

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYTIGA 250 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 250 mg abiraterona acetāta (*abirateroni acetat*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 189 mg laktozes un 6,8 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas līdz pelēkbaltas ovālas formas tabletes (garums 15,9 mm x platums 9,5 mm) ar iespaidumu AA250 vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ZYTIGA vienlaicīgi ar prednizonu vai prednizolonu ir indicētas:

- kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) pirmreizēji diagnosticēta augsta riska pret hormoniem jutīga metastātiska prostatas vēža (*mHSPC - metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža (*mCRPC - metastatic castration resistant prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem nav simptomu vai ir viegli izteikti simptomi pēc nesekmīgas androgēnu deprivācijas terapijas un kuriem ķīmijterapija vēl nav klīniski indicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- *mCRPC* ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem slimība progresējusi uz docetakselu bāzētas ķīmijterapijas laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles jāparaksta atbilstošam veselības aprūpes speciālistam.

Devas

Ieteicamā deva ir 1000 mg (četras 250 mg tabletes) vienreizējas dienas devas veidā, ko nedrīkst lietot ēdienreīžu laikā (skatīt informāciju par lietošanas veidu). Ja tabletes lieto ēdienreīžu laikā, paaugstinās abiraterona sistēmiskā iedarbība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Prednizona vai prednizolona deva

Ārstējot *mHSPC*, ZYTIGA lieto kopā ar 5 mg prednizona vai prednizolona dienā.

Ārstējot *mCRPC*, ZYTIGA lieto kopā ar 10 mg prednizona vai prednizolona dienā.

Pacientiem, kuriem nav veikta ķirurģiska kastrācija, ārstēšanas laikā jāturpina medicīniska kastrācija ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) analogu.

Ieteicams kontrolēt

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc divām nedēļām pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un pēc tam reizi mēnesī jānosaka transamināžu līmenis serumā. Reizi mēnesī jāpārbauda asinsspiediens, kālija līmenis serumā un šķidrums aizture. Taču pacienti, kuriem ir nozīmīgs sastrēguma sirds mazspējas risks, jākontrolē ik pēc 2 nedēļām pirmos trīs ārstēšanas mēnešus un pēc tam reizi mēnesī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kam ir hipokaliēmija vai tā izveidojas ZYTIGA terapijas laikā, jāapsver iespēja uzturēt kālija līmeni $\geq 4,0$ mM.

Pacientiem, kuriem rodas ≥ 3 . pakāpes toksicitāte, ieskaitot hipertensiju, hipokaliēmiju, tūsku un citus, neminerālkortikoīdu toksicitātes veidus, ārstēšana jāatliek un jāuzsāk atbilstoša medicīniskā aprūpe. Ārstēšanu ar ZYTIGA nedrīkst atsākt, kamēr toksicitātes simptomi nav samazinājušies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim.

Ja tiek izlaista ZYTIGA vai prednizona, vai prednizolona dienas deva, ārstēšana jāatsāk nākamajā dienā, lietojot parasto dienas devu.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas hepatotoksicitāte (alanīna aminotransferāzes [AlAT] vai aspartāta aminotransferāzes [AsAT] līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību [NAR], ārstēšana nekavējoties jāaptur (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, kad pacienta aknu funkcionālie rādītāji atjaunojušies sākotnējā līmenī, ārstēšanu var atsākt, lietojot samazinātu devu — 500 mg (divas tabletes) vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem ārstēšana tiek atsākta, transamināžu līmenis serumā pirmajos trīs mēnešos jāpārbauda ne retāk kā reizi divās nedēļās, bet vēlāk — reizi mēnesī. Ja, arī lietojot samazinātu devu, proti, 500 mg dienā, atkal rodas hepatotoksicitāte, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja pacientiem jebkurā brīdī terapijas laikā rodas smaga hepatotoksicitāte (AlAT vai AsAT vērtība 20 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana jāpārtrauc un šādiem pacientiem to nedrīkst atsākt.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kas atbilst A pakāpei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, deva nav jāpielāgo.

Ir pierādīts, ka vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aptuveni četras reizes paaugstina abiraterona sistēmisko iedarbību, lietojot vienreizēju perorālu 1 000 mg abiraterona acetāta devu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav datu par vairāku abiraterona acetāta devu klīnisko drošumu un efektivitāti, ja tās tiek lietotas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Devas pielāgošanu nevar prognozēt. ZYTIGA lietošana piesardzīgi jāizvērtē pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, šiem pacientiem ieguvumam jābūt pārliecinoši lielākam par iespējamo risku (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). ZYTIGA nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr nav klīniskās pieredzes ar pacientiem, kuriem ir prostatas vēzis un smagi nieru darbības traucējumi. Šādiem pacientiem ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

ZYTIGA nav piemērotas lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

ZYTIGA paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas, un nedrīkst ēst vismaz vienu stundu pēc tablešu lietošanas. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Sievietes, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi [C pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)].
- ZYTIGA un prednizona vai prednizolona lietošana kombinācijā ar Ra-223 ir kontrindicēta.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipertensija, hipokaliēmija, šķidruma aizture un sirds mazspēja minerālkortikoīdu pārslodzes dēļ
ZYTIGA var izraisīt hipertensiju, hipokaliēmiju, šķidruma aizturi (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas rodas kā sekas paaugstinātam minerālkortikoīdu līmenim CYP17 inhibīcijas rezultātā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana nomāc adrenokortikotropā hormona (AKTH) darbību, kā rezultātā mazinās šo nevēlamo blakusparādību sastopamība un smaguma pakāpe. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuru veselības stāvokli varētu pasliktināt asinsspiediena paaugstināšanās, hipokaliēmija (piem., pacienti, kas lieto sirds glikozīdus) vai šķidruma aizture (piem., pacienti ar sirds mazspēju, smagu vai nestabilu stenokardiju, neseno bijušu miokarda infarktu, ar ventrikulāru aritmiju, kā arī pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

ZYTIGA piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds un asinsvadu slimību anamnēzē. ZYTIGA 3. fāzes pētījumos neiekļāva pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, klīniski nozīmīgu sirds slimību, par ko liecināja miokarda infarkts, arteriāliem trombotiskiem notikumiem pēdējo 6 mēnešu laikā, smagu vai nestabilu stenokardiju, III vai IV pakāpes sirds mazspēju (pētījums Nr. 301), II līdz IV pakāpes sirds mazspēju (pētījumi Nr. 3011 un Nr. 302) pēc Ņujorkas sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas vai sirds izsviedes frakcijas rādītāju < 50 %. No pētījumiem Nr. 3011 un Nr. 302 tika izslēgti pacienti ar priekškambaru mirdzaritmiju vai citu sirds aritmijas veidu, kam nepieciešama medicīniska ārstēšana. Pacientiem, kuriem kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) ir < 50 % vai kuriem ir III vai IV pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas (pētījumā Nr. 301), vai II līdz IV pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas (pētījumi Nr. 3011 un Nr. 302), drošums nav pierādīts (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pirms tiek ārstēti pacienti ar nozīmīgu sastrēguma sirds mazspējas risku (piemēram, tie, kuriem anamnēzē ir sirds mazspēja, nekontrolēta hipertensija vai sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirds išēmiskā slimība), jāapsver sirds funkcijas novērtēšana (piemēram, veicot ehokardiogrammu). Pirms ārstēšanas ar ZYTIGA jāārstē sirds mazspēja un jāuzlabo sirds funkcija. Jākorrigē un jākontrolē hipertensija, hipokaliēmija un šķidruma aizture. Ārstēšanas laikā ik pēc divām nedēļām trīs mēnešus un pēc tam reizi mēnesī jāpārbauda asinsspiediens, kālija līmenis serumā, šķidruma aizture (ķermeņa masas palielināšanās, perifēra tūska) un citas sastrēguma sirds mazspējas pazīmes un simptomi, un konstatētās novirzes jākorrigē. Pacientiem, kuriem saistībā ar ZYTIGA lietošanu bija hipokaliēmija, novērota QT intervāla pagarināšanās. Jānovērtē sirdsdarbība atbilstoši klīniskai situācijai, jānozīmē atbilstoša ārstēšana un, ja konstatēta klīniski nozīmīga sirdsdarbības pavājināšanās, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte un aknu darbības traucējumi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos novēroja izteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana vai devas mainīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc divām nedēļām pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un pēc tam reizi mēnesī jānosaka transamināžu līmenis serumā. Ja rodas klīniskie simptomi vai pazīmes, kas varētu liecināt par hepatotoksicitāti, nekavējoties jānosaka transamināžu līmenis serumā. Ja AlAT vai AsAT līmenis jebkurā brīdī vairāk nekā 5 reizes pārsniedz NAR, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un rūpīgi jākontrolē aknu funkcionālie rādītāji. Ārstēšanu drīkst atsākt tikai tad, kad pacienta aknu funkcionālie rādītāji atjaunojas sākotnējā līmenī, un tādā gadījumā jālieto samazināta deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientiem jebkurā brīdī terapijas laikā rodas smaga hepatotoksicitāte (AIAT vai AsAT vērtība 20 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana jāpārtrauc, un to šādiem pacientiem nedrīkst atsākt.

Pacienti ar aktīvu vai simptomātisku vīrushepatītu tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, tāpēc nav datu, kas apliecinātu ZYTIGA lietošanu šajā populācijā.

Datu par vairāku abiraterona acetāta devu klīnisko drošumu un efektivitāti, lietojot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), nav. ZYTIGA lietošana piesardzīgi jānovērtē pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem ieguvumam ir jābūt pārliecinoši lielākam nekā iespējamam riskam (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). ZYTIGA nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par akūtu aknu mazspēju un zibensveida hepatītu, dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kortikosteroīdu atcelšana un rīcība stresa apstākļos

Ja pacientiem tiek pārtraukta prednizona vai prednizolona lietošana, jāievēro piesardzība un jāseko, vai nerodas adrenokortikāla nepietiekamība. Ja ZYTIGA lietošana pēc kortikosteroīdu atcelšanas tiek turpināta, pacienti jānovēro, vai nerodas minerālkortikoīdu pārslodzes simptomi (skatīt informāciju iepriekš).

Pacientiem, kuri lieto prednizonu vai prednizolonu un tiek pakļauti īpašam stresam, pirms stresa situācijas, tās laikā un pēc tam var ordinēt palielinātu kortikosteroīdu devu.

Kaulu masas blīvums

Vīriešiem ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi var būt samazināts kaulu masas blīvums. Šādu ietekmi var pastiprināt ZYTIGA lietošana kombinācijā ar glikokortikoīdiem.

Iepriekš lietots ketokonazols

Pacientiem, kuriem iepriekš prostatas vēzis ārstēts ar ketokonazolu, varētu būt paredzama vājāka atbildes reakcija.

Hiperglikēmija

Glikokortikoīdu lietošana var veicināt hiperglikēmiju, tādēļ pacientiem ar cukura diabētu bieži jānosaka cukura līmenis asinīs.

Lietošana kopā ar ķīmijterapiju

ZYTIGA un citotoksiskas ķīmijterapijas vienlaicīgas lietošanas drošums un efektivitāte nav apstiprināta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielu nepanesība

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju. Šīs tabletes satur arī vairāk nekā 1 mmol (jeb 27,2 mg) nātrija vienā četru tablešu devā. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

Iespējamie riski

Vīriešiem ar metastātisku prostatas vēzi, tajā skaitā tiem, kurus ārstē ar ZYTIGA, var rasties anēmija un seksuāla disfunkcija.

Ietekme uz skeleta muskuļiem

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar ZYTIGA, bijuši miopātijas un rbdomiolīzes gadījumi. Vairums gadījumu radās ārstēšanas pirmajos 6 mēnešos un izzuda pēc ZYTIGA lietošanas pārtraukšanas. Pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar zālēm, kas saistītas ar miopātijas/rbdomiolīzes rašanos, ieteicama piesardzība.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Tā kā var samazināties abiraterona iedarbība, ārstēšanas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas, ja vien ir terapeitiska alternatīva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Abiraterona un prednizona/prednizolona kombinācija ar Ra-223

Kā novērots klīniskajos pētījumos, ārstēšana ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu kombinācijā ar Ra-223 ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu) palielināta kaulu lūzumu riska dēļ un tādu prostatas vēža slimnieku, kuriem nav simptomu vai simptomi ir viegli izteikti, palielinātas mirstības tendences dēļ.

Ieteicams, lai turpmāka ārstēšana ar Ra-223 netiek uzsākta vismaz 5 dienas pēc pēdējās ZYTIGA kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu lietošanas reizes.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Uztura ietekme uz abiraterona acetātu

Lietošana ēdienreīzu laikā būtiski palielina abiraterona acetāta uzsūkšanos. Šo zāļu efektivitāte un drošums pēc to lietošanas ēdienreīzu laikā nav pierādīts, tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot ēdienreīzu laikā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Citu zāļu iespējamā ietekme uz abiraterona iedarbību

Farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajā pētījumā veselām pētāmām personām, kuras vispirms sešas dienas bija saņēmušas 600 mg lielas spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna devas, pēc vienreizējas 1000 mg lielas abiraterona acetāta devas lietošanas tā vidējais AUC_{∞} plazmā samazinājās par 55 %.

Ārstēšanas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, rifabutīna, rifapentīna, fenobarbitāla un asinszāles jeb *Hypericum perforatum* preparātiem) lietošanas, ja vien ir terapeitiska alternatīva.

Atsevišķā farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajā pētījumā veselām pētāmām personām vienlaicīga spēcīgā CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana klīniski nozīmīgi neietekmēja abiraterona farmakokinētiku.

Iespējamā ietekme uz citu zāļu iedarbību

Abiraterons inhibē enzīmus CYP2D6 un CYP2C8, kas aknās metabolizē aktīvās vielas.

Pētījumā, lai noteiktu abiraterona acetāta (plus prednizona) ietekmi uz vienreizēju CYP2D6 substrāta dekstrometorfāna devu, dekstrometorfāna sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinājās aptuveni 2,9 reizes. Dekstrometorfāna aktīvā metabolīta dekstorfāna AUC_{24} palielinājās aptuveni par 33 %.

Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar zālēm, kuras aktivē vai metabolizē CYP2D6, jo īpaši ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, ieteicams ievērot piesardzību. Jāapsver zāļu, kuras metabolizē CYP2D6 un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, devas samazināšana. CYP2D6 metabolizētu zāļu piemēri ir metoprolols, propranolols, dezipramīns, venlafaksīns, haloperidols, risperidons, propafenons, flekainīds, kodeīns, oksikodons un tramadols (pēdējām trim zālēm CYP2D6 nepieciešams, lai veidotos aktīvie metabolīti ar pretsāpju darbību).

CYP2C8 zāļu mijiedarbības pētījumā veselām pētāmām personām pēc pioglitazona lietošanas vienlaicīgi ar vienu 1000 mg lielu abiraterona acetāta devu pioglitazona AUC palielinājās par 46 %, un pioglitazona aktīvo metabolītu M-III un M-IV AUC palielinājās par 10 %. Lai gan šie rezultāti liecina, ka pēc ZYTIGA lietošanas kombinācijā ar zālēm, kuru eliminācija galvenokārt ir saistīta ar CYP2C8, klīniski nozīmīga iedarbības palielināšanās nav paredzama, tomēr vienlaicīgi lietojot zāles ar šauru terapeitiskās darbības indeksu, pacientiem jākontrolē toksicitātes pazīmes saistībā ar CYP2C8 substrātu.

In vitro pierādīts, ka galvenie metabolīti – abiraterona sulfāts un N-oksīda abiraterona sulfāts – inhibē transportvielas OATP1B1 uzņemšanu aknās, tādēļ var paaugstināties zāļu, kuras eliminē OATP1B1, koncentrācija. Klīnisku datu, kas apstiprina mijiedarbību ar transportvielu, nav.

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu

Tā kā androgēnu deprivācijas terapija var pagarināt QT intervālu, ieteicams ievērot piesardzību, ja ZYTIGA lieto vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu, vai zālēm, kuras var izraisīt *torsades de pointes*, piemēram, ar IA grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) vai III grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu), metadonu, moksifloksacīnu, antipsihotiskajiem līdzekļiem u.c.

Lietošana vienlaicīgi ar spironolaktonu

Spironolaktons saistās ar androgēnu receptoriem un var paaugstināt prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeni. Lietošana vienlaikus ar ZYTIGA nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvajā vecumā

Datu par ZYTIGA lietošanu grūtniecības laikā cilvēkiem nav, un šīs zāles nav paredzētas lietošanai reproduktīvā vecuma sievietēm.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav zināms, vai abiraterons vai tā metabolīti atrodas sēklas šķidrumā. Ja pacientam ir dzimumdzīve ar grūtnieci, jālieto prezervatīvs. Ja pacientam ir dzimumdzīve ar reproduktīvā vecuma sievieti, jālieto prezervatīvs kombinācijā ar vēl vienu efektīvu kontracepcijas metodi. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

ZYTIGA nav paredzētas lietošanai sievietēm, un tas ir kontrindicēts sievietēm, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

ZYTIGA nav paredzētas lietošanai sievietēm.

Fertilitāte

Abiraterons ietekmēja žurku tēviņu un mātišu fertilitāti, taču šī ietekme bija pilnībā atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ZYTIGA neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Analizējot nevēlamās blakusparādības visos ZYTIGA 3. fāzes pētījumos, nevēlamās blakusparādības, ko novēroja $\geq 10\%$ pacientu, bija perifēra tūska, hipokaliēmija, hipertensija un urīnceļu infekcija un paaugstināts alanīna aminotransferāzes un/vai aspartāta aminotransferāzes līmenis.

Citas nozīmīgas nevēlamās blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, hepatotoksicitāte, kaulu lūzumi un alerģisks alveolīts.

ZYTIGA var izraisīt hipertensiju, hipokaliēmiju un šķidruma aizturi, kas rodas kā farmakodinamiskas sekas tā darbības mehānismam. 3. fāzes pētījumos paredzamo nevēlamo ietekmi uz minerālkortikoīdiem ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem novēroja biežāk nekā ar placebo

ārstētiem pacientiem: hipokaliēmija attiecīgi 18 %, salīdzinot ar 8 %, hipertensija 22 %, salīdzinot ar 16 % un šķidruma aizture (perifēra tūska) 23 %, salīdzinot ar 17 %. No pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu, 3. vai 4. pakāpes hipokaliēmiju pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) novēroja 6 % un 2 % pacientu, 3. vai 4. pakāpes hipertensiju pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) novēroja 8 % un 5 % pacientu, un 3. vai 4. pakāpes šķidruma aizturi (perifēro tūska) novēroja attiecīgi 1 % un 1 % pacientu. Ietekmi uz minerālkortikoīdiem lielākoties bija iespējams sekmīgi ārstēt. Vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana mazina šādu zāļu nevēlamo blakusparādību sastopamību un smagumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pētījumos pacienti ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi, kuri lietoja LHRH analogus vai kuri iepriekš bija ārstēti ar orhiektomiju, lietoja ZYTIGA devā 1000 mg dienā kombinācijā ar nelielu prednizona vai prednizolona devu (vai nu 5 mg vai 10 mg dienā atkarībā no indikācijas).

Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši to biežumam. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas atklātās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība un biežums
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: urīnceļu infekcija Bieži: sepse
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: virsnieru mazspēja
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži: hipokaliēmija Bieži: hipertrigliceridēmija
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: sirds mazspēja*, stenokardija, priekškambaru mirdzaritmija, tahikardija Retāk: citas aritmijas Nav zināmi: miokarda infarkts, QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Reti: alerģisks alveolīts ^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: caureja Bieži: dispepsija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ^b Reti: zibensveida hepatīts, akūta aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk: miopātija, rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži: hematūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: perifēra tūska
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: lūzumi**

* Sirds mazspēja ietver arī sastrēguma sirds mazspēju, kreisā kambara disfunkciju un samazinātu izviedes frakciju.

** Lūzumi ietver osteoporozi un visus lūzumus, izņemot patoloģiskus lūzumus.

^a Spontāni ziņojumi pēc reģistrācijas periodā.

^b Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ietver paaugstinātu ALAT līmeni, paaugstinātu AsAT līmeni un aknu funkcionālo rādītāju novirzes.

Ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem radās šādas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija): hipokaliēmija (5 %); urīnceļu infekcija (2 %), paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (4 %), hipertensija (6 %), kaulu lūzumi (2 %); perifēra tūska, sirds mazspēja un priekškambaru mirdzaritmija (katra 1 %). 3. pakāpes hipertrigliceridēmija un stenokardija pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) radās < 1 % pacientu. 4. pakāpes urīnceļu infekcija, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, hipokaliēmija, sirds mazspēja, priekškambaru mirdzaritmija un lūzumi pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) radās < 1 % pacientu.

Lielāku hipertensijas un hipokaliēmijas sastopamību novēroja pacientu populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011). Par hipertensiju ziņots 36,7 % pacientu populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011), salīdzinot ar 11,8 % un 20,2 % pacientu attiecīgi pētījumā Nr. 301 un pētījumā Nr. 302. Hipokaliēmija populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011) novērota 20,4 % pacientu, salīdzinot ar 19,2 % un 14,9 % pacientu attiecīgi pētījumā Nr. 301 un pētījumā Nr. 302.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība un smagums bija lielāks pacientu apakšgrupā, kuru ECOG2 veiktspējas statusa pakāpe atbilda sākotnējam līmenim, kā arī gados vecākiem pacientiem (≥75 gadi).

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Blakusparādības, kas skar sirds un asinsvadu sistēmu

Trijos 3. fāzes pētījumos neiekļāva pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, klīniski nozīmīgu sirds slimību, kas izpaudās kā miokarda infarkts, arteriāliem trombotiskiem notikumiem pēdējos 6 mēnešos, smagu vai nestabilu stenokardiju, III vai IV pakāpes sirds mazspēju (pētījums Nr. 301), II līdz IV pakāpes sirds mazspēju (pētījumi Nr. 3011 un Nr. 302) pēc NYHA klasifikācijas vai sirds izsviedes frakcijas mērījuma rezultātu < 50%. Visi pētījumā iesaistītie pacienti (gan aktīvajā grupā iekļautie, gan ar placebo ārstētie pacienti) vienlaikus tika ārstēti ar androgēnus deprivācijas terapiju, galvenokārt lietojot LHRH analogus, kuri tiek saistīti ar cukura diabētu, miokarda infarktu, cerebrovaskulāriem notikumiem un pēkšņu kardiālu nāvi. Trešās fāzes pētījumos kardiovaskulāro blakusparādību sastopamība pacientiem, kuri lietoja abiraterona acetātu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo, bija šāda: priekškambaru mirdzaritmija 2,6 %, salīdzinot ar 2,0 %, tahikardija 1,9 %, salīdzinot ar 1,0 %, stenokardija 1,7 %, salīdzinot ar 0,8 %, sirds mazspēja 0,7 %, salīdzinot ar 0,2 %, bet aritmija — 0,7 %, salīdzinot ar 0,5 %.

