA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra abiraterono acetatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg abiraterono acetato.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė (silikatinta), kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė 2910 (15 mPa.S), laktozė monohidratas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir natrio laurilsulfatas (žr. 2 skyrių „ZYTIGA sudėtyje yra laktozės ir natrio“). Plėvelėje yra juodojo geležies oksido (E172), raudonojo geležies oksido (E172), makrogolio 3350, polivinilo alkoholio, talko ir titano dioksido.

### ZYTIGA išvaizda ir kiekis pakuotėje

- ZYTIGA tabletės yra violetinės spalvos, ovalios, plėvele dengtos (20 mm ilgio ir 10 mm pločio), vienoje pusėje turinčios užrašą „AA“ ir „500“ kitoje pusėje. Kiekvienoje 28 dienų kartoninėje dėžutėje yra 56 plėvele dengtos tabletės 4 kartono dėkluose (kiekviename dėkle yra 14 tablečių). Kiekvienoje 30 dienų kartoninėje dėžutėje yra 60 plėvele dengtų tablečių 5 kartono dėkluose (kiekviename dėkle yra 12 tablečių).

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**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

**Malta**

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

**Nederland**

Janssen-Cilag BV  
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: +351 214 368 600

**România**

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

**Slovenija**

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



**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**IV PRIEDAS**  
**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO**  
**PAGRINDAS**

### **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) abiraterono periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Remiantis apibendrinamąja duomenų, susijusių su vėliau pasireiškusios rabdomiolizės / miopatijos atvejais, peržiūra, beveik pusė šių atvejų pasireiškė praėjus 1–6 mėnesiams nuo gydymo abiraterono acetatu (AA) pradžios. Remiantis šia pastebėta tendencija, turi būti atnaujinta vaistinio preparato informacija (PCS 4 skyrius), pridodant informaciją, kad rabdomiolizė / miopatija gali pasireikšti praėjus 1–6 mėnesiams nuo gydymo AA pradžios.

Be to, PCS 4.3 ir 4.4 skyriai turi būti pakeisti, įtraukiant informaciją, kad Xofigo (radžio-223) vartojimas derinyje su abiraterono acetatu ir prednizonu / prednizolonu yra kontraindikuotinas, ir informaciją apie padidėjusią kaulų lūžių ir mirtingumo riziką pacientams, gydytiems radžiu-223 derinyje su abirateronu.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

### **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl abiraterono, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra abiraterono, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.