Hepatotoksicitāte

Ir ziņots par hepatotoksicitāti, kura izpaudās kā paaugstināts ALAT, AsAT un kopējais bilirubīna līmenis ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem. 3. fāzes klīniskajos pētījumos par 3. un 4. pakāpes hepatotoksicitāti (piemēram, ALAT vai AsAT >5 x pārsniedzot NAR vai bilirubīna līmenim >1,5 x NAR) tika ziņots aptuveni 6 % pacientu, kuri saņēma abiraterona acetātu, parasti pirmajos 3 mēnešos pēc terapijas uzsākšanas. Pētījumā Nr. 3011 3. vai 4. pakāpes hepatotoksicitāti novēroja 8,4 % ar ZYTIGA ārstēto pacientu. Desmit pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, terapiju pārtrauca hepatotoksicitātes dēļ, diviem bija 2. pakāpes hepatotoksicitāte, sešiem bija 3. pakāpes hepatotoksicitāte un diviem bija 4. pakāpes hepatotoksicitāte. Neviens no pacientiem pētījumā Nr. 3011 nemira hepatotoksicitātes dēļ. Klīniskajos 3. fāzes pētījumos pacientiem, kuriem sākotnēji bija paaugstināts ALAT vai AsAT līmenis, bija lielāka paaugstinātu aknu funkcionālo rādītāju iespējamība nekā pacientiem ar sākotnēji normālām vērtībām. Ja novēroja paaugstinātu ALAT vai AsAT līmeni, kas >5 x pārsniedza NAR, vai paaugstinātu bilirubīna līmeni, kas >3 x pārsniedza NAR, abiraterona acetāta lietošana tika apturēta vai pārtraukta. Divos gadījumos radās izteikta aknu funkcionālo rādītāju palielināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šiem diviem pacientiem ar sākotnēji normāliem aknu darbības rādītājiem bija paaugstināts ALAT vai AsAT līmenis, kas 15 - 40 reizes pārsniedza NAR, un paaugstināts bilirubīna līmenis, kas 2 - 6 x pārsniedza NAR. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas aknu funkcionālie rādītāji abiem pacientiem normalizējās, un vienam pacientam ārstēšana tika atsākta, un atkārtotu vērtību paaugstināšanos nenovēroja. Pētījumā Nr. 302 3. vai 4. pakāpes ALAT vai AsAT

līmeņa paaugstināšanos novēroja 35 pacientiem, kas tika ārstēti ar abiraterona acetātu (6,5 %). Paaugstinātais aminotransferāžu līmenis izzuda gandrīz visiem pacientiem, izņemot trīs pacientus (divi ar jaunām vairākām metastāzēm aknās un viens, kuram AsAT līmenis paaugstinājās aptuveni trīs nedēļas pēc pēdējās abiraterona acetāta devas lietošanas). 3. fāzes klīniskajos pētījumos tika ziņots, ka paaugstinātu AlAT vai AsAT vērtību vai aknu funkcionālo rādītāju noviržu dēļ ārstēšanu pārtrauca 1,1 % ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu un 0,6 % ar placebo ārstēto pacientu; nav ziņots par nāves gadījumiem saistībā ar hepatotoksicitāti.

Klīniskajos pētījumos hepatotoksicitātes risks tika mazināts, tajos neiekļaujot pacientus, kam sākotnēji bija hepatīts vai būtiskas aknu funkcionālo testu novirzes. No pētījuma Nr. 3011 tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējās AlAT un AsAT vērtības > 2,5 x pārsniedza NAR, bilirubīna vērtības > 1,5 x pārsniedza NAR, kuriem bija aktīvs vai simptomātisks vīrusu hepatīts vai hroniska aknu slimība; aknu disfunkcijas izraisīts ascīts vai asinsreces traucējumi. No pētījuma Nr. 301 tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējās AlAT un AsAT vērtības $\geq 2,5$ x pārsniedza NAR, ja aknās nebija metastāžu, un >5 x pārsniedza NAR, ja bija metastāzes aknās. Uz dalību pētījumā Nr. 302 nevarēja kandidēt pacienti ar metastāzēm aknās, un tajā netika iekļauti pacienti, kuriem sākotnējās AlAT un AsAT vērtības $\geq 2,5$ x pārsniedza NAR. Aknu funkcionālo rādītāju noviržu rašanās pacientiem, kuri piedalījās klīniskajos pētījumos, tika stingri kontrolēta, pieprasot ārstēšanas pārtraukšanu un pacienta atkārtotu ārstēšanu pieļaujot tikai pēc sākotnējo rādītāju atjaunošanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti, kuriem AlAT vai AsAT līmenis >20 x pārsniedza NAR, netika ārstēti atkārtoti. Atkārtotas ārstēšanas drošums šādiem pacientiem nav zināms. Hepatotoksicitātes mehānisms nav skaidrs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par ZYTIGA pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Specifiska antidota nav. Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc lietošana un jāveic vispārīgi atbalstošie pasākumi, tajā skaitā jākontrolē aritmijas, hipokaliēmijas un šķidrums aiztures pazīmes un simptomi. Jāizvērtē arī aknu darbības rādītāji.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrinoloģiskie līdzekļi, citi hormonu antagonistu un saistītie līdzekļi, ATĶ kods: L02BX03.

Darbības mehānisms

Abiraterona acetāts (ZYTIGA) *in vivo* tiek pārvēsts androgēnu biosintēzes inhibitorā abirateronā. Konkrētāk, abiraterons selektīvi inhibē enzīmu 17 α -hidroksilāzi/C17,20-liāzi (CYP17). Šī enzīma ekspresija notiek sēklinieku, virsnieru un prostatas audzēja audos, un tas ir nepieciešams androgēnu biosintēzei. CYP17 katalizē pregnenolona un progesterona pārvēršanu testosterona prekursoros DHEA un androstendionā, notiekot attiecīgi 17 α -hidroksilācijai un C17,20 saites pārraušanai. CYP17 inhibīcijas rezultātā pastiprinās arī minerālkortikoīdu veidošanās virsnierēs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pret androgēniem jutīgs prostatas vēzis reaģē uz ārstēšanu, kas pazemina androgēnu līmeni. Androgēnu deprivācijas terapija, piemēram, ārstēšana ar LHRH analogiem vai orhiektomija, samazina androgēnu veidošanos sēkliniekos, taču neietekmē androgēnu veidošanos virsnierēs vai audzējā.

Ārstēšana ar ZYTIGA, lietojot to kopā ar LHRH analogiem (vai orhiektomiju), samazina testosterona daudzumu serumā līdz nenosakāmam līmenim (nosakot ar komerciāliem testiem).

Farmakodinamiskā iedarbība

ZYTIGA samazina testosterona un citu androgēnu daudzumu serumā līdz līmenim, kas ir zemāks par to, kādu var sasniegt, lietojot tikai LHRH analogus vai izmantojot orhiektomiju. To nosaka androgēnu biosintēzei nepieciešamā enzīma CYP17 selektīva inhibīcija. PSA kalpo kā biomarkieris pacientiem ar prostatas vēzi. 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem iepriekš bija nesekmīga ķīmijterapija ar taksāniem, PSA līmeņa pazemināšanos vismaz par 50% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem novēroja 38% ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu un 10% ar placebo ārstēto pacientu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte tika pierādīta trijos nejaušinātos, placebo kontrolētos daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos (pētījumā Nr. 3011, Nr.302 un Nr. 301), kuros piedalījās pacienti ar *mHSPC* un *mCRPC*. Pētījumā Nr. 3011 tika iekļauti pacienti, kuriem bija nesen (3 mēnešu laikā pirms randomizācijas) diagnosticēts *mHSPC* ar augsta riska prognostiskajiem faktoriem. Augsta riska prognoze tika definēta kā tāda, kas ietvēra vismaz 2 no šeit minētajiem 3 riska faktoriem: (1) Glīsona skalas vērtējums ≥ 8 ; (2) 3 vai vairāki kaulu skenēšanā konstatēti bojājumi; (3) izmērāmas iekšējo orgānu metastāzes (izņemot limfmezglu slimību). Aktīvajā grupā ZYTIGA lietoja pa 1000 mg dienā kombinācijā ar nelielu prednizona devu (5 mg vienreiz dienā) papildus ADT (LHRH agonistam vai orhiektomijai), kas bija standarta aprūpe. Pacienti kontrolgrupā saņēma ADT un placebo gan ZYTIGA, gan prednizona vietā. Pētījumā Nr. 302 tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši docetakselu; pētījumā Nr. 301, savukārt, tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš bija lietojuši docetakselu. Pacienti lietoja LHRH analogu, vai arī viņiem iepriekš bija veikta orhiektomija. Aktīvās terapijas grupā lietoja ZYTIGA devā 1 000 mg dienā, kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu mazā devā — 5 mg divas reizes dienā. Kontroles grupas pacienti saņēma placebo un prednizonu vai prednizolonu mazā devā — 5 mg divas reizes dienā.

PSA koncentrācijas serumā izmaiņas atsevišķi ne vienmēr prognozē klīnisko ieguvumu. Tādēļ visos pētījumos pacientiem bija ieteicams turpināt lietot noteiktās pētāmās terapijas, līdz bija sasniegti tālāk aprakstītie pārtraukšanas kritēriji abos pētījumos.

Visos pētījumos spironolaktona lietošana nebija atļauta, jo šī viela saistās ar androgēnu receptoriem un var paaugstināt PSA līmeni.

Pētījums 3011 (pacienti ar nesen diagnosticētu augsta riska mHSPC)

Pētījumā Nr. 3011 (n=1199) iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 67 gadi. Ar ZYTIGA ārstēto pacientu skaits atbilstoši rasei: 832 baltās rases pārstāvji (69,4 %), 246 aziāti (20,5 %), 25 melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi (2,1 %), 80 citu rasu pārstāvji (6,7 %), 13 nezināmas/neprecizētas rases pārstāvji (1,1 %) un 3 Amerikas indiāņi vai Aļaskas iedzīvotāji (0,3 %). 97 % pacientu ECOG veiktspējas statuss bija 0 vai 1. Pacienti ar diagnosticētām metastāzēm galvas smadzenēs, nekontrolētu hipertensiju, nopietnu sirds slimību vai II - IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas tika izslēgti. No pētījuma izslēdza arī pacientus, kuriem metastātisks prostatas vēzis iepriekš bija ārstēts ar farmakoterapiju, staru terapiju vai operāciju, izņēmums bija līdz 3 mēnešiem ilga ADT, 1 kurss paliatīvas staru terapijas vai operācija metastātiskas slimības simptomu ārstēšanai. Kombinētais primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze (*OS - overall survival*) un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (*rPFS - radiographic progression-free survival*). Sākotnējās sāpju stipruma vērtības mediāna, ko noteica, izmantojot īso sāpju aptaujas anketu (*BPI-SF - Brief Pain Inventory Short Form*) bija 2,0 gan terapijas, gan placebo grupās. Papildus kombinētajiem primārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem ieguvums tika vērtēts arī, izmantojot laiku līdz ar skeletu saistītam notikumam (*SRE - skeletal-related event*), laiku līdz turpmākajai prostatas vēža terapijai, laiku līdz ķīmijterapijas uzsākšanai, laiku līdz sāpju progresēšanai un laiku līdz PSA progresēšanai. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, piekrišanas atsaukšanai, nepieņemamai toksicitātei vai nāvei.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas tika definēta kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiski apstiprinātai progresēšanai vai nāvei jebkura cēloņa rezultātā. Radioloģiska progresēšana ietvēra kaulu skenēšanā apstiprinātu progresēšanu (saskaņā ar modificētu PCWG2) vai arī mīksto audu bojājumu progresēšanu, ko noteica ar DT vai MR (saskaņā ar RECIST 1.1).

Tika novērota būtiska *rPFS* atšķirība starp terapijas grupām (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu).

2. tabula. Radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas – stratificēta analīze; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)

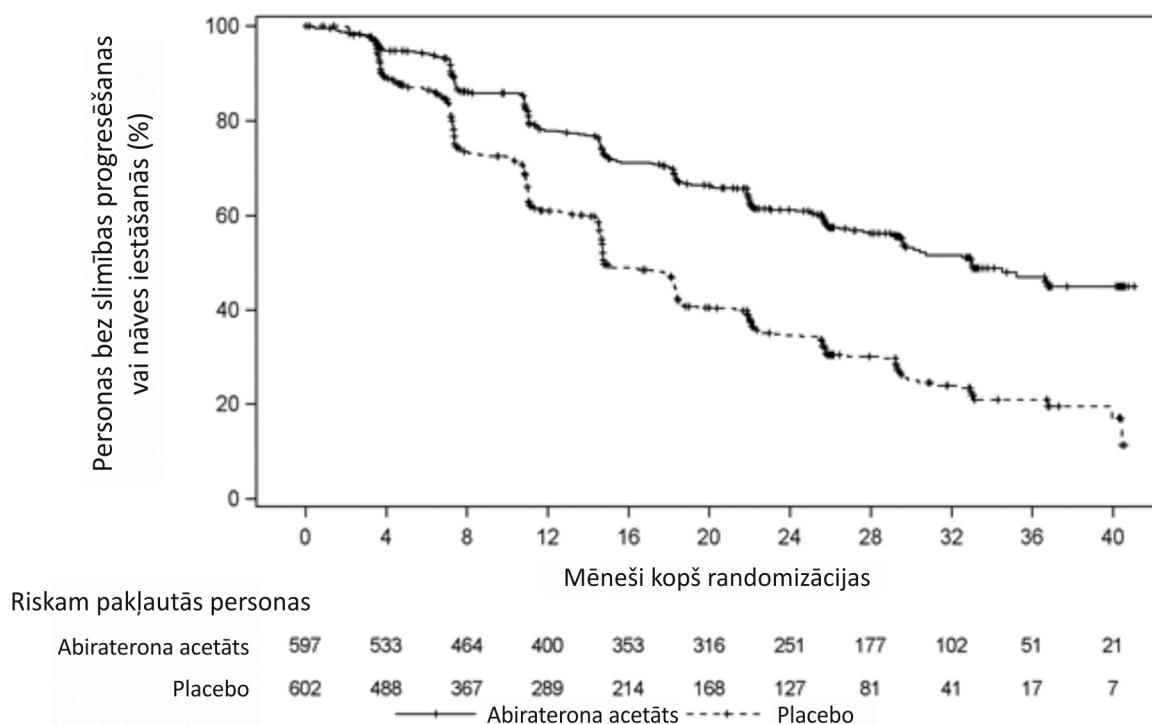
	AA-P	Placebo
Randomizētas personas	597	602
Notikums	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzēts	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Laiks līdz notikumam (mēneši)		
Mediāna (95 % TI)	33,02 (29,57; NN)	14,78 (14,69; 18,27)
Intervāls	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95 % TI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Piebilde: += cenzēts novērojums, NN=nav nosakāms. Definējot *rPFS* notikumu, tiek ņemta vērā radioloģiski apstiprināta progresēšana un nāve. AA-P= pētāmās personas, kuras saņēma abiraterona acetātu un predizonu.

^a p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc ECOG veiktspējas skalas rādītāja (0/1 vai 2) un iekšējo orgānu bojājumu esamības (ir vai nav).

^b Riska attiecība ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu AA-P.

1. attēls. Radioloģiski apstiprinātas dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)



Tika novērots statistiski nozīmīgs OS uzlabojums, kas liecināja par labu AA-P un ADT, ar nāves riska samazinājumu par 38 %, salīdzinot ar placebo un ADT (RA=0,621; 95 % TI: 0,509; 0,756; p<0,0001), pārsniedzot iepriekš starpposma analīzē noteikto OS robežu 1 no 0,010 (skatīt 3. tabulu un 2. attēlu).

3. tabula. Vispārējā dzīvildze, stratificēta analīze; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)

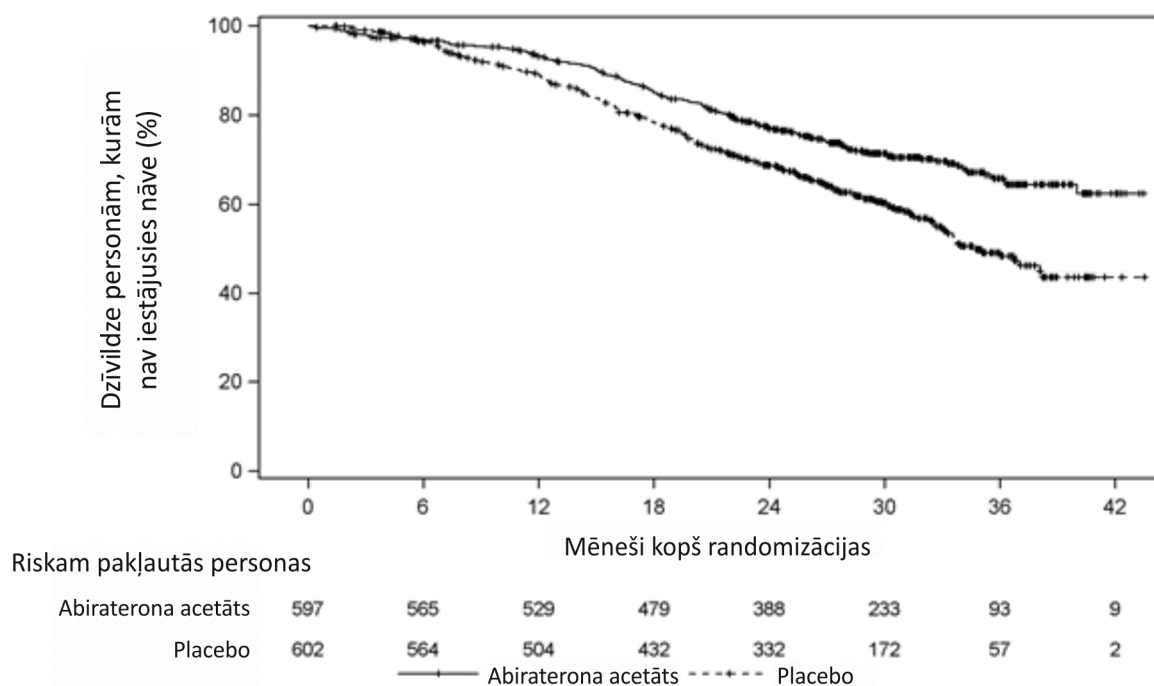
	AA-P	Placebo
Randomizētas personas	597	602
Notikums	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Cenzēts	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Vispārējā dzīvildze (mēneši)		
Mediāna (95 % TI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05; NN)
Intervāls	(0,1, 43,5+)	(1,4+; 43,5+)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95 % TI) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Piezīme: += cenzēts novērojums, NN = nav nosakāms. AA-P= pētāmās personas, kuras saņēma abiraterona acetātu un prednizonu

^a p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc ECOG PS rādītāja (0/1 vai 2) un iekšējo orgānu bojājuma esamības (ir vai nav).

^b Riska attiecība ir ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība <1 liecina par labu AA-P.

2. attēls. Vispārējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)



Apakšgrupu analīze konsekventi liecina par labu ārstēšanai ar ZYTIGA. AA-P terapijas ietekme uz *rPFS* un *OS* iepriekš noteiktajās apakšgrupās bija labvēlīga un atbilda kopējai pētījuma populācijai, izņemot apakšgrupu, kurā ietilpa pacienti ar ECOG rādītāju 2 un kurā uzlabojuma tendence netika novērota, tomēr mazais paraugkopas lielums (n=40) neļauj izdarīt nekādus nozīmīgus secinājumus.

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes un *rPFS* uzlabojumam ZYTIGA ieguvums, salīdzinot ar placebo, tika pierādīts visiem prospektīvi definētajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem:

Laiks līdz notikumam, kas saistīts ar skeletu (SRE): ar skeletu saistītu notikumu risks samazinājās par 30 % (RA = 0,703; 95 % TI: [0,539; 0,916], p = 0,0086). Laika līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam mediāna netika sasniegta ne ZYTIGA, ne placebo lietotāju grupā.

Laiks līdz PSA progresēšanai, pamatojoties uz PCWG2 kritērijiem: laika līdz PSA progresēšanai mediāna bija 33,2 mēneši pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, un 7,4 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,299; 95 % TI: [0,255; 0,352], $p < 0,0001$).

Laiks līdz turpmākajai terapijai: laika līdz turpmākajai terapijai mediāna starpposma analīzes brīdī nebija sasniegta to pacientu grupā, kuri saņēma ZYTIGA, bet tā bija 21,6 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,415; 95 % TI: [0,346; 0,497], $p < 0,0001$).

Laiks līdz ķīmijterapijas uzsākšanai: laika līdz ķīmijterapijas uzsākšanas mediāna netika sasniegta to pacientu grupā, kuri saņēma ZYTIGA, bet bija 38,9 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,443; 95 % TI: [0,349; 0,561], $p < 0,0001$).

Laiks līdz sāpju progresēšanai: laika līdz sāpju progresēšanai mediāna netika sasniegta to pacientu grupā, kuri saņēma ZYTIGA, bet bija 16,6 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,695; 95 % TI: [0,583; 0,829], $p < 0,0001$).

Lielākā daļa izpētes mērķa kritēriju liecināja par labu ārstēšanai ar abiraterona acetātu un prednizonu (AA-P), salīdzinot ar placebo.

Pētījums Nr. 302 (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

Šajā pētījumā bija iekļauti iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmušie pacienti, kuriem nebija simptomu vai tie bija viegli izteikti, un pacienti, kuriem ķīmijterapija vēl nebija klīniski indicēta. Ja Īsās sāpju aptaujas anketas (BPI-SF) vērtējums stiprākajām sāpēm pēdējo 24 stundu laikā bija 0-1, uzskatīja, ka simptomu nav, bet ja vērtējums bija 2-3, uzskatīja, ka pacientam ir viegli simptomi.

Pētījumā Nr. 302 ($n=1088$) iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 71 gads (pacienti, kas ārstēti ar ZYTIGA plus prednizonu vai prednizolonu) un 70 gadi (pacienti, kas ārstēti ar placebo plus prednizonu vai prednizolonu). Ar ZYTIGA ārstēto pacientu skaits, dalot pēc rases, bija šāds: 520 baltās rases pacienti (95,4 %), 15 melnās rases pacienti (2,8 %), 4 aziātu rases pacienti (0,7 %) un 6 citas rases pacienti (1,1 %). 76 % pacientu Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālais stāvoklis bija 0, un 24 % pacientu abās grupās — 1. Piecdesmit procentiem pacientu metastāzes bija tikai kaulos, un vēl 31 % pacientu metastāzes bija kaulos un mīkstajos audos vai limfmezglos; 19 % pacientu metastāzes bija tikai mīkstajos audos vai limfmezglos. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar viscerālajām metastāzēm. Kombinētais primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS – *radiographic progression-free survival*). Ieguvuma novērtēšanai bez kombinētā primārā mērķa kritērija izmantoja arī laiku līdz opiātu lietošanai vēža sāpju dēļ, laiku līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam, laiku līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtēšanas skalas vērtības pasliktinājumam par ≥ 1 punktu un laiku līdz PSA progresēšanai, pamatojoties uz Prostatas vēža darba grupas Nr. 2 (*Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2) kritērijiem. Nepārprotamas slimības klīniskas progresēšanas gadījumā pētījuma ārstēšana tika pārtraukta. Pēc pētnieka ieskatiem ārstēšanu varēja pārtraukt arī radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas gadījumā.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS) tika vērtēta, izmantojot PCWG2 kritērijiem atbilstošus secīgi veiktus attēldiagnostiskos izmeklējumus (kaulu bojājumiem) un modificētos atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijus norobežotu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (mīksto audu bojājumiem). rPFS analīzē izmantoja centralizēti pārskatītus progresēšanas radioloģiskos novērtējumus.

Plānotās rPFS analīzes laikā bija 401 notikums; 150 (28 %) ar ZYTIGA ārstētiem pacientiem un 251 (46 %) ar placebo ārstētiem pacientiem bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai iestājusies nāve. Starp grupām tika novērota būtiska rPFS rādītāju atšķirība (skatīt 4. tabulu un 3. attēlu).

4. tabula. Pētījums Nr. 302: radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem, vai iepriekš veiktu orhiektomiju

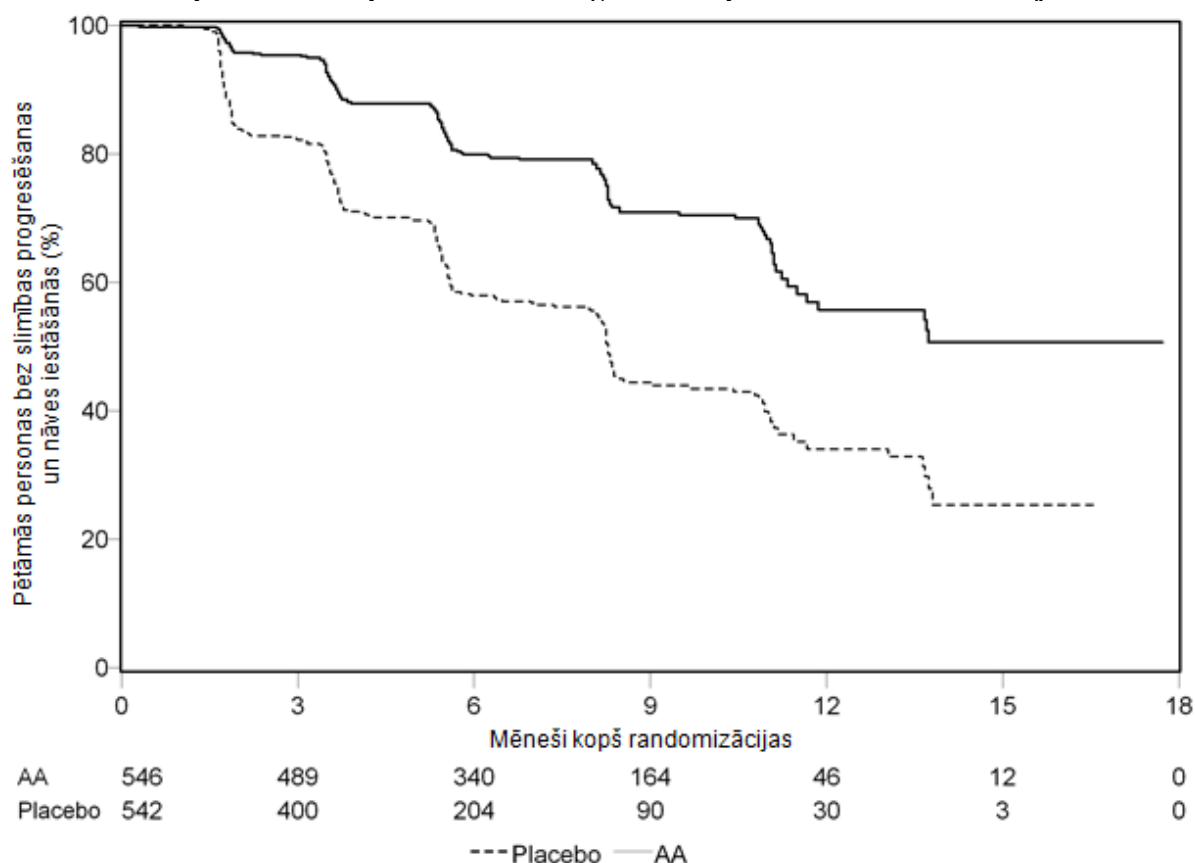
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas (rPFS)		
Slimība progresējusi vai iestājusies nāve	150 (28 %)	251 (46 %)
rPFS mediāna mēnešos (95 % TI)	Nav sasniegta (11,66; NN)	8,3 (8,12; 8,54)
p vērtība*	< 0,0001	
Riska attiecība** (95 % TI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NN = nav noteikts.

* p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1).

** Riska attiecība < 1 liecina par labu ZYTIGA

3. attēls. Radioloģiski apstiprinātas dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju



AA = ZYTIGA

Taču pētāmo personu datu apkopošana tika turpināta arī otrās vispārējās dzīvildzes (OS) starpposma analīzes laikā. Rezultāti, kas iegūti, pētniekam radioloģiski pārbaudot rPFS jutīguma analīzes ietvaros novērošanas laikā, ir parādīti 5. tabulā un 4. attēlā.

Seši simti septiņām (607) pētāmajām personām bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai tās bija mirušas: 271 (50 %) abiraterona acetāta grupā un 336 (62 %) placebo grupā. Ārstēšana ar abiraterona acetātu salīdzinājumā ar placebo samazināja radioloģiski apstiprinātas slimības

progresēšanas vai nāves risku par 47 % (RA = 0,530; 95 % TI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). rPFS mediāna bija 16,5 mēneši abiraterona acetāta grupā un 8,3 mēneši placebo grupā.

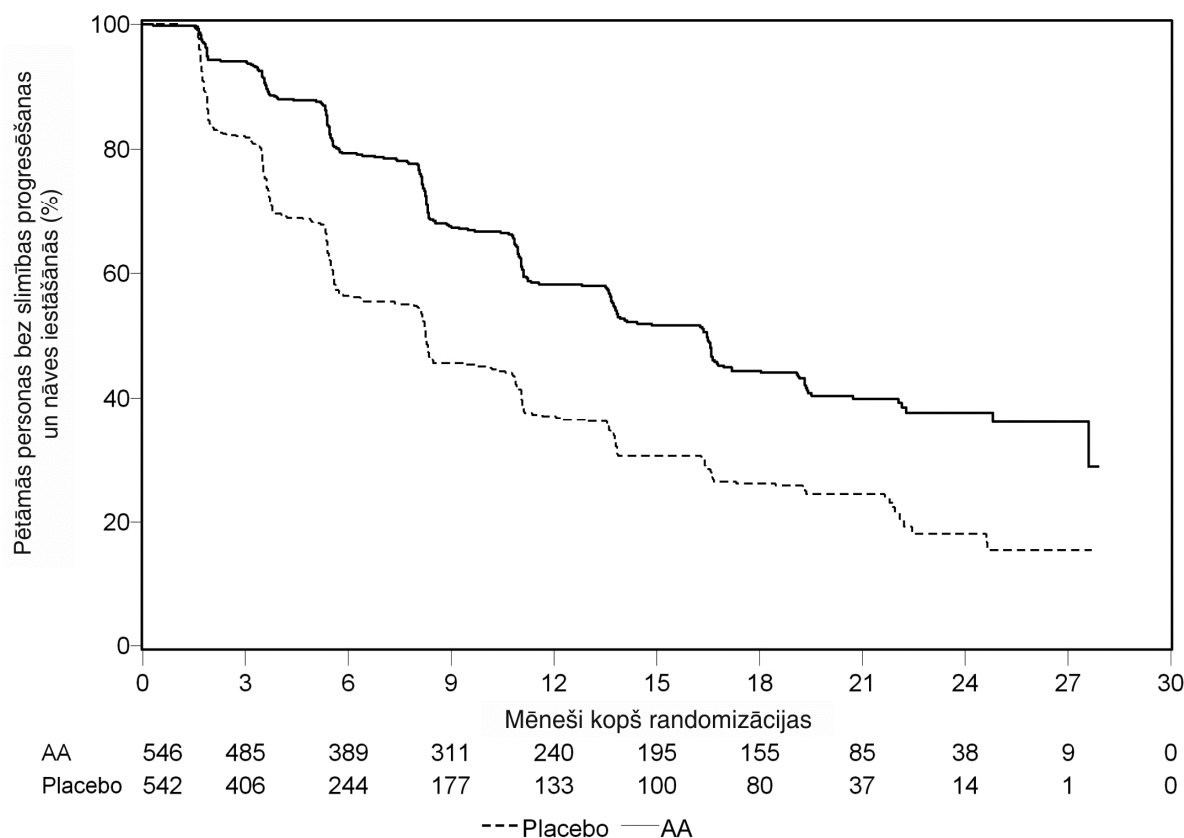
5. tabula. Pētījums Nr. 302: radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju (OS otrās starpposma analīzes laikā — pētnieka pārskats)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas (rPFS)		
Slimība progresējusi vai iestājusies nāve	271 (50 %)	336 (62 %)
rPFS mediāna mēnešos (95 % TI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p vērtība*	< 0,0001	
Riska attiecība** (95 % TI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1).

** Riska attiecība < 1 liecina par labu ZYTIGA.

4. attēls. Radioloģiski apstiprinātas dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju (OS otrās starpposma analīzes laikā — pētnieka pārskats)



AA = ZYTIGA

Plānotā OS starpposma analīze (*interim analysis* - IA) tika veikta pēc 333 nāves gadījumu reģistrēšanas. Pētījums tika atklāts, balstoties uz novērotā klīniskā guvuma nozīmīgumu, un pacientiem placebo grupā tika piedāvāta ārstēšana ar ZYTIGA. Ar ZYTIGA tika panākti labāki

vispārējās dzīvildzes rādītāji nekā ar placebo — nāves risks samazinājās par 25 % (RA = 0,752; 95 % TI: [0,606; 0,934] p = 0,0097), taču OS nebija galīga un starpposma rezultāti neatbilda iepriekš noteiktajai statistiskā nozīmīguma robežai (skatīt 4. tabulu). Dzīvildzi turpināja novērot pēc šīs IA.

Plānota OS galīgā analīze tika veikta pēc 741 nāves gadījuma reģistrēšanas (novērošanas laika mediāna – 49 mēneši). Nāve iestājās sešdesmit pieciem procentiem (354 no 546) pacientu, kuri tika ārstēti ar ZYTIGA, salīdzinot ar 71 % (387 no 542) pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. Statistiski nozīmīgs OS ieguvums par labu ar ZYTIGA ārstēto pacientu grupai tika pierādīts ar nāves riska samazināšanos par 19,4 % (RA = 0,806; 95 % TI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) un OS mediānas uzlabošanos par 4,4 mēnešiem (ZYTIGA 34,7 mēneši, placebo 30,3 mēneši) (skatīt 6. tabulu un 5. attēlu). Šis uzlabošanās tika pierādīta, lai gan 44% pacientu placebo grupā saņēma ZYTIGA kā turpmāko terapiju.

6. tabula. Pētījums Nr. 302: vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju

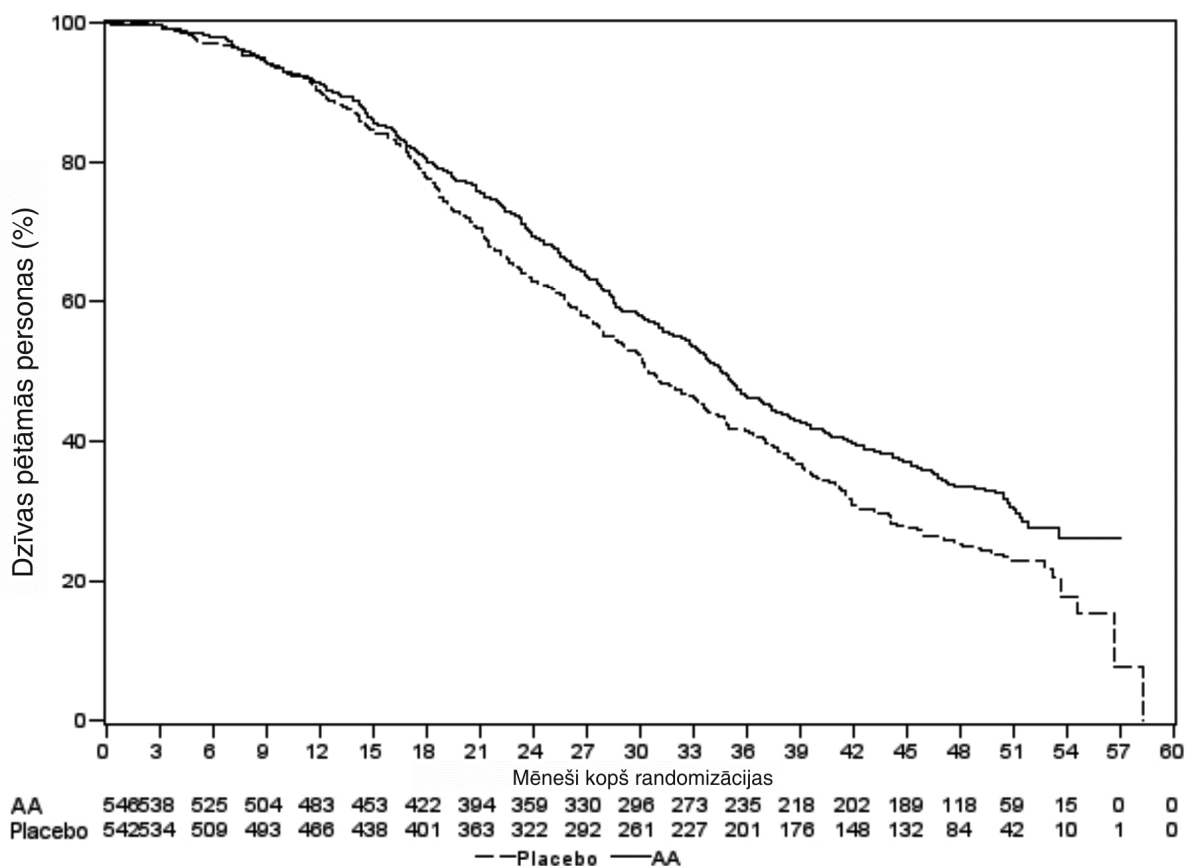
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Dzīvildzes starpposma analīze		
Nāves gadījumi (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Dzīvildzes mediāna (mēneši) (95 % TI)	Nav sasniegta (NN; NN)	27.2 (25,95; NN)
p vērtība*		0,0097
Riska attiecība** (95 % TI)		0,752 (0,606; 0,934)
Dzīvildzes galīgā analīze		
Nāves gadījumi	354 (65%)	387 (71%)
Vispārējās dzīvildzes mediāna mēnešos (95 % TI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p vērtība*		0,0033
Riska attiecība** (95 % TI)		0,806 (0,697; 0,931)

NN = nav noteikts.

* p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1).

** Riska attiecība < 1 liecina par labu ZYTIGA.

5. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju, galīgā analīze



AA = ZYTIGA

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes rādītāju un rPFS uzlabojumam tika pierādīts arī tas, ka ZYTIGA salīdzinājumā ar placebo deva labākus rezultātus visos sekundāro mērķa kritēriju vērtējumos.

Laiks līdz PSA progresēšanai, pamatojoties uz PCWG2 kritērijiem: laika mediāna līdz PSA progresēšanai ar ZYTIGA ārstētajiem pacientiem bija 11,1 mēnesis, bet ar placebo ārstētajiem pacientiem — 5,6 mēneši (RA = 0,488; 95 % TI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Ārstēšana ar ZYTIGA aptuveni dubultoja laiku līdz PSA progresēšanai (RA = 0,488). Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām bija apstiprināta PSA atbildes reakcija, ZYTIGA grupā bija lielāks nekā placebo grupā (62 %, salīdzinot ar 24 %; $p < 0,0001$). Pētāmajām personām ar izmērāmu mīksto audu slimību ārstēšana ar ZYTIGA būtiski palielināja pilnīgas un daļējas audzēja atbildes reakcijas gadījumu skaitu.

Laiks līdz opiātu lietošanai vēža sāpju dēļ: laika mediāna līdz opiātu lietošanai prostatas vēža sāpju dēļ galīgās analīzes brīdī bija 33,4 mēneši pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA un 23,4 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,721; 95% TI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Laiks līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam: laika mediāna līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam bija 25,2 mēneši pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, un 16,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo — (RA = 0,580; 95% TI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Laiks līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma skalas rādītāja samazinājumam par ≥ 1 punktu: laika mediāna līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma skalas rādītāja pasliktinājumam par ≥ 1 punktu bija 12,3 mēneši pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, un 10,9 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,821; 95 % TI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Vērtējot pēc tālāk minētajiem pētījuma mērķa kritērijiem, tika pierādīta statistiski nozīmīga ZYTIGA ārstēšanas priekšrocība.

Objektīvā atbildes reakcija: objektīvo atbildes reakciju definēja kā tādu pētāmo personu daļu ar izmērāmu audzēju, kam tika sasniegta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija pēc RECIST kritērijiem (lai varētu uzskatīt par mērķa bojājuma vietu, sākotnējam limfmezgla izmēram bija jābūt ≥ 2 cm). Pētāmo personu īpatsvars ar izmērāmu slimību pētījuma sākumā, kurām bija objektīva atbildes reakcija, ZYTIGA grupā bija 36 %, bet placebo grupā — 16 % ($p < 0,0001$).

Sāpes: ārstēšana ar ZYTIGA būtiski, proti, par 18 %, samazināja vidējās sāpju intensitātes progresēšanas risku salīdzinājumā ar placebo ($p = 0,0490$). Laika mediāna līdz progresēšanai bija 26,7 mēneši ZYTIGA grupā un 18,4 mēneši placebo grupā.

Laiks līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam: ārstēšana ar ZYTIGA par 22 % samazināja FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktināšanās risku salīdzinājumā ar placebo ($p=0,0028$). Laika mediāna līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam bija 12,7 mēneši ZYTIGA grupā un 8,3 mēneši placebo grupā.

Pētījums Nr. 301 (pacienti, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju)

Pētījumā Nr. 301 tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši docetakselu. Pacienti nebija jābūt konstatētai slimības progresēšanai, lietojot docetakselu, jo šīs ķīmijterapijas izraisītā toksicitāte varēja būt par iemeslu tās pārtraukšanai. Pacienti turpināja saņemt pētījumā paredzēto ārstēšanu līdz PSA progresēšanai (apstiprināta 25% palielināšanās salīdzinājumā ar pacienta sākotnējo/zemāko vērtību) kopā ar protokolā noteiktu radioloģisko rādītāju progresēšanu un simptomātisku vai klīnisku progresēšanu. No šī pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem iepriekš prostatas vēzis bija ārstēts ar ketokonazolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze.

Iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 69 gadi (amplitūda 39–95). Ar ZYTIGA ārstēto pacientu sadalījums pēc rases bija šāds: 737 baltās rases pacienti (93,2%), 28 melnās rases pacienti (3,5%), 11 aziātu rases pacienti (1,4%) un 14 citas rases pacienti (1,8%). Vienpadsmit procentiem iesaistīto pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 2; 70% bija radioloģiski pierādīta slimības progresēšana kopā ar PSA progresēšanu vai bez tās; 70% pacientu iepriekš bija saņēmuši vienu citotoksisku ķīmijterapiju, bet 30% pacientu — divas. Metastāzes aknās bija 11% ar ZYTIGA ārstēto pacientu.

Plānotā analīzē, kuru veic pēc tam, kad bija novēroti 552 nāves gadījumi, tika konstatēts, ka mira 42% (333 no 797) ar ZYTIGA ārstēto pacientu un 55% (219 no 398) ar placebo ārstēto pacientu. Ar ZYTIGA ārstētajiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu vispārējās dzīvildzes mediānas uzlabošanos (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju

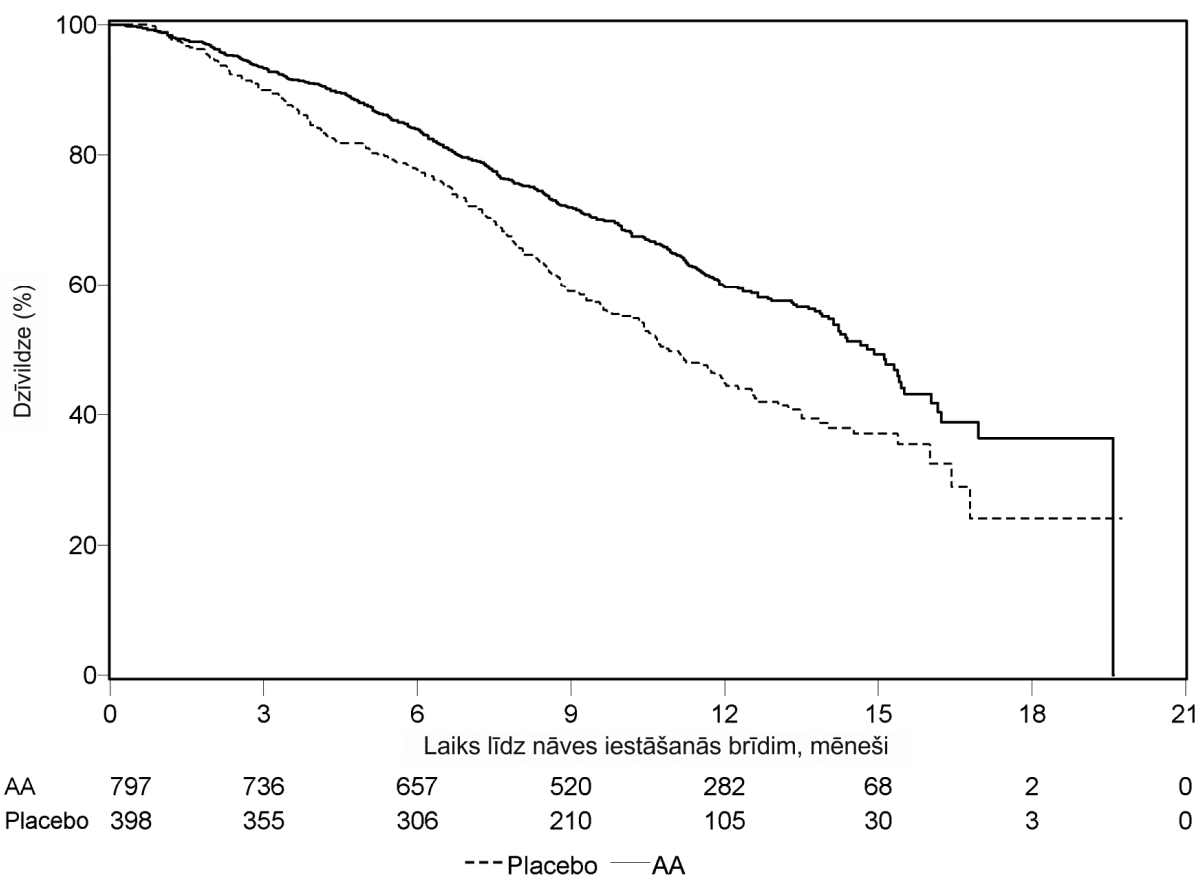
	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primārā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	14,8	10,9
(95% TI)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
p vērtība ^a	$< 0,0001$	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Koriģētā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	15,8	11,2
(95% TI)	(14,8; 17,0)	(10,4; 13,1)
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc ECOG veiktspējas skalas rādītāja (0–1, salīdzinot ar 2), sāpju skalas rādītāja (nav, salīdzinot ar ir), iepriekš saņemto ķīmijterapijas shēmu skaita (1, salīdzinot ar 2) un slimības progresēšanas veida (tikai PSA, salīdzinot ar radioloģiski nosakāmu).

^b Riska attiecība ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu ZYTIGA.

Visos novērtējuma laikos pēc dažiem pirmajiem ārstēšanas mēnešiem lielāks dzīvi palikušo pacientu īpatsvars bija ar ZYTIGA ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo, īpatsvaru (skatīt 6. attēlu).

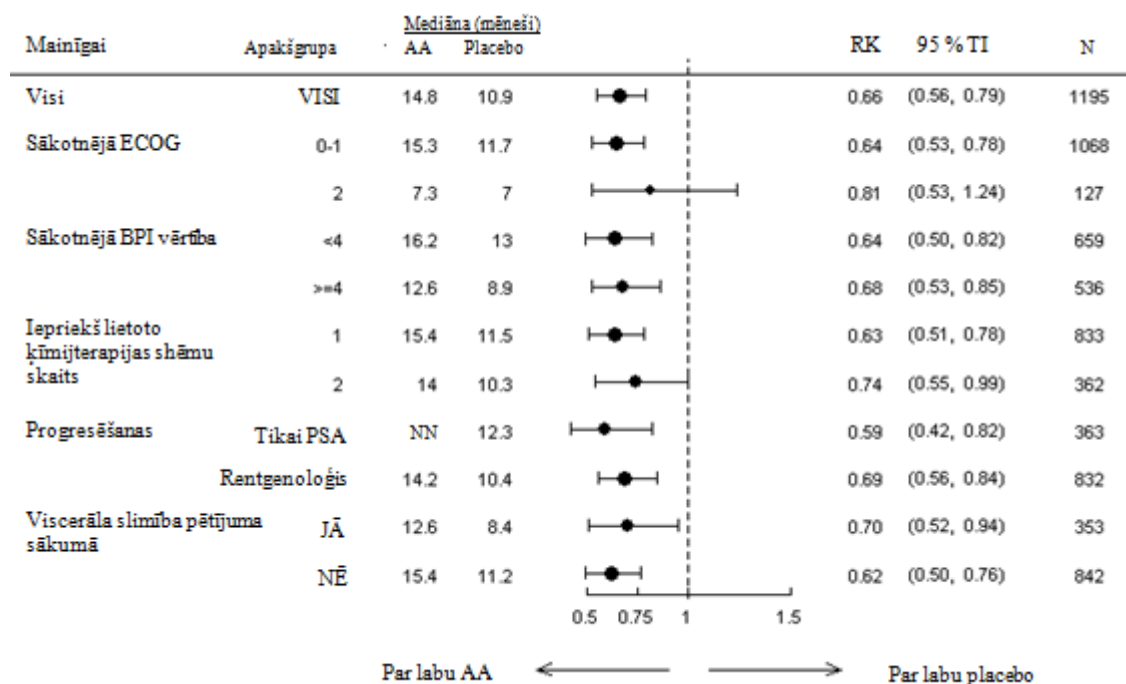
6. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju



AA = ZYTIGA

Apakšgrupu dzīvildzes analīzē tika konstatēta konsekventa dzīvildzes uzlabošanās, ārstējot ar ZYTIGA (skatīt 7. attēlu).

7. attēls: Vispārējā dzīvildze pa apakšgrupām: riska attiecība un 95 % ticamības intervāls



AA = ZYTIGA; BPI-SF = īsā sāpju aptaujas anketa; TI = ticamības intervāls; ECOG = Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa novērtējuma skala; RA = riska attiecība; NN = nav novērtējams.

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes rādītāju uzlabojumam arī visi pētījuma sekundārie mērķa kritēriji liecināja par labu ZYTIGA un pēc koriģēšanas atbilstoši vairākkārtējai testēšanai bija statistiski nozīmīgi, iegūstot turpmāk minētos rezultātus.

Pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, bija būtiski lielāks kopējais PSA atbildes reakcijas rādītājs (ko definēja kā samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 38%, salīdzinot ar 10%, $p < 0,0001$.

Laika mediāna līdz PSA progresēšanai ar ZYTIGA ārstētajiem pacientiem bija 10,2 mēneši, bet ar placebo ārstētajiem pacientiem — 6,6 mēneši (RA = 0,580; 95% TI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Dzīvildzes bez radioloģisko rādītāju progresēšanas mediāna ar ZYTIGA ārstētajiem pacientiem bija 5,6 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, — 3,6 mēneši (RA = 0,673; 95% TI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Sāpes

ZYTIGA grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija statistiski nozīmīgi lielāks tādu pacientu īpatsvars (44%, salīdzinot ar 27%, $p=0,0002$), kuriem bija samazinājušās sāpes. Pacients ar atbildes reakciju — sāpju samazināšanos — tika definēts kā pacients, kuram divos secīgos novērtējumos ar četru nedēļu intervālu stiprāko sāpju intensitāte pēc BPI-SF anketas pēdējo 24 stundu laikā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bez pastiprinātas pretsāpju līdzekļu lietošanas bija samazinājusies vismaz par 30%. Sāpju samazināšanās analizē tika iekļauti tikai tādi pacienti, kuriem sākotnējā sāpju stipruma vērtība bija ≥ 4 un kuriem bija noteikta vismaz viena sāpju vērtība pēc pētījuma sākuma (N=512).

Sāpju progresēšana ar ZYTIGA ārstēto pacientu grupā tika novērota mazākam pacientu īpatsvaram nekā placebo lietojošo pacientu grupā: pēc 6 (22%, salīdzinot ar 28%), pēc 12 (30%, salīdzinot ar 38%) un pēc 18 mēnešiem (35%, salīdzinot ar 46%). Sāpju progresēšana tika definēta kā stiprāko sāpju intensitātes palielināšanās par $\geq 30\%$ pēdējo 24 stundu laikā bez samazinātas pretsāpju līdzekļu lietošanas, nosakot pēc BPI-SF stiprāko sāpju intensitātes skalas un novērojot to divās secīgās vizītēs, vai pretsāpju līdzekļu lietošanas palielināšanās par $\geq 30\%$, novērota divās secīgās vizītēs. Laika līdz sāpju progresēšanai 25. percentīle bija 7,4 mēneši ZYTIGA grupā un 4,7 mēneši placebo grupā.

Ar skeletu saistīti notikumi

Ar skeletu saistīti notikumi ar ZYTIGA ārstēto pacientu grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija novēroti mazākam pacientu īpatsvaram pēc 6 mēnešiem (18%, salīdzinot ar 28%), pēc 12 mēnešiem (30%, salīdzinot ar 40%) un pēc 18 mēnešiem (35%, salīdzinot ar 40%). Laika līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam 25. percentīle ZYTIGA grupā bija divreiz lielāka nekā kontroles grupā, proti, 9,9 mēneši, salīdzinot ar 4,9 mēnešiem. Ar skeletu saistīts notikums tika definēts kā patoloģisks lūzums, muguras smadzeņu kompresija, kaulu paliatīvā apstarošana vai kaulu operācija.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ZYTIGA visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās progresējoša prostatas vēža gadījumā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Abiraterona un abiraterona acetāta farmakokinētika pēc abiraterona acetāta lietošanas ir pētīta veseliem indivīdiem, pacientiem ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi un indivīdiem bez vēža, bet ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Abiraterona acetāts *in vivo* tiek ātri pārvērsts androgēnu biosintēzes inhibitorā abirateronā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Uzsūkšanās

Pēc abiraterona acetāta perorālas lietošanas tukšā dūša laiks, kādā tiek sasniegta abiraterona maksimālā koncentrācija plazmā, ir aptuveni 2 stundas.

Lietojot abiraterona acetātu ēdienreižu laikā, abiraterona vidējais sistēmiskās iedarbības līmenis salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā pieaug līdz 10 [AUC] un līdz 17 reizēm [C_{max}] — atkarībā no tauku satura maltītē. Ņemot vērā maltīšu satura un sastāva parasto mainību, ZYTIGA lietošana ēdienreižu laikā var ļoti mainīt iedarbības līmeni. Tādēļ ZYTIGA nedrīkst lietot ēdienreižu laikā. Tās jālieto vismaz divas stundas pēc ēdienreizes, un nedrīkst ēst vismaz vienu stundu pēc ZYTIGA lietošanas. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

^{14}C -abiraterona saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām cilvēka plazmā ir 99,8%. Šķietamais izkļedes tilpums ir aptuveni 5630 l, kas liecina, ka abiraterons plaši izkļiedējas perifērajos audos.

Biotransformācija

Pēc ^{14}C -abiraterona acetāta perorālas lietošanas kapsulu veidā abiraterona acetāts hidrolizējas līdz abirateronam, kurš pēc tam tiek metabolizēts, ietverot sulfāciju, hidroksilāciju un oksidāciju, kas galvenokārt notiek aknās. Lielākā daļa cirkulējošās radioaktivitātes (aptuveni 92%) tiek konstatēta abiraterona metabolītu veidā. Divi galvenie no 15 nosakāmajiem metabolītiem, proti, abiraterona sulfāts un N-oksīda abiraterona sulfāts, katrs veido aptuveni 43% no kopējās radioaktivitātes.

Eliminācija

Pamatojoties uz veselu indivīdu datiem, abiraterona vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 15 stundas. Pēc 1 000 mg ^{14}C -abiraterona acetāta perorālas lietošanas aptuveni 88% radioaktīvās devas tiek konstatēti fēcēs, bet aptuveni 5% — urīnā. Nozīmīgākie fēcēs esošie savienojumi ir neizmainīts abiraterona acetāts un abiraterons (attiecīgi aptuveni 55% un 22% no lietotās devas).

Aknu darbības traucējumi

Abiraterona acetāta farmakokinētiku noteica indivīdiem ar jau iepriekš esošiem viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un veseliem kontroles grupas indivīdiem. Pēc vienreizējas perorālas 1 000 mg devas abiraterona sistēmiskā iedarbība indivīdiem, kuriem jau iepriekš bija viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, bija attiecīgi par 11% un 260% augstāka. Abiraterona vidējais eliminācijas pusperiods

indivīdiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ir pagarināts līdz aptuveni 18 stundām, bet indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem — aptuveni līdz 19 stundām.

Citā klīniskajā pētījumā tika noskaidrota abiraterona farmakokinētika indivīdiem ar jau iepriekš esošiem smagiem (n=8) aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 8 klīniski veselīem kontroles grupas indivīdiem ar normālu aknu darbību. Salīdzinot ar pētījuma dalībniekiem, kuriem bija normāla aknu darbība, indivīdiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem abiraterona AUC palielinājās par aptuveni 600%, bet brīvās zāļu vielas frakcija palielinājās par 80%.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuriem ieguvumam jābūt pārliecinoši lielākam par iespējamo risku, abiraterona acetāta lietošana jāizvērtē piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Abiraterona acetātu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas hepatotoksicitāte, var būt nepieciešams atlikt ārstēšanu un pielāgot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Abiraterona acetāta farmakokinētika pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā un stabili hemodialīzes shēmu tika salīdzināta ar farmakokinētiku atbilstošiem kontroles grupas pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem. Pēc vienreizējas perorālas 1000 mg devas abiraterona sistēmiskā iedarbība indivīdiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veica dialīzi, nebija paaugstināta. Lietojot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā ar smagiem nieru darbības traucējumiem, devas samazināšana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr nav klīniskās pieredzes par pacientiem ar prostatas vēzi un smagiem nieru darbības traucējumiem. Šādiem pacientiem jāievēro piesardzība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Visos toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija ievērojami pazemināts cirkulējošā testosterona līmenis. Rezultātā novēroja orgānu masas samazināšanos un morfoloģiskas un/vai histopatoloģiskas izmaiņas reproduktīvajos orgānos un virsnierēs, hipofīzē un piena dziedzeros. Visas izmaiņas bija pilnīgi vai daļēji atgriezeniskas. Izmaiņas reproduktīvajos orgānos un pret androgēniem jutīgajos orgānos ir atbilstošas abiraterona farmakoloģijai. Visas ar ārstēšanu saistītās hormonālās izmaiņas bija atgriezeniskas vai izrādījās izzūdošas pēc 4 nedēļu atveseļošanās perioda.

Fertilitātes pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm abiraterona acetāts samazināja fertilitāti, un šī ietekme bija pilnībā atgriezeniska 4 – 16 nedēļu laikā pēc abiraterona acetāta lietošanas beigām.

Attīstības toksicitātes pētījumā ar žurkām abiraterona acetāts ietekmēja grūsnību un bija par iemeslu sliktākiem augļa masas un izdzīvošanas rādītājiem. Tika novērota ietekme uz ārējiem dzimumorgāniem, taču abiraterona acetāts nebija teratogēns.

Šajos ar žurkām veiktajos fertilitātes un attīstības toksicitātes pētījumos visa ietekme bija saistīta ar abiraterona farmakoloģisko aktivitāti.

Neskaitot visos dzīvnieku toksikoloģijas pētījumos novērotās izmaiņas reproduktīvajos orgānos, neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Abiraterona acetāts neuzrādīja kancerogēnas īpašības 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnajām (Tg.rasH2) pelēm. 24 mēnešus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām abiraterona acetāts palielināja intersticiālo šūnu audzēju sastopamību sēkliniekos. Šie rezultāti domājams ir saistīti ar abiraterona farmakoloģisko darbību un ir specifiski žurkām. Abiraterona acetāts nebija kancerogēns žurku mātītēm.

Aktīvā viela abiraterons ir saistīta ar vides risku ūdens vidē, it īpaši zivīm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Povidons (K29/K32)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija laurilsulfāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi .

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltas, apaļas ABPE pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Pudeles satur 120 tabletes. Katrā iepakojumā ir viena pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ņemot vērā šo zāļu darbības mehānismu, tās var nodarīt kaitējumu auglim, tādēļ grūtnieces un sievietes, kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar tām bez aizsarglīdzekļiem, piemēram, cimdiem.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles var radīt vides risku ūdens vidē (skatīt 5.3. apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/714/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 5. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 26. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYTIGA 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg abiraterona acetāta (*abirateroni acetat*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 253,2 mg laktozes un 13,5 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Violetas, ovālas formas apvalkotās tabletes (garums 20 mm, platums 10 mm) ar iespaidumu “AA” vienā pusē un “500” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ZYTIGA vienlaicīgi ar prednizonu vai prednizolonu ir indicētas:

- kombinācijā ar androgēnu deprivācijas terapiju (ADT) pirmreizēji diagnosticēta augsta riska pret hormoniem jutīga metastātiska prostatas vēža (*mHSPC - metastatic hormone sensitive prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska, pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža (*mCRPC - metastatic castration resistant prostate cancer*) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem nav simptomu vai ir viegli izteikti simptomi pēc nesekmīgas androgēnu deprivācijas terapijas un kuriem ķīmijterapija vēl nav klīniski indicēta (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- *mCRPC* ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kuriem slimība progresējusi uz docetakselu bāzētas ķīmijterapijas laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles jāparaksta atbilstošam veselības aprūpes speciālistam.

Devas

Ieteicamā deva ir 1000 mg (divas 500 mg tabletes) vienreizējas dienas devas veidā, ko nedrīkst lietot ēdienreīžu laikā (skatīt informāciju par lietošanas veidu). Ja tabletes lieto ēdienreīžu laikā, paaugstinās abiraterona sistēmiskā iedarbība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Prednizona vai prednizolona deva

Ārstējot *mHSPC*, ZYTIGA lieto kopā ar 5 mg prednizona vai prednizolona dienā.

Ārstējot *mCRPC*, ZYTIGA lieto kopā ar 10 mg prednizona vai prednizolona dienā.

Pacientiem, kuriem nav veikta ķirurģiska kastrācija, ārstēšanas laikā jāturpina medicīniska kastrācija ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) analogu.

Ieteicams kontrolēt

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc divām nedēļām pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un pēc tam reizi mēnesī jānosaka transamināžu līmenis serumā. Reizi mēnesī jāpārbauda asinsspiediens, kālija līmenis serumā un šķidrums aizture. Taču pacienti, kuriem ir nozīmīgs sastrēguma sirds mazspējas risks, jākontrolē ik pēc 2 nedēļām pirmos trīs ārstēšanas mēnešus un pēc tam reizi mēnesī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kam ir hipokaliēmija vai tā izveidojas ZYTIGA terapijas laikā, jāapsver iespēja uzturēt kālija līmeni $\geq 4,0$ mM.

Pacientiem, kuriem rodas ≥ 3 . pakāpes toksicitāte, ieskaitot hipertensiju, hipokaliēmiju, tūsku un citus, neminerālkortikoīdu toksicitātes veidus, ārstēšana jāatliek un jāuzsāk atbilstoša medicīniskā aprūpe. Ārstēšanu ar ZYTIGA nedrīkst atsākt, kamēr toksicitātes simptomi nav samazinājušies līdz 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim.

Ja tiek izlaista ZYTIGA vai prednizona, vai prednizolona dienas deva, ārstēšana jāatsāk nākamajā dienā, lietojot parasto dienas devu.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas hepatotoksicitāte (alanīna aminotransferāzes [AlAT] vai aspartāta aminotransferāzes [AsAT] līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību [NAR], ārstēšana nekavējoties jāaptur (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc tam, kad pacienta aknu funkcionālie rādītāji atjaunojušies sākotnējā līmenī, ārstēšanu var atsākt, lietojot samazinātu devu — 500 mg (vienu tableti) vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem ārstēšana tiek atsākta, transamināžu līmenis serumā pirmajos trīs mēnešos jāpārbauda ne retāk kā reizi divās nedēļās, bet vēlāk — reizi mēnesī. Ja, arī lietojot samazinātu devu, proti, 500 mg dienā, atkal rodas hepatotoksicitāte, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja pacientiem jebkurā brīdī terapijas laikā rodas smaga hepatotoksicitāte (AlAT vai AsAT vērtība 20 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana jāpārtrauc un šādiem pacientiem to nedrīkst atsākt.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kas atbilst A pakāpei pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, deva nav jāpielāgo.

Ir pierādīts, ka vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aptuveni četras reizes paaugstina abiraterona sistēmisko iedarbību, lietojot vienreizēju perorālu 1 000 mg abiraterona acetāta devu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav datu par vairāku abiraterona acetāta devu klīnisko drošumu un efektivitāti, ja tās tiek lietotas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Devas pielāgošanu nevar prognozēt. ZYTIGA lietošana piesardzīgi jāizvērtē pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, šiem pacientiem ieguvumam jābūt pārliecinoši lielākam par iespējamo risku (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). ZYTIGA nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr nav klīniskās pieredzes ar pacientiem, kuriem ir prostatas vēzis un smagi nieru darbības traucējumi. Šādiem pacientiem ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

ZYTIGA nav piemērotas lietošanai pediātriskajā populācijā.

Lietošanas veids

ZYTIGA paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas, un nedrīkst ēst vismaz vienu stundu pēc tablešu lietošanas. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Sievietes, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi [C pakāpe pēc Child-Pugh klasifikācijas (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)].
- ZYTIGA un prednizona vai prednizolona lietošana kombinācijā ar Ra-223 ir kontrindicēta.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipertensija, hipokaliēmija, šķidruma aizture un sirds mazspēja minerālkortikoīdu pārslodzes dēļ
ZYTIGA var izraisīt hipertensiju, hipokaliēmiju, šķidruma aizturi (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas rodas kā sekas paaugstinātam minerālkortikoīdu līmenim CYP17 inhibīcijas rezultātā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana nomāc adrenokortikotropā hormona (AKTH) darbību, kā rezultātā mazinās šo nevēlamo blakusparādību sastopamība un smaguma pakāpe. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuru veselības stāvokli varētu pasliktināt asinsspiediena paaugstināšanās, hipokaliēmija (piem., pacienti, kas lieto sirds glikozīdus) vai šķidruma aizture (piem., pacienti ar sirds mazspēju, smagu vai nestabilu stenokardiju, nesen bijušu miokarda infarktu, ar ventrikulāru aritmiju, kā arī pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem).

ZYTIGA piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds un asinsvadu slimību anamnēzē. ZYTIGA 3. fāzes pētījumos neiekļāva pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, klīniski nozīmīgu sirds slimību, par ko liecināja miokarda infarkts, arteriāliem trombotiskiem notikumiem pēdējo 6 mēnešu laikā, smagu vai nestabilu stenokardiju, III vai IV pakāpes sirds mazspēju (pētījums Nr. 301), II līdz IV pakāpes sirds mazspēju (pētījumi Nr. 3011 un Nr. 302) pēc Ņujorkas sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas vai sirds izsviedes frakcijas rādītāju $< 50\%$. No pētījumiem Nr. 3011 un Nr. 302 tika izslēgti pacienti ar priekškambaru mirdzaritmiju vai citu sirds aritmijas veidu, kam nepieciešama medicīniska ārstēšana. Pacientiem, kuriem kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) ir $< 50\%$ vai kuriem ir III vai IV pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas (pētījumā Nr. 301), vai II līdz IV pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas (pētījumi Nr. 3011 un Nr. 302), drošums nav pierādīts (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pirms tiek ārstēti pacienti ar nozīmīgu sastrēguma sirds mazspējas risku (piemēram, tie, kuriem anamnēzē ir sirds mazspēja, nekontrolēta hipertensija vai sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirds išēmiskā slimība), jāapsver sirds funkcijas novērtēšana (piemēram, veicot ehokardiogrammu). Pirms ārstēšanas ar ZYTIGA jāārstē sirds mazspēja un jāuzlabo sirds funkcija. Jākorrigē un jākontrolē hipertensija, hipokaliēmija un šķidruma aizture. Ārstēšanas laikā ik pēc divām nedēļām trīs mēnešus un pēc tam reizi mēnesī jāpārbauda asinsspiediens, kālija līmenis serumā, šķidruma aizture (ķermeņa masas palielināšanās, perifēra tūska) un citas sastrēguma sirds mazspējas pazīmes un simptomi, un konstatētās novirzes jākorrigē. Pacientiem, kuriem saistībā ar ZYTIGA lietošanu bija hipokaliēmija, novērota QT intervāla pagarināšanās. Jānovērtē sirdsdarbība atbilstoši klīniskai situācijai, jānozīmē atbilstoša ārstēšana un, ja konstatēta klīniski nozīmīga sirdsdarbības pavājināšanās, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte un aknu darbības traucējumi

Kontrolētos klīniskajos pētījumos novēroja izteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kura dēļ bija nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana vai devas mainīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas, ik pēc divām nedēļām pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos un pēc tam reizi mēnesī jānosaka transamināžu līmenis serumā. Ja rodas klīniskie simptomi vai pazīmes, kas varētu liecināt par hepatotoksicitāti, nekavējoties jānosaka transamināžu līmenis serumā. Ja AlAT vai AsAT līmenis jebkurā brīdī vairāk nekā 5 reizes pārsniedz NAR, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana un rūpīgi jākontrolē aknu funkcionālie rādītāji. Ārstēšanu drīkst atsākt tikai tad, kad pacienta aknu funkcionālie rādītāji atjaunojas sākotnējā līmenī, un tādā gadījumā jālieto samazināta deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja pacientiem jebkurā brīdī terapijas laikā rodas smaga hepatotoksicitāte (AIAT vai AsAT vērtība 20 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana jāpārtrauc, un to šādiem pacientiem nedrīkst atsākt.

Pacienti ar aktīvu vai simptomātisku vīrushepatītu tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, tāpēc nav datu, kas apliecinātu ZYTIGA lietošanu šajā populācijā.

Datu par vairāku abiraterona acetāta devu klīnisko drošumu un efektivitāti, lietojot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), nav. ZYTIGA lietošana piesardzīgi jānovērtē pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem ieguvumam ir jābūt pārliecinoši lielākam nekā iespējamam riskam (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). ZYTIGA nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par akūtu aknu mazspēju un zibensveida hepatītu, dažos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kortikosteroīdu atcelšana un rīcība stresa apstākļos

Ja pacientiem tiek pārtraukta prednizona vai prednizolona lietošana, jāievēro piesardzība un jāseko, vai nerodas adrenokortikāla nepietiekamība. Ja ZYTIGA lietošana pēc kortikosteroīdu atcelšanas tiek turpināta, pacienti jānovēro, vai nerodas minerālkortikoīdu pārslodzes simptomi (skatīt informāciju iepriekš).

Pacientiem, kuri lieto prednizonu vai prednizolonu un tiek pakļauti īpašam stresam, pirms stresa situācijas, tās laikā un pēc tam var ordinēt palielinātu kortikosteroīdu devu.

Kaulu masas blīvums

Vīriešiem ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi var būt samazināts kaulu masas blīvums. Šādu ietekmi var pastiprināt ZYTIGA lietošana kombinācijā ar glikokortikoīdiem.

Iepriekš lietots ketokonazols

Pacientiem, kuriem iepriekš prostatas vēzis ārstēts ar ketokonazolu, varētu būt paredzama vājāka atbildes reakcija.

Hiperglikēmija

Glikokortikoīdu lietošana var veicināt hiperglikēmiju, tādēļ pacientiem ar cukura diabētu bieži jānosaka cukura līmenis asinīs.

Lietošana kopā ar ķīmijterapiju

ZYTIGA un citotoksiskas ķīmijterapijas vienlaicīgas lietošanas drošums un efektivitāte nav apstiprināta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgvielu nepanesība

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju. Šīs tabletes satur arī vairāk nekā 1,18 mmol (jeb 27 mg) nātrija vienā divu tablešu devā. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

Iespējamie riski

Vīriešiem ar metastātisku prostatas vēzi, tajā skaitā tiem, kurus ārstē ar ZYTIGA, var rasties anēmija un seksuāla disfunkcija.

Ietekme uz skeleta muskuļiem

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar ZYTIGA, bijuši miopātijas un rbdomiolīzes gadījumi. Vairums gadījumu radās ārstēšanas pirmajos 6 mēnešos un izzuda pēc ZYTIGA lietošanas pārtraukšanas. Pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar zālēm, kas saistītas ar miopātijas/rbdomiolīzes rašanos, ieteicama piesardzība.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Tā kā var samazināties abiraterona iedarbība, ārstēšanas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas, ja vien ir terapeitiska alternatīva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Abiraterona un prednizona/prednizolona kombinācija ar Ra-223

Kā novērots klīniskajos pētījumos, ārstēšana ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu kombinācijā ar Ra-223 ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu) palielināta kaulu lūzumu riska dēļ un tādu prostatas vēža slimnieku, kuriem nav simptomu vai simptomi ir viegli izteikti, palielinātas mirstības tendences dēļ.

Ieteicams, lai turpmākā ārstēšana ar Ra-223 netiek uzsākta vismaz 5 dienas pēc pēdējās ZYTIGA kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu lietošanas reizes.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Uztura ietekme uz abiraterona acetātu

Lietošana ēdienreīzu laikā būtiski palielina abiraterona acetāta uzsūkšanos. Šo zāļu efektivitāte un drošums pēc to lietošanas ēdienreīzu laikā nav pierādīts, tādēļ šīs zāles nedrīkst lietot ēdienreīzu laikā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Citu zāļu iespējamā ietekme uz abiraterona iedarbību

Farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajā pētījumā veselām pētāmām personām, kuras vispirms sešas dienas bija saņēmušas 600 mg lielas spēcīgā CYP3A4 induktora rifampicīna devas, pēc vienreizējas 1000 mg lielas abiraterona acetāta devas lietošanas tā vidējais AUC_{∞} plazmā samazinājās par 55 %.

Ārstēšanas laikā jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, rifabutīna, rifapentīna, fenobarbitāla un asinszāles jeb *Hypericum perforatum* preparātiem) lietošanas, ja vien ir terapeitiska alternatīva.

Atsevišķā farmakokinētiskās mijiedarbības klīniskajā pētījumā veselām pētāmām personām vienlaicīga spēcīgā CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana klīniski nozīmīgi neietekmēja abiraterona farmakokinētiku.

Iespējamā ietekme uz citu zāļu iedarbību

Abiraterons inhibē enzīmus CYP2D6 un CYP2C8, kas aknās metabolizē aktīvās vielas. Pētījumā, lai noteiktu abiraterona acetāta (plus prednizona) ietekmi uz vienreizēju CYP2D6 substrāta dekstrometorfāna devu, dekstrometorfāna sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinājās aptuveni 2,9 reizes. Dekstrometorfāna aktīvā metabolīta dekstorfāna AUC_{24} palielinājās aptuveni par 33 %.

Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar zālēm, kuras aktivē vai metabolizē CYP2D6, jo īpaši ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, ieteicams ievērot piesardzību. Jāapsver zāļu, kuras metabolizē CYP2D6 un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss, devas samazināšana. CYP2D6 metabolizētu zāļu piemēri ir metoprolols, propranolols, dezipramīns, venlafaksīns, haloperidols, risperidons, propafenons, flekainīds, kodeīns, oksikodons un tramadols (pēdējām trim zālēm CYP2D6 nepieciešams, lai veidotos aktīvie metabolīti ar pretsāpju darbību).

CYP2C8 zāļu mijiedarbības pētījumā veselām pētāmām personām pēc pioglitazona lietošanas vienlaicīgi ar vienu 1000 mg lielu abiraterona acetāta devu pioglitazona AUC palielinājās par 46 %, un pioglitazona aktīvo metabolītu M-III un M-IV AUC palielinājās par 10 %. Lai gan šie rezultāti liecina, ka pēc ZYTIGA lietošanas kombinācijā ar zālēm, kuru eliminācija galvenokārt ir saistīta ar CYP2C8, klīniski nozīmīga iedarbības palielināšanās nav paredzama, tomēr vienlaicīgi lietojot zāles ar šauru terapeitiskās darbības indeksu, pacientiem jākontrolē toksicitātes pazīmes saistībā ar CYP2C8 substrātu.

In vitro pierādīts, ka galvenie metabolīti – abiraterona sulfāts un N-oksīda abiraterona sulfāts – inhibē transportvielas OATP1B1 uzņemšanu aknās, tādēļ var paaugstināties zāļu, kuras eliminē OATP1B1, koncentrācija. Klīnisku datu, kas apstiprina mijiedarbību ar transportvielu, nav.

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu

Tā kā androgēnu deprivācijas terapija var pagarināt QT intervālu, ieteicams ievērot piesardzību, ja ZYTIGA lieto vienlaicīgi ar zālēm, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu, vai zālēm, kuras var izraisīt *torsades de pointes*, piemēram, ar IA grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) vai III grupas antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu, dofetilīdu, ibutilīdu), metadonu, moksifloksacīnu, antipsihotiskajiem līdzekļiem u.c.

Lietošana vienlaicīgi ar spironolaktonu

Spironolaktons saistās ar androgēnu receptoriem un var paaugstināt prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeni. Lietošana vienlaikus ar ZYTIGA nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvajā vecumā

Datu par ZYTIGA lietošanu grūtniecības laikā cilvēkiem nav, un šīs zāles nav paredzētas lietošanai reproduktīvā vecuma sievietēm.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Nav zināms, vai abiraterons vai tā metabolīti atrodas sēklas šķidrumā. Ja pacientam ir dzimumdzīve ar grūtnieci, jālieto prezervatīvs. Ja pacientam ir dzimumdzīve ar reproduktīvā vecuma sievieti, jālieto prezervatīvs kombinācijā ar vēl vienu efektīvu kontracepcijas metodi. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

ZYTIGA nav paredzētas lietošanai sievietēm, un tas ir kontrindicēts sievietēm, kurām ir vai varētu būt grūtniecība (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

ZYTIGA nav paredzētas lietošanai sievietēm.

Fertilitāte

Abiraterons ietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti, taču šī ietekme bija pilnībā atgriezeniska (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ZYTIGA neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Analizējot nevēlamās blakusparādības visos ZYTIGA 3. fāzes pētījumos, nevēlamās blakusparādības, ko novēroja $\geq 10\%$ pacientu, bija perifēra tūska, hipokaliēmija, hipertensija un urīnceļu infekcija un paaugstināts alanīna aminotransferāzes un/vai aspartāta aminotransferāzes līmenis.

Citas nozīmīgas nevēlamās blakusparādības ir sirdsdarbības traucējumi, hepatotoksicitāte, kaulu lūzumi un alerģisks alveolīts.

ZYTIGA var izraisīt hipertensiju, hipokaliēmiju un šķidruma aizturi, kas rodas kā farmakodinamiskas sekas tā darbības mehānismam. 3. fāzes pētījumos paredzamo nevēlamo ietekmi uz minerālkortikoidiem ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem novēroja biežāk nekā ar placebo

ārstētiem pacientiem: hipokaliēmija attiecīgi 18 %, salīdzinot ar 8 %, hipertensija 22 %, salīdzinot ar 16 % un šķidrumsa aizture (perifēra tūska) 23 %, salīdzinot ar 17 %. No pacientiem, kuri ārstēti ar abiraterona acetātu, 3. vai 4. pakāpes hipokaliēmiju pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) novēroja 6 % un 2 % pacientu, 3. vai 4. pakāpes hipertensiju pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) novēroja 8 % un 5 % pacientu, un 3. vai 4. pakāpes šķidrumsa aizturi (perifēro tūska) novēroja attiecīgi 1 % un 1 % pacientu. Ietekmi uz minerālkortikosteroīdiem lielākoties bija iespējams sekmīgi ārstēt. Vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana mazina šādu zāļu nevēlamo blakusparādību sastopamību un smagumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pētījumos pacienti ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi, kuri lietoja LHRH analogus vai kuri iepriekš bija ārstēti ar orhiektomiju, lietoja ZYTIGA devā 1000 mg dienā kombinācijā ar nelielu prednizona vai prednizolona devu (vai nu 5 mg vai 10 mg dienā, atkarībā no indikācijas).

Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši to biežumam. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas atklātās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība un biežums
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži: urīnceļu infekcija Bieži: sepse
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk: virsnieru mazspēja
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži: hipokaliēmija Bieži: hipertrigliceridēmija
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži: sirds mazspēja*, stenokardija, priekškambaru mirdzaritmija, tahikardija Retāk: citas aritmijas Nav zināmi: miokarda infarkts, QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Reti: alerģisks alveolīts ^a
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: caureja Bieži: dispepsija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ^b Reti: zibensveida hepatīts, akūta aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži: izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk: miopātija, rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži: hematūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: perifēra tūska
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži: lūzumi**

* Sirds mazspēja ietver arī sastrēguma sirds mazspēju, kreisā kambara disfunkciju un samazinātu izsviedes frakciju.

** Lūzumi ietver osteoporozī un visus lūzumus, izņemot patoloģiskus lūzumus.

^a Spontāni ziņojumi pēcreģistrācijas periodā.

^b Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ietver paaugstinātu ALAT līmeni, paaugstinātu AsAT līmeni un aknu funkcionālo rādītāju novirzes.

Ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem radās šādas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija): hipokaliēmija (5 %); urīnceļu infekcija (2 %), paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (4 %), hipertensija (6 %), kaulu lūzumi (2 %); perifēra tūska, sirds mazspēja un priekškambaru mirdzaritmija (katra 1 %). 3. pakāpes hipertrigliceridēmija un stenokardija pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) radās < 1 % pacientu. 4. pakāpes urīnceļu infekcija, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis un/vai paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, hipokaliēmija, sirds mazspēja, priekškambaru mirdzaritmija un lūzumi pēc CTCAE klasifikācijas (4.0 redakcija) radās < 1 % pacientu.

Lielāku hipertensijas un hipokaliēmijas sastopamību novēroja pacientu populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011). Par hipertensiju ziņots 36,7 % pacientu populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011), salīdzinot ar 11,8 % un 20,2 % pacientu attiecīgi pētījumā Nr. 301 un pētījumā Nr. 302. Hipokaliēmija populācijā ar hormonatkarīgiem audzējiem (pētījums Nr. 3011) novērota 20,4 % pacientu, salīdzinot ar 19,2 % un 14,9 % pacientu attiecīgi pētījumā Nr. 301 un pētījumā Nr. 302.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība un smagums bija lielāks pacientu apakšgrupās, kuru ECOG2 veikspējas statusa pakāpe atbilda sākotnējam līmenim, kā arī gados vecākiem pacientiem (≥75 gadi).

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Blakusparādības, kas skar sirds un asinsvadu sistēmu

Trijos 3. fāzes pētījumos neiekļāva pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, klīniski nozīmīgu sirds slimību, kas izpaudās kā miokarda infarkts, arteriāliem trombotiskiem notikumiem pēdējos 6 mēnešos, smagu vai nestabilu stenokardiju, III vai IV pakāpes sirds mazspēju (pētījums Nr. 301), II līdz IV pakāpes sirds mazspēju (pētījumos Nr. 3011 un Nr. 302) pēc NYHA klasifikācijas vai sirds izsviedes frakcijas mērījuma rezultātu < 50%. Visi pētījumā iesaistītie pacienti (gan aktīvajā grupā iekļautie, gan ar placebo ārstētie pacienti) vienlaikus tika ārstēti ar androgēnus deprivācijas terapiju, galvenokārt lietojot LHRH analogus, kuri tiek saistīti ar cukura diabētu, miokarda infarktu, cerebrovaskulāriem notikumiem un pēkšņu kardiālu nāvi. Trešās fāzes pētījumos kardiovaskulāro blakusparādību sastopamība pacientiem, kuri lietoja abiraterona acetātu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo, bija šāda: priekškambaru mirdzaritmija 2,6 %, salīdzinot ar 2,0 %, tahikardija 1,9 %, salīdzinot ar 1,0 %, stenokardija 1,7 %, salīdzinot ar 0,8 %, sirds mazspēja 0,7 %, salīdzinot ar 0,2 %, bet aritmija — 0,7 %, salīdzinot ar 0,45 %.

Hepatotoksicitāte

Ir ziņots par hepatotoksicitāti, kura izpaudās kā paaugstināts ALAT, AsAT un kopējais bilirubīna līmenis ar abiraterona acetātu ārstētiem pacientiem. 3. fāzes klīniskajos pētījumos par 3. un 4. pakāpes hepatotoksicitāti (piemēram, ALAT vai AsAT >5 x pārsniedzot NAR vai bilirubīna līmenim >1,5 x NAR) tika ziņots aptuveni 6% pacientu, kuri saņēma abiraterona acetātu, parasti pirmajos 3 mēnešos pēc terapijas uzsākšanas. Pētījumā Nr. 3011 3. vai 4. pakāpes hepatotoksicitāti novēroja 8,4 % ar ZYTIGA ārstēto pacientu. Desmit pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, terapiju pārtrauca hepatotoksicitātes dēļ, diviem bija 2. pakāpes hepatotoksicitāte, sešiem bija 3. pakāpes hepatotoksicitāte un diviem bija 4. pakāpes hepatotoksicitāte. Neviens no pacientiem pētījumā Nr. 3011 nemira hepatotoksicitātes dēļ. Klīniskajos 3. fāzes pētījumos pacientiem, kuriem sākotnēji bija paaugstināts ALAT vai AsAT līmenis, bija lielāka paaugstinātu aknu funkcionālo rādītāju iespējamība nekā pacientiem ar sākotnēji normālām vērtībām. Ja novēroja paaugstinātu ALAT vai AsAT līmeni, kas >5 x pārsniedza NAR, vai paaugstinātu bilirubīna līmeni, kas >3 x pārsniedza NAR, abiraterona acetāta lietošana tika apturēta vai pārtraukta. Divos gadījumos radās izteikta aknu funkcionālo rādītāju palielināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šiem diviem pacientiem ar sākotnēji normāliem aknu

darbības rādītājiem bija paaugstināts AlAT vai AsAT līmenis, kas 15 - 40 reizes pārsniedza NAR, un paaugstināts bilirubīna līmenis, kas 2 - 6 x pārsniedza NAR. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas aknu funkcionālie rādītāji abiem pacientiem normalizējās, un vienam pacientam ārstēšana tika atsākta, un atkārtotu vērtību paaugstināšanos nenovēroja. Pētījumā Nr. 302 3. vai 4. pakāpes AlAT vai AsAT līmeņa paaugstināšanos novēroja 35 pacientiem, kas tika ārstēti ar abiraterona acetātu (6,5 %). Paaugstinātais aminosferāžu līmenis izzuda gandrīz visiem pacientiem, izņemot trīs pacientus (divi ar jaunām vairākām metastāzēm aknās un viens, kuram AsAT līmenis paaugstinājās aptuveni trīs nedēļas pēc pēdējās abiraterona acetāta devas lietošanas). 3. fāzes klīniskajos pētījumos tika ziņots, ka paaugstinātu AlAT vai AsAT vērtību vai aknu funkcionālo rādītāju noviržu dēļ ārstēšanu pārtrauca 1,1 % ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu un 0,6 % ar placebo ārstēto pacientu; nav ziņots par nāves gadījumiem saistībā ar hepatotoksicitāti.

Klīniskajos pētījumos hepatotoksicitātes risks tika mazināts, tajos neiekļaujot pacientus, kam sākotnēji bija hepatīts vai būtiskas aknu funkcionālo testu novirzes. No pētījuma Nr. 3011 tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējās AlAT un AsAT vērtības > 2,5 x pārsniedza NAR, bilirubīna vērtības > 1,5 x pārsniedza NAR, kuriem bija aktīvs vai simptomātisks vīrusu hepatīts vai hroniska aknu slimība; aknu disfunkcijas izraisīts ascīts vai asinsreces traucējumi. No pētījuma Nr. 301 tika izslēgti pacienti, kuriem sākotnējās AlAT un AsAT vērtības \geq 2,5 x pārsniedza NAR, ja aknās nebija metastāžu, un >5 x pārsniedza NAR, ja bija metastāzes aknās. Uz dalību pētījumā Nr. 302 nevarēja kandidēt pacienti ar metastāzēm aknās, un tajā netika iekļauti pacienti, kuriem sākotnējās AlAT un AsAT vērtības \geq 2,5 x pārsniedza NAR. Aknu funkcionālo rādītāju noviržu rašanās pacientiem, kuri piedalījās klīniskajos pētījumos, tika stingri kontrolēta, pieprasot ārstēšanas pārtraukšanu un pacienta atkārtotu ārstēšanu pieļaujot tikai pēc sākotnējo rādītāju atjaunošanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti, kuriem AlAT vai AsAT līmenis >20 x pārsniedza NAR, netika ārstēti atkārtoti. Atkārtotas ārstēšanas drošums šādiem pacientiem nav zināms. Hepatotoksicitātes mehānisms nav skaidrs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par ZYTIGA pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Specifiska antidota nav. Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc lietošana un jāveic vispārīgi atbalstošie pasākumi, tajā skaitā jākontrolē aritmijas, hipokaliēmijas un šķidrums aiztures pazīmes un simptomi. Jāizvērtē arī aknu darbības rādītāji.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrinoloģiskie līdzekļi, citi hormonu antagonisti un saistītie līdzekļi, ATĶ kods: L02BX03.

Darbības mehānisms

Abiraterona acetāts (ZYTIGA) *in vivo* tiek pārvēsts androgēnu biosintēzes inhibitorā abirateronā. Konkrētāk, abiraterons selektīvi inhibē enzīmu 17 α -hidroksilāzi/C17,20-liāzi (CYP17). Šī enzīma ekspresija notiek sēklinieku, virsnieru un prostatas audzēja audos, un tas ir nepieciešams androgēnu biosintēzei. CYP17 katalizē pregnenolona un progesterona pārvēršanu testosterona prekursoros DHEA un androstendionā, notiekot attiecīgi 17 α -hidroksilācijai un C17,20 saites pārraušanai. CYP17 inhibīcijas rezultātā pastiprinās arī minerālkortikoīdu veidošanās virsnierēs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pret androgēniem jutīgs prostatas vēzis reaģē uz ārstēšanu, kas pazemina androgēnu līmeni. Androgēnu deprivācijas terapija, piemēram, ārstēšana ar LHRH analogiem vai orhiektomija, samazina androgēnu veidošanos sēkliniekos, taču neietekmē androgēnu veidošanos virsnierēs vai audzējā. Ārstēšana ar ZYTIGA, lietojot to kopā ar LHRH analogiem (vai orhiektomiju), samazina testosterona daudzumu serumā līdz nenosakāmam līmenim (nosakot ar komerciāliem testiem).

Farmakodinamiskā iedarbība

ZYTIGA samazina testosterona un citu androgēnu daudzumu serumā līdz līmenim, kas ir zemāks par to, kādu var sasniegt, lietojot tikai LHRH analogus vai izmantojot orhiektomiju. To nosaka androgēnu biosintēzei nepieciešamā enzīma CYP17 selektīva inhibīcija. PSA kalpo kā biomarkieris pacientiem ar prostatas vēzi. 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem iepriekš bija nesekmīga ķīmijterapija ar taksāniem, PSA līmeņa pazemināšanos vismaz par 50% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem novēroja 38% ar abiraterona acetātu ārstēto pacientu un 10% ar placebo ārstēto pacientu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte tika pierādīta trijos nejaušinātos, placebo kontrolētos daudzcentru 3. fāzes klīniskajos pētījumos (pētījumā Nr. 3011, Nr. 302 un Nr. 301), kuros piedalījās pacienti ar *mHSPC* un *mCRPC*. Pētījumā Nr. 3011 tika iekļauti pacienti, kuriem bija nesen (3 mēnešu laikā pirms randomizācijas) diagnosticēts *mHSPC* ar augsta riska prognostiskajiem faktoriem. Augsta riska prognoze tika definēta kā tāda, kas ietvēra vismaz 2 no šeit minētajiem 3 riska faktoriem: (1) Glīsona skalas vērtējums ≥ 8 ; (2) 3 vai vairāki kaulu skenēšanā konstatēti bojājumi; (3) izmērāmas iekšējo orgānu metastāzes (izņemot limfmezglu slimību). Aktīvajā grupā ZYTIGA lietoja pa 1000 mg dienā kombinācijā ar nelielu prednizona devu (5 mg vienreiz dienā) papildus ADT (LHRH agonistam vai orhiektomijai), kas bija standarta aprūpe. Pacienti kontrolgrupā saņēma ADT un placebo gan ZYTIGA, gan prednizona vietā. Pētījumā Nr. 302 tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš nebija saņēmuši docetakselu; pētījumā Nr. 301, savukārt, tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš bija lietojuši docetakselu. Pacienti lietoja LHRH analogu, vai arī viņiem iepriekš bija veikta orhiektomija. Aktīvās terapijas grupā lietoja ZYTIGA devā 1 000 mg dienā, kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu mazā devā — 5 mg divas reizes dienā. Kontroles grupas pacienti saņēma placebo un prednizonu vai prednizolonu mazā devā — 5 mg divas reizes dienā.

PSA koncentrācijas serumā izmaiņas atsevišķi ne vienmēr prognozē klīnisko ieguvumu. Tādēļ visos pētījumos pacientiem bija ieteicams turpināt lietot noteiktās pētāmās terapijas, līdz bija sasniegti tālāk aprakstītie pārtraukšanas kritēriji abos pētījumos.

Visus pētījumos spironolaktona lietošana nebija atļauta, jo šī viela saistās ar androgēnu receptoriem un var paaugstināt PSA līmeni.

Pētījums 3011 (pacienti ar nesen diagnosticētu augsta riska mHSPC)

Pētījumā Nr. 3011 (n=1199) iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 67 gadi. Ar ZYTIGA ārstēto pacientu skaits atbilstoši rasei: 832 baltās rases pārstāvji (69,4 %), 246 aziāti (20,5 %), 25 melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi (2,1 %), 80 citu rasu pārstāvji (6,7 %), 13 nezināmas/neprecizētas rases pārstāvji (1,1 %) un 3 Amerikas indiāņi vai Aļaskas iedzīvotāji (0,3 %). 97 % pacientu ECOG veiktspējas statuss bija 0 vai 1. Pacienti ar diagnosticētām metastāzēm galvas smadzenēs, nekontrolētu hipertensiju, nopietnu sirds slimību vai II - IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas tika izslēgti. No pētījuma izslēdza arī pacientus, kuriem metastātisks prostatas vēzis iepriekš bija ārstēts ar farmakoterapiju, staru terapiju vai operāciju, izņēmums bija līdz 3 mēnešiem ilga ADT, 1 kurss paliatīvas staru terapijas vai operācija metastātiskas slimības simptomu ārstēšanai. Kombinētais primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze (*OS - overall survival*) un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (*rPFS - radiographic progression-free survival*). Sākotnējās sāpju stipruma vērtības mediāna, ko noteica, izmantojot īso sāpju aptaujas anketu (*BPI-SF - Brief Pain Inventory Short Form*) bija 2,0 gan terapijas, gan placebo grupās. Papildus kombinētajiem primārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem ieguvums tika vērtēts arī, izmantojot laiku līdz ar skeletu saistītam notikumam (*SRE - skeletal-related event*), laiku līdz turpmākajai prostatas vēža terapijai, laiku līdz ķīmijterapijas uzsākšanai, laiku līdz sāpju

progresēšanai un laiku līdz PSA progresēšanai. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai, piekrišanas atsaukšanai, nepieņemamai toksicitātei vai nāvei.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas tika definēta kā laiks no randomizācijas līdz radioloģiski apstiprinātai progresēšanai vai nāvei jebkura cēloņa rezultātā. Radioloģiska progresēšana ietvēra kaulu skenēšanā apstiprinātu progresēšanu (saskaņā ar modificētu PCWG2) vai arī mīksto audu bojājumu progresēšanu, ko noteica ar DT vai MR (saskaņā ar RECIST 1.1).

Tika novērota būtiska *rPFS* atšķirība starp terapijas grupām (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu).

2. tabula. Radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas – stratificēta analīze; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)

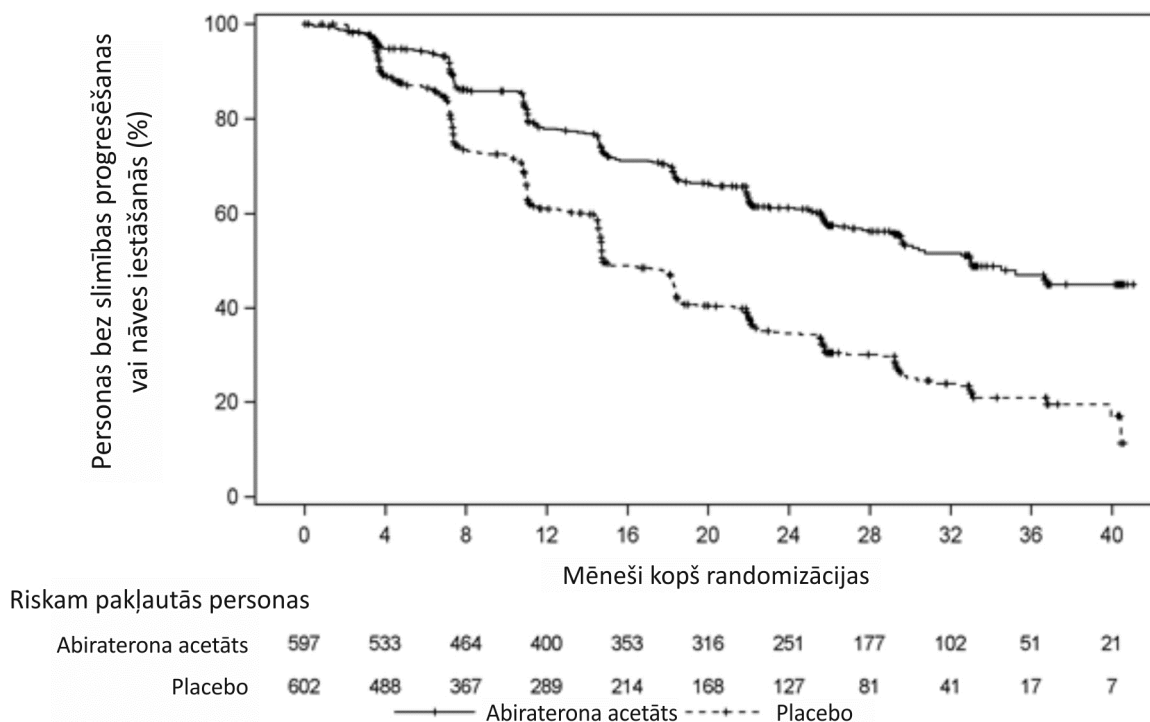
	AA-P	Placebo
Randomizētas personas	597	602
Notikums	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzēts	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Laiks līdz notikumam (mēneši)		
Mediāna (95 % TI)	33,02 (29,57; NN)	14,78 (14,69; 18,27)
Intervāls	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95 % TI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Piebilde: += cenzēts novērojums, NN=nav nosakāms. Definējot *rPFS* notikumu, tiek ņemta vērā radioloģiski apstiprināta progresēšana un nāve. AA-P= pētāmās personas, kuras saņēma abiraterona acetātu un predizonu.

^a p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc ECOG veiktspējas skalas rādītāja (0/1 vai 2) un iekšējo orgānu bojājumu esamības (ir vai nav).

^b Riska attiecība ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu AA-P.

1. attēls. Radioloģiski apstiprinātas dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)



Tika novērots statistiski nozīmīgs OS uzlabojums, kas liecināja par labu AA-P un ADT, ar nāves riska samazinājumu par 38 %, salīdzinot ar placebo un ADT (RA=0,621; 95 % TI: 0,509; 0,756;

p<0,0001), pārsniedzot iepriekš starposma analīzē noteikto OS robežu 1 no 0,010 (skatīt 3. tabulu un 2. attēlu).

3. tabula. Vispārējā dzīvildze, stratificēta analīze; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)

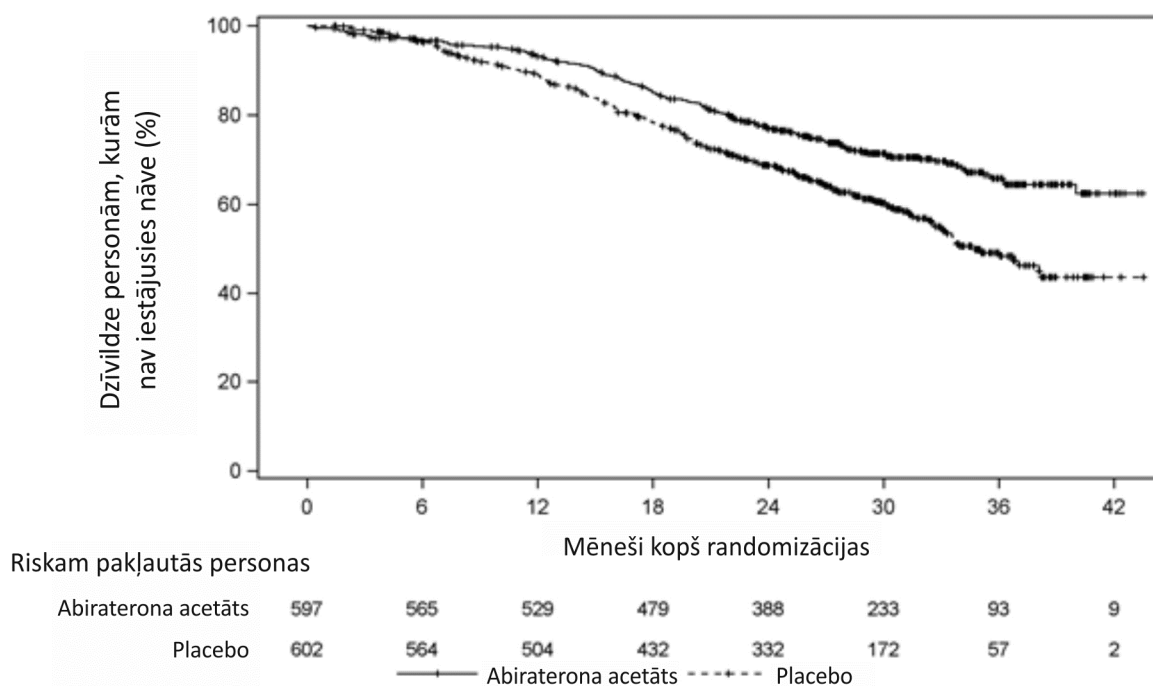
	AA-P	Placebo
Randomizētas personas	597	602
Notikums	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Cenzēts	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Vispārējā dzīvildze (mēneši)		
Mediāna (95 % TI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05; NN)
Intervāls	(0,1, 43,5+)	(1,4+; 43,5+)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Riska attiecība (95 % TI) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Piezīme: += cenzēts novērojums, NN = nav nosakāms. AA-P= pētāmās personas, kurās saņēma abiraterona acetātu un prednizonu

^a p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc ECOG PS rādītāja (0/1 vai 2) un iekšējo orgānu bojājuma esamības (ir vai nav).

^b Riska attiecība ir ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība <1 liecina par labu AA-P.

2. attēls. Vispārējās dzīvildzes Kaplan-Meijera līkne; ārstējamo pacientu populācija (pētījums PCR3011)



Apakšgrupu analīze konsekventi liecina par labu ārstēšanai ar ZYTIGA. AA-P terapijas ietekme uz *rPFS* un *OS* iepriekš noteiktajās apakšgrupās bija labvēlīga un atbilda kopējai pētījuma populācijai, izņemot apakšgrupu, kurā ietilpa pacienti ar ECOG rādītāju 2 un kurā uzlabojuma tendence netika novērota, tomēr mazais paraugkopas lielums (n=40) neļauj izdarīt nekādus nozīmīgus secinājumus.

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes un *rPFS* uzlabojumam ZYTIGA ieguvums, salīdzinot ar placebo, tika pierādīts visiem prospektīvi definētajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem:

Laiks līdz notikumam, kas saistīts ar skeletu (SRE): ar skeletu saistītu notikumu risks samazinājās par 30 % (RA = 0,703; 95 % TI: [0,539; 0,916], p = 0,0086). Laika līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam mediāna netika sasniegta ne ZYTIGA, ne placebo lietotāju grupā.

Laiks līdz PSA progresēšanai, pamatojoties uz PCWG2 kritērijiem: laika līdz PSA progresēšanai mediāna bija 33,2 mēneši pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, un 7,4 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,299; 95 % TI: [0,255; 0,352], p < 0,0001).

Laiks līdz turpmākajai terapijai: laika līdz turpmākajai terapijai mediāna starpposma analīzes brīdī nebija sasniegta to pacientu grupā, kuri saņēma ZYTIGA, bet tā bija 21,6 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,415; 95 % TI: [0,346; 0,497], p < 0,0001).

Laiks līdz ķīmijterapijas uzsākšanai: laika līdz ķīmijterapijas uzsākšanas mediāna netika sasniegta to pacientu grupā, kuri saņēma ZYTIGA, bet bija 38,9 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,443; 95 % TI: [0,349; 0,561], p < 0,0001).

Laiks līdz sāpju progresēšanai: laika līdz sāpju progresēšanai mediāna netika sasniegta to pacientu grupā, kuri saņēma ZYTIGA, bet bija 16,6 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,695; 95 % TI: [0,583; 0,829], p < 0,0001).

Lielākā daļa izpētes mērķa kritēriju liecināja par labu ārstēšanai ar abiraterona acetātu un prednizonu (AA-P), salīdzinot ar placebo.

Pētījums Nr. 302 (pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju)

Šajā pētījumā bija iekļauti iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmušie pacienti, kuriem nebija simptomu vai tie bija viegli izteikti, un pacienti, kuriem ķīmijterapija vēl nebija klīniski indicēta. Ja Īsās sāpju aptaujas anketas (BPI-SF) vērtējums stiprākajām sāpēm pēdējo 24 stundu laikā bija 0-1, uzskatīja, ka simptomu nav, bet ja vērtējums bija 2-3, uzskatīja, ka pacientam ir viegli simptomi.

Pētījumā Nr. 302 (n=1088) iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 71 gads (pacienti, kas ārstēti ar ZYTIGA plus prednizonu vai prednizolonu) un 70 gadi (pacienti, kas ārstēti ar placebo plus prednizonu vai prednizolonu). Ar ZYTIGA ārstēto pacientu skaits, dalot pēc rases, bija šāds: 520 baltās rases pacienti (95,4 %), 15 melnās rases pacienti (2,8 %), 4 aziātu rases pacienti (0,7 %) un 6 citas rases pacienti (1,1 %). 76 % pacientu Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālais stāvoklis bija 0, un 24 % pacientu abās grupās — 1. Piecdesmit procentiem pacientu metastāzes bija tikai kaulos, un vēl 31 % pacientu metastāzes bija kaulos un mīkstajos audos vai limfmezglos; 19 % pacientu metastāzes bija tikai mīkstajos audos vai limfmezglos. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar iekšējo orgānu metastāzēm. Kombinētais primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze un dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS – *radiographic progression-free survival*). Ieguvuma novērtēšanai bez kombinētā primārā mērķa kritērija izmantoja arī laiku līdz opiātu lietošanai vēža sāpju dēļ, laiku līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam, laiku līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtēšanas skalas vērtības pasliktinājumam par ≥ 1 punktu un laiku līdz PSA progresēšanai, pamatojoties uz Prostatas vēža darba grupas Nr. 2 (*Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2) kritērijiem. Nepārprotamas slimības klīniskas progresēšanas gadījumā pētījuma ārstēšana tika pārtraukta. Pēc pētnieka ieskatiem ārstēšanu varēja pārtraukt arī radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas gadījumā.

Dzīvildze bez radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas (rPFS) tika vērtēta, izmantojot PCWG2 kritērijiem atbilstošus secīgi veiktus attēldiagnostiskos izmeklējumus (kaulu bojājumiem) un modificētos atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijus norobežotu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (mīksto audu bojājumiem). rPFS analīzē izmantoja centralizēti pārskatītus progresēšanas radioloģiskos novērtējumus.

Plānotās rPFS analīzes laikā bija 401 notikums; 150 (28 %) ar ZYTIGA ārstētiem pacientiem un 251 (46 %) ar placebo ārstētiem pacientiem bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai

iestājusies nāve. Starp grupām tika novērota būtiska rPFS rādītāju atšķirība (skatīt 4. tabulu un 3. attēlu).

4. tabula. Pētījums Nr. 302: radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem, vai iepriekš veiktu orhiektomiju

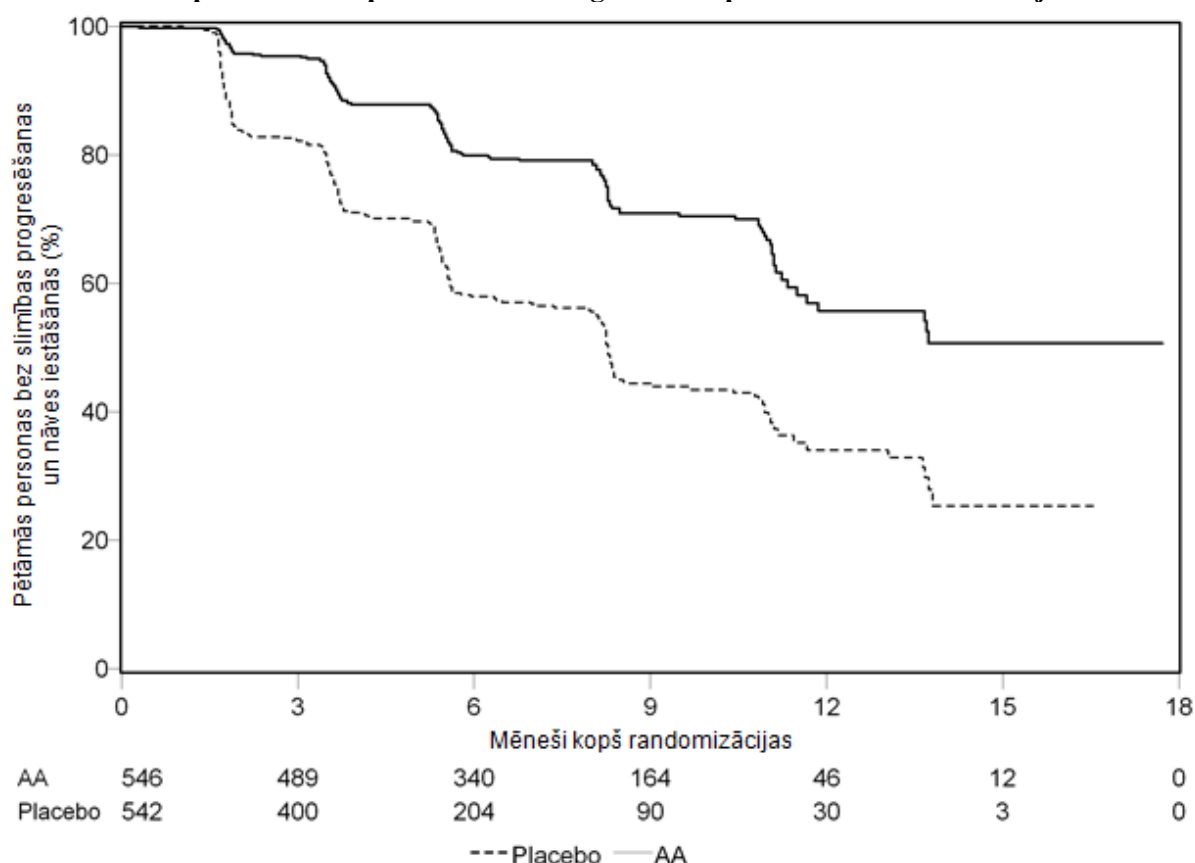
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas (rPFS)		
Slimība progresējusi vai iestājusies nāve	150 (28 %)	251 (46 %)
rPFS mediāna mēnešos (95 % TI)	Nav sasniegta (11,66; NN)	8,3 (8,12; 8,54)
p vērtība*	< 0,0001	
Riska attiecība** (95 % TI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NN = nav noteikts.

* p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1).

** Riska attiecība < 1 liecina par labu ZYTIGA

3. attēls. Radioloģiski apstiprinātas dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju



AA = ZYTIGA

Taču pētāmo personu datu apkopošana tika turpināta arī otrās vispārējās dzīvildzes (OS) starpposma analīzes laikā. Rezultāti, kas iegūti, pētniekam radioloģiski pārbaudot rPFS jutīguma analīzes ietvaros novērošanas laikā, ir parādīti 5. tabulā un 4. attēlā.

Seši simti septiņām (607) pētāmajām personām bija radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana vai tās bija mirušas: 271 (50 %) abiraterona acetāta grupā un 336 (62 %) placebo grupā. Ārstēšana ar abiraterona acetātu salīdzinājumā ar placebo samazināja radioloģiski apstiprinātas slimības progresēšanas vai nāves risku par 47 % (RA = 0,530; 95 % TI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). rPFS mediāna bija 16,5 mēneši abiraterona acetāta grupā un 8,3 mēneši placebo grupā.

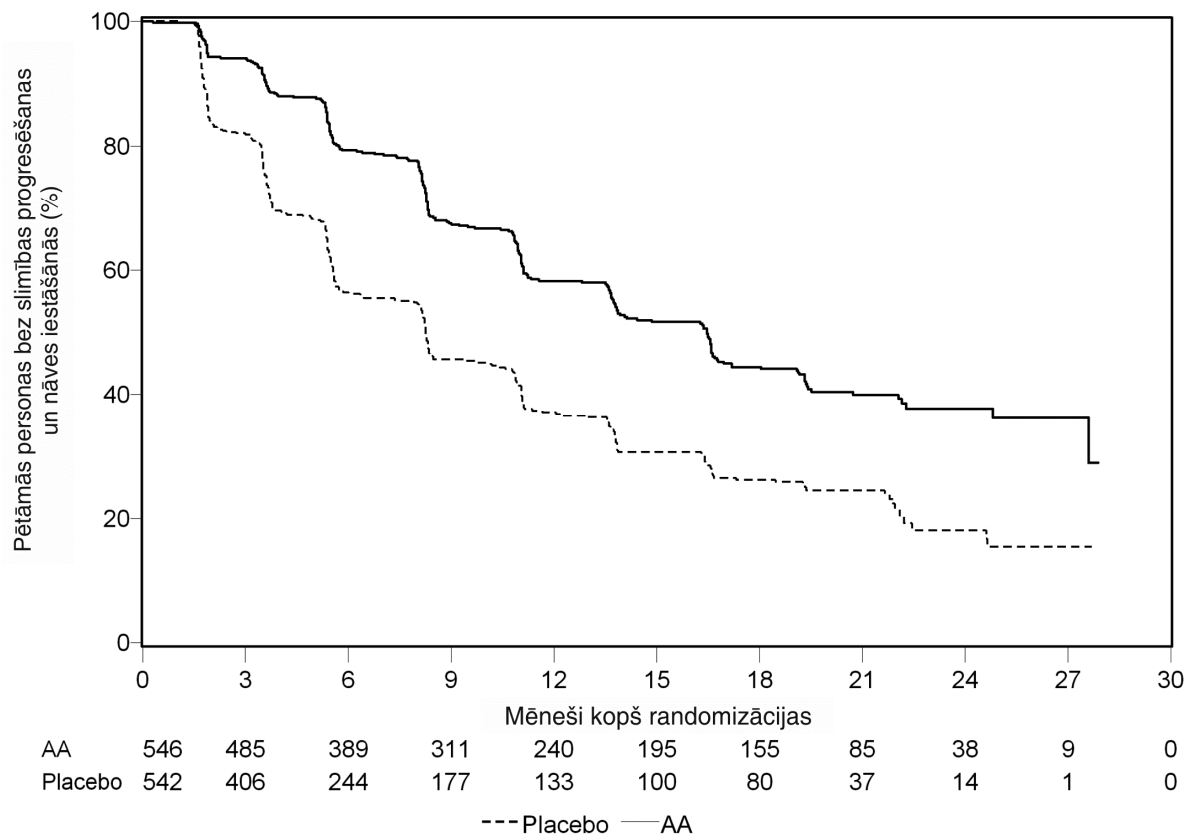
5. tabula. Pētījums Nr. 302: radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju (OS otrās starposma analīzes laikā — pētnieka pārskats)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radioloģiski apstiprināta dzīvildze bez slimības progresēšanas (rPFS)		
Slimība progresējusi vai iestājusies nāve	271 (50 %)	336 (62 %)
rPFS mediāna mēnešos (95 % TI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p vērtība*	< 0,0001	
Riska attiecība** (95 % TI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1).

** Riska attiecība < 1 liecina par labu ZYTIGA.

4. attēls. Radioloģiski apstiprinātas dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplana-Meijera līknes pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju (OS otrās starposma analīzes laikā — pētnieka pārskats)



AA = ZYTIGA

Plānotā OS starpposma analīze (*interim analysis* - IA) tika veikta pēc 333 nāves gadījumu reģistrēšanas. Pētījums tika atklāts, balstoties uz novērotā klīniskā guvuma nozīmīgumu, un pacientiem placebo grupā tika piedāvāta ārstēšana ar ZYTIGA. Ar ZYTIGA tika panākti labāki vispārējās dzīvildzes rādītāji nekā ar placebo — nāves risks samazinājās par 25 % (RA = 0,752; 95 % TI: [0,606; 0,934] p = 0,0097), taču OS nebija galīga un starpposma rezultāti neatbilda iepriekš noteiktajai statistiskā nozīmīguma robežai (skatīt 4. tabulu). Dzīvildzi turpināja novērot pēc šīs IA.

Plānota OS galīgā analīze tika veikta pēc 741 nāves gadījuma reģistrēšanas (novērošanas laika mediāna – 49 mēneši). Nāve iestājās sešdesmit pieciem procentiem (354 no 546) pacientu, kuri tika ārstēti ar ZYTIGA, salīdzinot ar 71 % (387 no 542) pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. Statistiski nozīmīgs OS ieguvums par labu ar ZYTIGA ārstēto pacientu grupai tika pierādīts ar nāves riska samazināšanos par 19,4 % (RA = 0,806; 95 % TI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) un OS mediānas uzlabošanos par 4,4 mēnešiem (ZYTIGA 34,7 mēneši, placebo 30,3 mēneši) (skatīt 6. tabulu un 5. attēlu). Šīs uzlabošanās tika pierādīta, lai gan 44% pacientu placebo grupā saņēma ZYTIGA kā turpmāko terapiju.

6. tabula. Pētījums Nr. 302: vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju

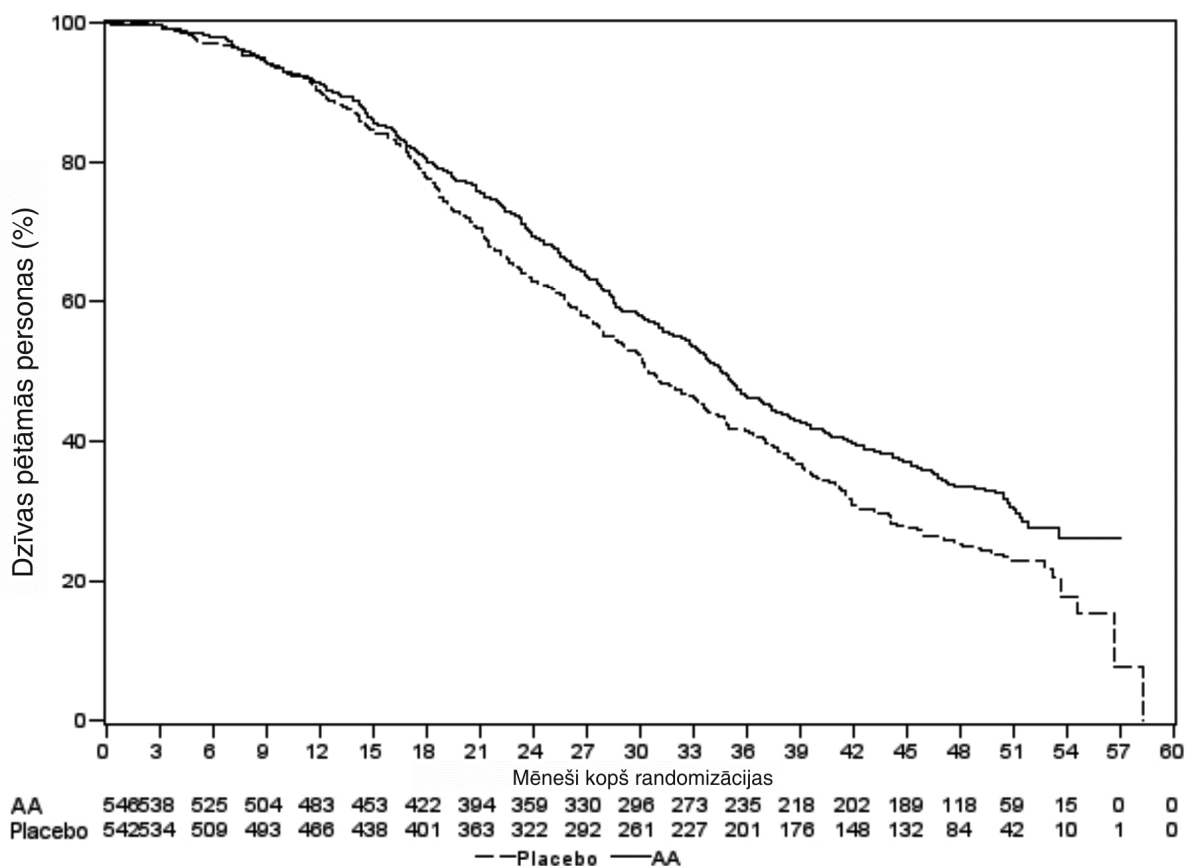
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Dzīvildzes starpposma analīze		
Nāves gadījumi (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	Nav sasniegta	27.2
(95 % TI)	(NN; NN)	(25,95; NN)
p vērtība*		0,0097
Riska attiecība**		0,752 (0,606; 0,934)
(95 % TI)		
Dzīvildzes galīgā analīze		
Nāves gadījumi	354 (65%)	387 (71%)
Vispārējās dzīvildzes mediāna	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
mēnešos (95 % TI)		
p vērtība*		0,0033
Riska attiecība**		0,806 (0,697; 0,931)
(95 % TI)		

NN = nav noteikts.

* p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc sākotnējā ECOG skalas rādītāja (0 vai 1).

** Riska attiecība < 1 liecina par labu ZYTIGA.

5. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju, galīgā analīze



AA = ZYTIGA

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes rādītāju un rPFS uzlabojumam tika pierādīts arī tas, ka ZYTIGA salīdzinājumā ar placebo deva labākus rezultātus visos sekundāro mērķa kritēriju vērtējumos.

Laiks līdz PSA progresēšanai, pamatojoties uz PCWG2 kritērijiem: laika mediāna līdz PSA progresēšanai ar ZYTIGA ārstētajiem pacientiem bija 11,1 mēnesis, bet ar placebo ārstētajiem pacientiem — 5,6 mēneši (RA = 0,488; 95 % TI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Ārstēšana ar ZYTIGA aptuveni dubultoja laiku līdz PSA progresēšanai (RA = 0,488). Tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām bija apstiprināta PSA atbildes reakcija, ZYTIGA grupā bija lielāks nekā placebo grupā (62 %, salīdzinot ar 24 %; $p < 0,0001$). Pētāmajām personām ar izmērāmu mīksto audu slimību ārstēšana ar ZYTIGA būtiski palielināja pilnīgas un daļējas audzēja atbildes reakcijas gadījumu skaitu.

Laiks līdz opiātu lietošanai vēža sāpju dēļ: laika mediāna līdz opiātu lietošanai prostatas vēža sāpju dēļ galīgās analīzes brīdī bija 33,4 mēneši pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA un 23,4 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,721; 95% TI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Laiks līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam: laika mediāna līdz citotoksiskas ķīmijterapijas sākumam bija 25,2 mēneši pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, un 16,8 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo — (RA = 0,580; 95% TI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Laiks līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma skalas rādītāja samazinājumam par ≥ 1 punktu: laika mediāna līdz ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējuma skalas rādītāja pasliktinājumam par ≥ 1 punktu bija 12,3 mēneši pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, un 10,9 mēneši pacientiem, kuri saņēma placebo (RA = 0,821; 95 % TI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Vērtējot pēc tālāk minētajiem pētījuma mērķa kritērijiem, tika pierādīta statistiski nozīmīga ZYTIGA ārstēšanas priekšrocība.

Objektīvā atbildes reakcija: objektīvo atbildes reakciju definēja kā tādu pētāmo personu daļu ar izmērāmu audzēju, kam tika sasniegta pilnīga vai daļēja atbildes reakcija pēc RECIST kritērijiem (lai varētu uzskatīt par mērķa bojājuma vietu, sākotnējam limfmezgla izmēram bija jābūt ≥ 2 cm). Pētāmo personu īpatsvars ar izmērāmu slimību pētījuma sākumā, kurām bija objektīva atbildes reakcija, ZYTIGA grupā bija 36 %, bet placebo grupā — 16 % ($p < 0,0001$).

Sāpes: ārstēšana ar ZYTIGA būtiski, proti, par 18 %, samazināja vidējās sāpju intensitātes progresēšanas risku salīdzinājumā ar placebo ($p = 0,0490$). Laika mediāna līdz progresēšanai bija 26,7 mēneši ZYTIGA grupā un 18,4 mēneši placebo grupā.

Laiks līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam: ārstēšana ar ZYTIGA par 22 % samazināja FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktināšanās risku salīdzinājumā ar placebo ($p=0,0028$). Laika mediāna līdz FACT-P (kopējā skala) rādītāju pasliktinājumam bija 12,7 mēneši ZYTIGA grupā un 8,3 mēneši placebo grupā.

Pētījums Nr. 301 (pacienti, kas iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju)

Pētījumā Nr. 301 tika iesaistīti pacienti, kas iepriekš bija saņēmuši docetakselu. Pacienti nebija jābūt konstatētai slimības progresēšanai, lietojot docetakselu, jo šīs ķīmijterapijas izraisītā toksicitāte varēja būt par iemeslu tās pārtraukšanai. Pacienti turpināja saņemt pētījumā paredzēto ārstēšanu līdz PSA progresēšanai (apstiprināta 25% palielināšanās salīdzinājumā ar pacienta sākotnējo/zemāko vērtību) kopā ar protokolā noteiktu radioloģisko rādītāju progresēšanu un simptomātisku vai klīnisku progresēšanu. No šī pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem iepriekš prostatas vēzis bija ārstēts ar ketokonazolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze.

Iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 69 gadi (amplitūda 39–95). Ar ZYTIGA ārstēto pacientu sadalījums pēc rases bija šāds: 737 baltās rases pacienti (93,2%), 28 melnās rases pacienti (3,5%), 11 aziātu rases pacienti (1,4%) un 14 citas rases pacienti (1,8%). Vienpadsmit procentiem iesaistīto pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 2; 70% bija radioloģiski pierādīta slimības progresēšana kopā ar PSA progresēšanu vai bez tās; 70% pacientu iepriekš bija saņēmuši vienu citotoksisku ķīmijterapiju, bet 30% pacientu — divas. Metastāzes aknās bija 11% ar ZYTIGA ārstēto pacientu.

Plānotā analīzē, kuru veic pēc tam, kad bija novēroti 552 nāves gadījumi, tika konstatēts, ka mira 42% (333 no 797) ar ZYTIGA ārstēto pacientu un 55% (219 no 398) ar placebo ārstēto pacientu. Ar ZYTIGA ārstētajiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu vispārējās dzīvildzes mediānas uzlabošanos (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Vispārējā dzīvildze pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju

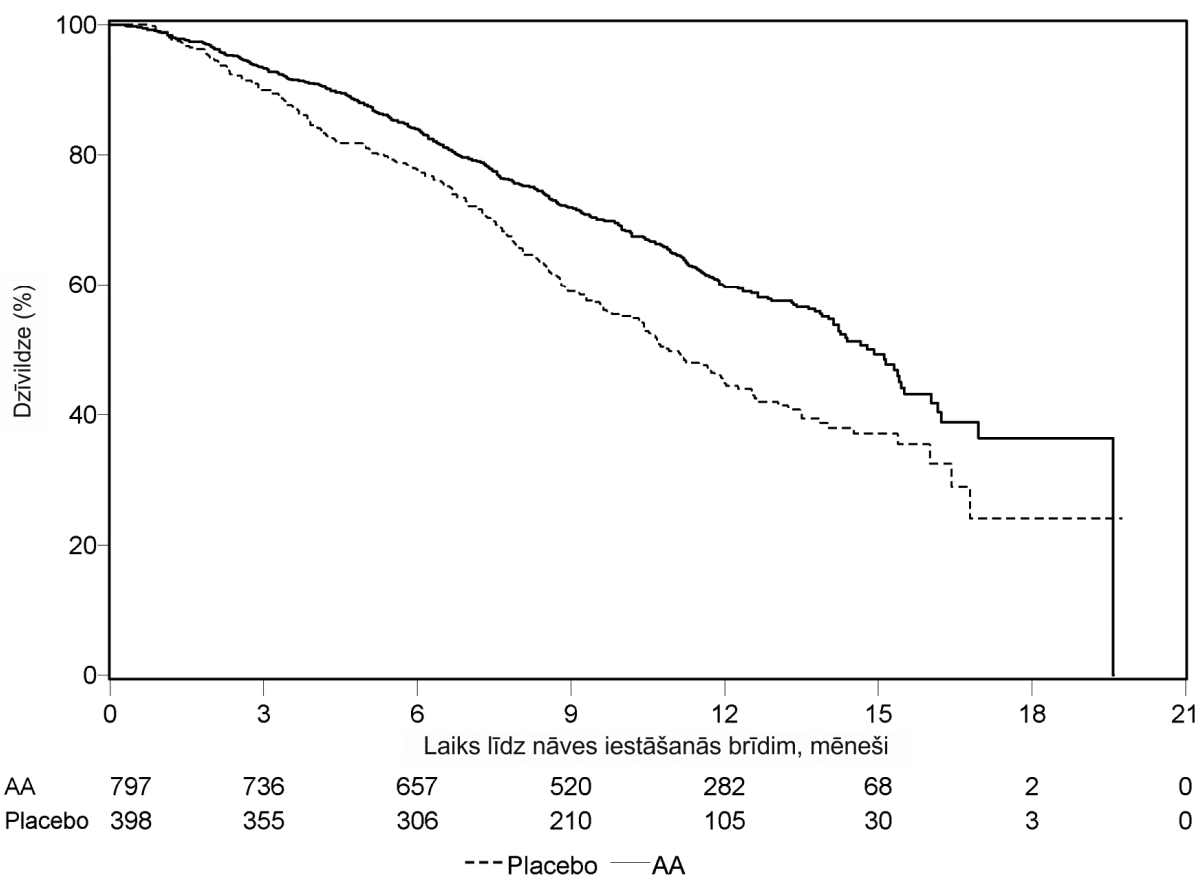
	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primārā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	14,8	10,9
(95% TI)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
p vērtība ^a	$< 0,0001$	
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Koriģētā dzīvildzes analīze		
Nāves gadījumi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Dzīvildzes mediāna (mēneši)	15,8	11,2
(95% TI)	(14,8; 17,0)	(10,4; 13,1)
Riska attiecība (95% TI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p vērtība ir atvasināta no *log-rank* testa, kas stratificēts pēc ECOG veiktspējas skalas rādītāja (0–1, salīdzinot ar 2), sāpju skalas rādītāja (nav, salīdzinot ar ir), iepriekš saņemto ķīmijterapijas shēmu skaita (1, salīdzinot ar 2) un slimības progresēšanas veida (tikai PSA, salīdzinot ar radioloģiski nosakāmu).

^b Riska attiecība ir atvasināta no stratificētā proporcionālā riska modeļa. Riska attiecība < 1 liecina par labu ZYTIGA.

Visos novērtējuma laikos pēc dažiem pirmajiem ārstēšanas mēnešiem lielāks dzīvi palikušo pacientu īpatsvars bija ar ZYTIGA ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo, īpatsvaru (skatīt 6. attēlu).

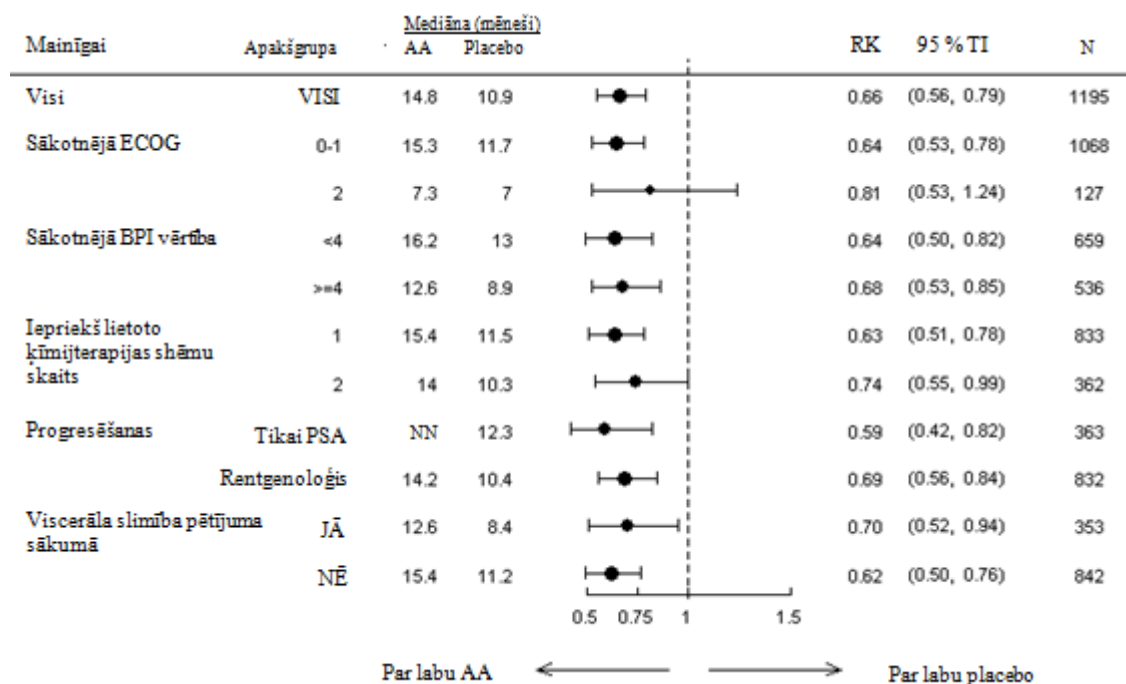
6. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes līknes pacientiem, kuri ārstēti ar ZYTIGA vai placebo kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu plus LHRH analogiem vai iepriekš veiktu orhiektomiju



AA = ZYTIGA

Apakšgrupu dzīvildzes analīzē tika konstatēta konsekventa dzīvildzes uzlabošanās, ārstējot ar ZYTIGA (skatīt 7. attēlu).

7. attēls: Vispārējā dzīvildze pa apakšgrupām: riska attiecība un 95 % ticamības intervāls



AA = ZYTIGA; BPI-SF = īsā sāpju aptaujas anketa; TI = ticamības intervāls; ECOG = Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas funkcionālā stāvokļa novērtējuma skala; RA = riska attiecība; NN = nav novērtējams.

Papildus novērotajam vispārējās dzīvildzes rādītāju uzlabojumam arī visi pētījuma sekundārie mērķa kritēriji liecināja par labu ZYTIGA un pēc koriģēšanas atbilstoši vairākkārtējai testēšanai bija statistiski nozīmīgi, iegūstot turpmāk minētos rezultātus.

Pacientiem, kuri saņēma ZYTIGA, bija būtiski lielāks kopējais PSA atbildes reakcijas rādītājs (ko definēja kā samazināšanos par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, 38%, salīdzinot ar 10%, $p < 0,0001$.

Laika mediāna līdz PSA progresēšanai ar ZYTIGA ārstētajiem pacientiem bija 10,2 mēneši, bet ar placebo ārstētajiem pacientiem — 6,6 mēneši (RA = 0,580; 95% TI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Dzīvildzes bez radioloģisko rādītāju progresēšanas mediāna ar ZYTIGA ārstētajiem pacientiem bija 5,6 mēneši, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, — 3,6 mēneši (RA = 0,673; 95% TI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Sāpes

ZYTIGA grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija statistiski nozīmīgi lielāks tādu pacientu īpatsvars (44%, salīdzinot ar 27%, $p=0,0002$), kuriem bija samazinājušās sāpes. Pacients ar atbildes reakciju — sāpju samazināšanos — tika definēts kā pacients, kuram divos secīgos novērtējumos ar četru nedēļu intervālu stiprāko sāpju intensitāte pēc BPI-SF anketas pēdējo 24 stundu laikā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem bez pastiprinātas pretsāpju līdzekļu lietošanas bija samazinājusies vismaz par 30%. Sāpju samazināšanās analizē tika iekļauti tikai tādi pacienti, kuriem sākotnējā sāpju stipruma vērtība bija ≥ 4 un kuriem bija noteikta vismaz viena sāpju vērtība pēc pētījuma sākuma (N=512).

Sāpju progresēšana ar ZYTIGA ārstēto pacientu grupā tika novērota mazākam pacientu īpatsvaram nekā placebo lietojošo pacientu grupā: pēc 6 (22%, salīdzinot ar 28%), pēc 12 (30%, salīdzinot ar 38%) un pēc 18 mēnešiem (35%, salīdzinot ar 46%). Sāpju progresēšana tika definēta kā stiprāko sāpju intensitātes palielināšanās par $\geq 30\%$ pēdējo 24 stundu laikā bez samazinātas pretsāpju līdzekļu lietošanas, nosakot pēc BPI-SF stiprāko sāpju intensitātes skalas un novērojot to divās secīgās vizītēs, vai pretsāpju līdzekļu lietošanas palielināšanās par $\geq 30\%$, novērota divās secīgās vizītēs. Laika līdz sāpju progresēšanai 25. percentīle bija 7,4 mēneši ZYTIGA grupā un 4,7 mēneši placebo grupā.

Ar skeletu saistīti notikumi

Ar skeletu saistīti notikumi ar ZYTIGA ārstēto pacientu grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija novēroti mazākam pacientu īpatsvaram pēc 6 mēnešiem (18%, salīdzinot ar 28%), pēc 12 mēnešiem (30%, salīdzinot ar 40%) un pēc 18 mēnešiem (35%, salīdzinot ar 40%). Laika līdz pirmajam ar skeletu saistītajam notikumam 25. percentīle ZYTIGA grupā bija divreiz lielāka nekā kontroles grupā, proti, 9,9 mēneši, salīdzinot ar 4,9 mēnešiem. Ar skeletu saistīts notikums tika definēts kā patoloģisks lūzums, muguras smadzeņu kompresija, kaulu paliatīvā apstarošana vai kaulu operācija.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ZYTIGA visās pediatrikās populācijās apakšgrupās progresējoša prostatas vēža gadījumā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Abiraterona un abiraterona acetāta farmakokinētika pēc abiraterona acetāta lietošanas ir pētīta veseliem indivīdiem, pacientiem ar metastātisku, progresējošu prostatas vēzi un indivīdiem bez vēža, bet ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Abiraterona acetāts *in vivo* tiek ātri pārvērsts androgēnu biosintēzes inhibitorā abirateronā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Uzsūkšanās

Pēc abiraterona acetāta perorālas lietošanas tukšā dūša laiks, kādā tiek sasniegta abiraterona maksimālā koncentrācija plazmā, ir aptuveni 2 stundas.

Lietojot abiraterona acetātu ēdienreižu laikā, abiraterona vidējais sistēmiskās iedarbības līmenis salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā pieaug līdz 10 [AUC] un līdz 17 reizēm [C_{max}] — atkarībā no tauku satura maltītē. Ņemot vērā maltīšu satura un sastāva parasto mainību, ZYTIGA lietošana ēdienreižu laikā var ļoti mainīt iedarbības līmeni. Tādēļ ZYTIGA nedrīkst lietot ēdienreižu laikā. Tās jālieto vismaz divas stundas pēc ēdienreizes, un nedrīkst ēst vismaz vienu stundu pēc ZYTIGA lietošanas. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

^{14}C -abiraterona saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām cilvēka plazmā ir 99,8%. Šķietamais izkļedes tilpums ir aptuveni 5630 l, kas liecina, ka abiraterons plaši izkļiedējas perifērajos audos.

Biotransformācija

Pēc ^{14}C -abiraterona acetāta perorālas lietošanas kapsulu veidā abiraterona acetāts hidrolizējas līdz abirateronam, kurš pēc tam tiek metabolizēts, ietverot sulfāciju, hidroksilāciju un oksidāciju, kas galvenokārt notiek aknās. Lielākā daļa cirkulējošās radioaktivitātes (aptuveni 92%) tiek konstatēta abiraterona metabolītu veidā. Divi galvenie no 15 nosakāmajiem metabolītiem, proti, abiraterona sulfāts un N-oksīda abiraterona sulfāts, katrs veido aptuveni 43% no kopējās radioaktivitātes.

Eliminācija

Pamatojoties uz veselu indivīdu datiem, abiraterona vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 15 stundas. Pēc 1 000 mg ^{14}C -abiraterona acetāta perorālas lietošanas aptuveni 88% radioaktīvās devas tiek konstatēti fēcēs, bet aptuveni 5% — urīnā. Nozīmīgākie fēcēs esošie savienojumi ir neizmainīts abiraterona acetāts un abiraterons (attiecīgi aptuveni 55% un 22% no lietotās devas).

Aknu darbības traucējumi

Abiraterona acetāta farmakokinētiku noteica indivīdiem ar jau iepriekš esošiem viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un veseliem kontroles grupas indivīdiem. Pēc vienreizējas perorālas 1 000 mg devas abiraterona sistēmiskā iedarbība indivīdiem, kuriem jau iepriekš bija viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, bija attiecīgi par 11% un 260% augstāka. Abiraterona vidējais eliminācijas pusperiods

indivīdiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ir pagarināts līdz aptuveni 18 stundām, bet indivīdiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem — aptuveni līdz 19 stundām.

Citā klīniskajā pētījumā tika noskaidrota abiraterona farmakokinētika indivīdiem ar jau iepriekš esošiem smagiem (n=8) aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 8 klīniski veselīem kontroles grupas indivīdiem ar normālu aknu darbību. Salīdzinot ar pētījuma dalībniekiem, kuriem bija normāla aknu darbība, indivīdiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem abiraterona AUC palielinājās par aptuveni 600%, bet brīvās zāļu vielas frakcija palielinājās par 80%.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kuriem ieguvumam jābūt pārliecinoši lielākam par iespējamo risku, abiraterona acetāta lietošana jāizvērtē piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Abiraterona acetātu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas hepatotoksicitāte, var būt nepieciešams atlikt ārstēšanu un pielāgot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Abiraterona acetāta farmakokinētika pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā un stabilu hemodialīzes shēmu tika salīdzināta ar farmakokinētiku atbilstošiem kontroles grupas pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem. Pēc vienreizējas perorālas 1000 mg devas abiraterona sistēmiskā iedarbība indivīdiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem veica dialīzi, nebija paaugstināta. Lietojot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā ar smagiem nieru darbības traucējumiem, devas samazināšana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr nav klīniskās pieredzes par pacientiem ar prostatas vēzi un smagiem nieru darbības traucējumiem. Šādiem pacientiem jāievēro piesardzība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Visos toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem bija ievērojami pazemināts cirkulējošā testosterona līmenis. Rezultātā novēroja orgānu masas samazināšanos un morfoloģiskas un/vai histopatoloģiskas izmaiņas reproduktīvajos orgānos un virsnierēs, hipofīzē un piena dziedzeros. Visas izmaiņas bija pilnīgi vai daļēji atgriezeniskas. Izmaiņas reproduktīvajos orgānos un pret androgēniem jutīgajos orgānos ir atbilstošas abiraterona farmakoloģijai. Visas ar ārstēšanu saistītās hormonālās izmaiņas bija atgriezeniskas vai izrādījās izzūdošas pēc 4 nedēļu atveseļošanās perioda.

Fertilitātes pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm abiraterona acetāts samazināja fertilitāti, un šī ietekme bija pilnībā atgriezeniska 4 – 16 nedēļu laikā pēc abiraterona acetāta lietošanas beigām.

Attīstības toksicitātes pētījumā ar žurkām abiraterona acetāts ietekmēja grūsnību un bija par iemeslu sliktākiem augļa masas un izdzīvošanas rādītājiem. Tika novērota ietekme uz ārējiem dzimumorgāniem, taču abiraterona acetāts nebija teratogēns.

Šajos ar žurkām veiktajos fertilitātes un attīstības toksicitātes pētījumos visa ietekme bija saistīta ar abiraterona farmakoloģisko aktivitāti.

Neskaitot visos dzīvnieku toksikoloģijas pētījumos novērotās izmaiņas reproduktīvajos orgānos, neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Abiraterona acetāts neuzrādīja kancerogēnas īpašības 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēnajām (Tg.rasH2) pelēm. 24 mēnešus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām abiraterona acetāts palielināja intersticiālo šūnu audzēju sastopamību sēkliniekos. Šie rezultāti domājams ir saistīti ar abiraterona farmakoloģisko darbību un ir specifiski žurkām. Abiraterona acetāts nebija kancerogēns žurku mātītēm.

Aktīvā viela abiraterons ir saistīta ar vides risku ūdens vidē, it īpaši zivīm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (ar silīcija dioksīdu)
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Hipromeloze 2910 (15 mPa.S)
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Nātrijs laurilsulfāts

Apvalks

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Makrogols 3350
Polivinilspirts
Talks
Titāna dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVdH/PE/PVH/alumīnija blisteriekpakojums ar 14 apvalkotajām tabletēm kartona maciņā. Katrā kartona iepakojumā ir 4 maciņi (56 apvalkotās tabletes).

PVdH/PE/PVH/alumīnija blisteriekpakojums ar 12 apvalkotajām tabletēm kartona maciņā. Katrā kartona iepakojumā ir 5 maciņi (60 apvalkotās tabletes).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Šīs zāles var radīt vides risku ūdens vidē (skatīt 5.3. apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/714/002 - 56 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi-maciņi pa 14)

EU/1/11/714/003 - 60 apvalkotās tabletes (5 iepakojumi-maciņi pa 12)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 5. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 26. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE, 250 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYTIGA 250 mg tabletes
abirateroni acetāts

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 250 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet ZYTIGA vismaz divas stundas pēc ēšanas un neko neēdiet vismaz vienu stundu pēc ZYTIGA lietošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Grūtnieces un sievietes, kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar ZYTIGA bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīcināt saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/714/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZYTIGA 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE, 250 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYTIGA 250 mg tabletes
abirateroni acetāts

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 250 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet ZYTIGA vismaz divas stundas pēc ēšanas un neko neēdiet vismaz vienu stundu pēc ZYTIGA lietošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Grūtnieces un sievietes, kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, nedrīkst rīkoties ar ZYTIGA bez cimdiem.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīcināt saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/714/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE, 500 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYTIGA 500 mg apvalkotās tabletes
abirateroni acetāts

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietojiet ZYTIGA vismaz divas stundas pēc ēšanas un neko neēdiet vismaz vienu stundu pēc ZYTIGA lietošanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīcināt saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/714/002 (56 apvalkotās tabletes)
EU/1/11/714/003 (60 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZYTIGA 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ, 500 mg (30 dienas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYTIGA 500 mg apvalkotās tabletes
abirateroni acetāts

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

12 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lūdzu, ierakstiet nedēļas dienas

Sākuma datums:

Diena

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

ZYTIGA jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas, un vismaz stundu pēc ZYTIGA lietošanas nedrīkst neko ēst.

Tabletes jānorij veselas kopā ar ūdeni.

Tabletes nedrīkst dalīt.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīcināt saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/714/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZYTIGA 500 mg

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ, 500 mg (28 dienas)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYTIGA 500 mg apvalkotās tabletes
abirateroni acetāts

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg abiraterona acetāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

ZYTIGA jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas, un vismaz stundu pēc ZYTIGA lietošanas nedrīkst neko ēst.

Tabletes jānorij veselas kopā ar ūdeni.

Tabletes nedrīkst dalīt.

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles iznīcināt saskaņā ar vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/714/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZYTIGA 500 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS, 500 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZYTIGA 500 mg apvalkotās tabletes
abirateroni acetāts

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ZYTIGA 250 mg tabletes

abirateroni acetāts

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ZYTIGA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ZYTIGA lietošanas
3. Kā lietot ZYTIGA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZYTIGA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ZYTIGA un kādam nolūkam to lieto

ZYTIGA satur zāles, ko sauc par abiraterona acetātu. To lieto tāda prostatas vēža ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kas ir izplatījies uz citām organisma daļām. ZYTIGA aptur testosterona veidošanos organismā; tas var palēnināt prostatas vēža augšanu.

Ja ZYTIGA tiek parakstīts slimības agrīnā stadijā, kad slimība vēl aizvien reaģē uz hormonu terapiju, to lieto kopā ar zālēm, kas pazemina testosterona līmeni (androgēnu deprivācijas terapiju).

Ja lietosiet šīs zāles, ārsts Jums parakstīs arī citas zāles, ko sauc par prednizonu vai prednizolonu. Tas vajadzīgs tādēļ, lai samazinātu iespējamību, ka Jums varētu paaugstināties asinsspiediens, rasties pārāk liels šķidruma daudzums organismā (šķidruma aizture) vai pazemināts ķīmiskā elementa kālija līmenis asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms ZYTIGA lietošanas

Nelietojiet ZYTIGA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret abiraterona acetātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, īpaši tad, ja esat grūtniece. ZYTIGA paredzēts lietošanai tikai vīriešiem;
- ja Jums ir smags aknu bojājums;
- kombinācijā ar Ra-223 (kuru lieto prostatas vēža ārstēšanai).

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir augsts asinsspiediens vai sirds mazspēja, vai zems kālija līmenis asinīs (zems kālija līmenis asinīs var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku);
- ja Jums ir bijuši citi ar sirdi vai asinsvadiem saistīti traucējumi;

- ja Jums ir neregulāra vai paātrināta sirds darbība;
- ja Jums ir elpas trūkums;
- ja Jums ir strauji palielinājusies ķermeņa masa;
- ja Jums ir pēdu, potīšu vai kāju pietūkums;
- ja iepriekš prostatas vēža ārstēšanai esat lietojis zāles, ko sauc par ketokonazolu;
- par nepieciešamību lietot šīs zāles kopā ar prednizonu vai prednizolonu;
- par iespējamo ietekmi uz Jūsu kauliem;
- ja Jums ir augsts cukura līmenis asinīs.

Pastāstiet ārstam, ja Jums bijis teikts, ka Jums ir jebkāda sirds vai asinsvadu slimība, tajā skaitā sirds ritma traucējumi (aritmija), vai ja lietojat zāles šādu slimību ārstēšanai.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir ādas vai acu dzelte, tumšākas krāsas urīns vai izteikti slikta dūša vai vemšana, jo tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes vai simptomi. Retos gadījumos var rasties aknu mazspēja (to sauc arī par akūtu aknu mazspēju), kā rezultātā var iestāties nāve.

Var samazināties sarkano asins šūnu skaits, dzimumtieksme (libido), var rasties muskuļu vājums un/vai muskuļu sāpes.

ZYTIGA nedrīkst lietot kombinācijā ar Ra-223, jo ir iespējams kaulu lūzumu vai nāves riska pieaugums.

Ja plānojat lietot Ra-223 pēc ārstēšanas ar ZYTIGA un prednizonu/prednizolonu, Jums ir jānogaida 5 dienas pirms sākt ārstēšanu ar Ra-223.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Asins rādītāju kontrole

ZYTIGA var ietekmēt Jūsu aknas, un Jums var nebūt nekādu simptomu. Šo zāļu lietošanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, lai noskaidrotu, vai ir radusies kāda ietekme uz Jūsu aknām.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem. Ja ZYTIGA nejauši norij bērns vai pusaudzis, nekavējoties dodieties uz slimnīcu un paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai parādītu to neatliekamās palīdzības ārstam.

Citas zāles un ZYTIGA

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir svarīgi, jo ZYTIGA var pastiprināt vairāku zāļu, tajā skaitā sirds līdzekļu, nomierinošo zāļu, augu (piemēram, divšķautņu asinszāles) preparātu un citu preparātu iedarbību. Jūsu ārsts var vēlēties izmainīt šo zāļu devu. Tāpat dažas zāles var pastiprināt vai pavājināt ZYTIGA iedarbību. Tas var izraisīt blakusparādības vai pavājināt ZYTIGA iedarbību.

Androgēnu deprivācijas terapija var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku. Pastāstiet ārstam, ja saņemat zāles:

- kuras lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, hinidīnu, prokaīnamīdu, amiodaronu vai sotalolu);
- par kurām ir zināms, ka tās paaugstina sirds ritma traucējumu risku [piemēram, metadonu (lieto sāpju mazināšanai un detoksikācijas shēmās, ja ir atkarība no narkotikām), moksifloksacīnu (antibiotisks līdzeklis), antipsihotiskos līdzekļus (lieto nopietnu psihisku slimību gadījumā)].

Informējiet ārstu, ja Jūs lietojat jebkuras no iepriekš minētajām zālēm.

ZYTIGA kopā ar uzturu

- Šīs zāles nedrīkst lietot ēdienreižu laikā (skatīt 3. punktā "Šo zāļu lietošana").
- ZYTIGA lietošana ēdienreižu laikā var izraisīt blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

ZYTIGA nav paredzēts lietošanai sievietēm.

- Ja šīs zāles lieto grūtniece, tās var kaitēt vēl nedzimušam bērnam.
- Grūtniecēm un sievietēm, kurām varētu būt grūtniecība, jāvairāk izvairās, ja viņām jāpieskaras ZYTIGA vai jārikojas ar to.
- Ja Jums ir seksuālas attiecības ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība, lietojiet prezervatīvu un citu efektīvu kontracepcijas metodi. Ja Jums ir seksuālas attiecības ar grūtnieci, lietojiet prezervatīvu, lai aizsargātu vēl nedzimušo bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka šīs zāles varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus.

ZYTIGA satur laktozi un nātriju

- ZYTIGA satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.
- Šīs zāles vienā četru tablešu dienas devā satur arī aptuveni 27 mg nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

3. Kā lietot ZYTIGA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik lielu daudzumu zāļu lietot

Ieteicamā deva ir 1 000 mg (četras tabletes) vienu reizi dienā.

Šo zāļu lietošana

- Šīs zāles jālieto iekšķīgi caur muti.
- **ZYTIGA nedrīkst lietot kopā ar ēdienu.**
- **Lietojiet ZYTIGA vismaz divas stundas pēc ēšanas un neēdiet neko vismaz vienu stundu pēc ZYTIGA lietošanas** (skatīt 2. punktā " ZYTIGA kopā ar uzturu").
- Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.
- Nesadaliet tabletes.
- ZYTIGA lieto vienlaicīgi ar zālēm prednizonu vai prednizolonu. Lietojiet prednizonu vai prednizolonu tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis.
- ZYTIGA lietošanas laikā katru dienu jālieto prednizons vai prednizolons.
- Ārkārtējas medicīniskas situācijas gadījumā var būt nepieciešams mainīt Jūsu lietoto prednizona vai prednizolona daudzumu. Ja Jums būs jāmaina lietojamais prednizona vai prednizolona daudzums, ārsts Jūs par to informēs. Nepārtrauciet prednizona vai prednizolona lietošanu, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts.

ZYTIGA un prednizona vai prednizolona lietošanas laikā ārsts var parakstīt Jums arī citas zāles.

Ja esat lietojis ZYTIGA vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai tūlīt dodieties uz slimnīcu.

Ja esat aizmirsis lietot ZYTIGA

- Ja esat aizmirsis lietot ZYTIGA vai prednizonu, vai prednizolonu, lietojiet ierasto devu nākamajā dienā.

- Ja esat aizmirsis lietot ZYTIGA vai prednizonu, vai prednizolonu vairāk nekā vienu dienu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ja pārtraucat lietot ZYTIGA

Nepārtrauciet lietot ZYTIGA vai prednizonu, vai prednizolonu, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot ZYTIGA un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kaut kas no tālāk minētā:

- muskuļu vājums, muskuļu raustīšanās vai sirdsklauves. Tās var būt zema kālija līmeņa asinīs pazīmes.

Pārējās blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

šķidruma uzkrāšanās kājās vai pēdās, zems kālija līmenis asinīs, paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji, augsts asinsspiediens, urīnceļu infekcija, caureja.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

augsts tauku līmenis asinīs, sāpes krūtīs, neritmiska sirdsdarbība (priekškambaru mirdzāritmija), sirds mazspēja, pātrināta sirdsdarbība, smagas infekcijas, ko sauc par sepsi, kaulu lūzumi, gremošanas traucējumi, asinis urīnā, izsitumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

virsnieru darbības traucējumi (saistīti ar sāļu un ūdens līdzsvara traucējumiem), sirds ritma traucējumi (aritmijas), muskuļu vājums un/vai muskuļu sāpes.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

plaušu kairinājums (ko sauc arī par alerģisku alveolītu);

aknu mazspēja (ko sauc arī par akūtu aknu mazspēju).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

sirdslēkme, izmaiņas EKG (elektrokardiogrammā) (QT intervāla pagarināšanās).

Vīriešiem, kuriem ārstē prostatas vēzi, var rasties kaulu masas zudums. ZYTIGA kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu var pastiprināt kaulu masas zudumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ZYTIGA

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc „Der. līdz”/ „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ZYTIGA satur

- Aktīvā viela ir abiraterona acetāts. Katra tablete satur 250 mg abiraterona acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, povidons (K29/K32), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds un nātrija laurilsulfāts (skatīt 2. punktā „ZYTIGA satur laktozi un nātriju”).

ZYTIGA ārējais izskats un iepakojums

- ZYTIGA tabletes ir baltas līdz pelēkbaltas, ovālas formas (garums 15,9 mm x platums 9,5 mm), ar uzrakstu “AA250” vienā pusē.
- Tabletes ir iepakotas plastmasas pudelē ar bērniem neatveramu aizdari. Katrā pudelē ir 120 tabletes. Katrā kastītē ir viena pudele.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ZYTIGA 500 mg apvalkotās tabletes abirateroni acetāts

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ZYTIGA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ZYTIGA lietošanas
3. Kā lietot ZYTIGA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZYTIGA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ZYTIGA un kādam nolūkam to lieto

ZYTIGA satur zāles, ko sauc par abiraterona acetātu. To lieto tāda prostatas vēža ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem, kas ir izplatījies uz citām organisma daļām. ZYTIGA aptur testosterona veidošanos organismā; tas var palēnināt prostatas vēža augšanu.

Ja ZYTIGA tiek parakstīts slimības agrīnā stadijā, kad slimība vēl aizvien reaģē uz hormonu terapiju, to lieto kopā ar zālēm, kas pazemina testosterona līmeni (androgēnu deprivācijas terapiju).

Ja lietosiet šīs zāles, ārsts Jums parakstīs arī citas zāles, ko sauc par prednizonu vai prednizolonu. Tas vajadzīgs tādēļ, lai samazinātu iespējamību, ka Jums varētu paaugstināties asinsspiediens, rasties pārāk liels šķidruma daudzums organismā (šķidruma aizture) vai pazemināts ķīmiskā elementa kālija līmenis asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms ZYTIGA lietošanas

Nelietojiet ZYTIGA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret abiraterona acetātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja esat sieviete, īpaši tad, ja esat grūtniece. ZYTIGA paredzēts lietošanai tikai vīriešiem;
- ja Jums ir smags aknu bojājums;
- kombinācijā ar Ra-223 (kuru lieto prostatas vēža ārstēšanai).

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir augsts asinsspiediens vai sirds mazspēja, vai zems kālija līmenis asinīs (zems kālija līmenis asinīs var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku);
- ja Jums ir bijuši citi ar sirdi vai asinsvadiem saistīti traucējumi;

- ja Jums ir neregulāra vai paātrināta sirds darbība;
- ja Jums ir elpas trūkums;
- ja Jums ir strauji palielinājusies ķermeņa masa;
- ja Jums ir pēdu, potīšu vai kāju pietūkums;
- ja iepriekš prostatas vēža ārstēšanai esat lietojis zāles, ko sauc par ketokonazolu;
- par nepieciešamību lietot šīs zāles kopā ar prednizonu vai prednizolonu;
- par iespējamo ietekmi uz Jūsu kauliem;
- ja Jums ir augsts cukura līmenis asinīs.

Pastāstiet ārstam, ja Jums bijis teikts, ka Jums ir jebkāda sirds vai asinsvadu slimība, tajā skaitā sirds ritma traucējumi (aritmija), vai ja lietojat zāles šādu slimību ārstēšanai.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir ādas vai acu dzelte, tumšākas krāsas urīns vai izteikti slikta dūša vai vemšana, jo tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes vai simptomi. Retos gadījumos var rasties aknu mazspēja (to sauc arī par akūtu aknu mazspēju), kā rezultātā var iestāties nāve.

Var samazināties sarkano asins šūnu skaits, dzimumtieksme (libido), var rasties muskuļu vājums un/vai muskuļu sāpes.

ZYTIGA nedrīkst lietot kombinācijā ar Ra-223, jo ir iespējams kaulu lūzumu vai nāves riska pieaugums.

Ja plānojat lietot Ra-223 pēc ārstēšanas ar ZYTIGA un prednizonu/prednizolonu, Jums ir jānogaida 5 dienas pirms sākt ārstēšanu ar Ra-223.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Asins rādītāju kontrole

ZYTIGA var ietekmēt Jūsu aknas, un Jums var nebūt nekādu simptomu. Šo zāļu lietošanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinis, lai noskaidrotu, vai ir radusies kāda ietekme uz Jūsu aknām.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem. Ja ZYTIGA nejauši norij bērns vai pusaudzis, nekavējoties dodieties uz slimnīcu un paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai parādītu to neatliekamās palīdzības ārstam.

Citas zāles un ZYTIGA

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir svarīgi, jo ZYTIGA var pastiprināt vairāku zāļu, tajā skaitā sirds līdzekļu, nomierinošo zāļu, augu (piemēram, divšķautņu asinszāles) preparātu un citu preparātu iedarbību. Jūsu ārsts var vēlēties izmainīt šo zāļu devu. Tāpat dažas zāles var pastiprināt vai pavājināt ZYTIGA iedarbību. Tas var izraisīt blakusparādības vai pavājināt ZYTIGA iedarbību.

Androgēnu deprivācijas terapija var paaugstināt sirds ritma traucējumu risku. Pastāstiet ārstam, ja saņemat zāles:

- kuras lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, hinidīnu, prokaīnamīdu, amiodaronu vai sotalolu);
- par kurām ir zināms, ka tās paaugstina sirds ritma traucējumu risku [piemēram, metadonu (lieto sāpju mazināšanai un detoksikācijas shēmās, ja ir atkarība no narkotikām), moksifloksacīnu (antibiotisks līdzeklis), antipsihotiskos līdzekļus (lieto nopietnu psihisku slimību gadījumā)].

Informējiet ārstu, ja Jūs lietojat jebkuras no iepriekš minētajām zālēm.

ZYTIGA kopā ar uzturu

- Šīs zāles nedrīkst lietot ēdienreižu laikā (skatīt 3. punktā "Šo zāļu lietošana").
- ZYTIGA lietošana ēdienreižu laikā var izraisīt blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

ZYTIGA nav paredzēts lietošanai sievietēm.

- **Ja šīs zāles lieto grūtniece, tās var kaitēt vēl nedzimušam bērnam.**
- **Ja Jums ir seksuālas attiecības ar sievieti, kurai var iestāties grūtniecība, lietojiet prezervatīvu un citu efektīvu kontracepcijas metodi.**
- **Ja Jums ir seksuālas attiecības ar grūtnieci, lietojiet prezervatīvu, lai aizsargātu vēl nedzimušo bērnu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka šīs zāles varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus.

ZYTIGA satur laktozi un nātriju

- ZYTIGA satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.
- Šīs zāles vienā divu tablešu dienas devā satur arī aptuveni 27 mg nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

3. Kā lietot ZYTIGA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik lielu daudzumu zāļu lietot

Ieteicamā deva ir 1 000 mg (divas tabletes) vienu reizi dienā.

Šo zāļu lietošana

- Šīs zāles jālieto iekšķīgi caur muti.
- **ZYTIGA nedrīkst lietot kopā ar ēdienu.**
- **Lieto jiet ZYTIGA vismaz divas stundas pēc ēšanas un neēdiet neko vismaz vienu stundu pēc ZYTIGA lietošanas** (skatīt 2. punktā " ZYTIGA kopā ar uzturu").
- Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.
- Nesadaliet tabletes.
- ZYTIGA lieto vienlaicīgi ar zālēm prednizonu vai prednizolonu. Lietojiet prednizonu vai prednizolonu tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis.
- ZYTIGA lietošanas laikā katru dienu jālieto prednizons vai prednizolons.
- Ārkārtējas medicīniskas situācijas gadījumā var būt nepieciešams mainīt Jūsu lietoto prednizona vai prednizolona daudzumu. Ja Jums būs jāmaina lietojamais prednizona vai prednizolona daudzums, ārsts Jūs par to informēs. Nepārtrauciet prednizona vai prednizolona lietošanu, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts.

ZYTIGA un prednizona vai prednizolona lietošanas laikā ārsts var parakstīt Jums arī citas zāles.

Ja esat lietojis ZYTIGA vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai tūlīt dodieties uz slimnīcu.

Ja esat aizmirsis lietot ZYTIGA

- Ja esat aizmirsis lietot ZYTIGA vai prednizonu, vai prednizolonu, lietojiet ierasto devu nākamajā dienā.
- Ja esat aizmirsis lietot ZYTIGA vai prednizonu, vai prednizolonu vairāk nekā vienu dienu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ja pārtraucat lietot ZYTIGA

Nepārtrauciet lietot ZYTIGA vai prednizonu, vai prednizolonu, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot ZYTIGA un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kaut kas no tālāk minētā:

- muskuļu vājums, muskuļu raustīšanās vai sirdsklauves. Tās var būt zema kālija līmeņa asinīs pazīmes.

Pārējās blakusparādības var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

šķidrums uzkrāšanās kājās vai pēdās, zems kālija līmenis asinīs, paaugstināti aknu funkcionālie rādītāji, augsts asinsspiediens, urīnceļu infekcija, caureja.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

augsts tauku līmenis asinīs, sāpes krūtīs, neritmiska sirdsdarbība (priekškambaru mirdzaritmija), sirds mazspēja, paātrināta sirdsdarbība, smagas infekcijas, ko sauc par sepsi, kaulu lūzumi, gremošanas traucējumi, asinis urīnā, izsitumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

virsnieru darbības traucējumi (saistīti ar sāļu un ūdens līdzsvara traucējumiem), sirds ritma traucējumi (aritmijas), muskuļu vājums un/vai muskuļu sāpes.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

plaušu kairinājums (ko sauc arī par alergisku alveolītu);

aknu mazspēja (ko sauc arī par akūtu aknu mazspēju).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

sirdslēkme, izmaiņas EKG (elektrokardiogrammā) (QT intervāla pagarināšanās).

Vīriešiem, kuriem ārstē prostatas vēzi, var rasties kaulu masas zudums. ZYTIGA kombinācijā ar prednizonu vai prednizolonu var pastiprināt kaulu masas zudumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ZYTIGA

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, kartona maciņa un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ZYTIGA satur

- Aktīvā viela ir abiraterona acetāts. Katra apvalkotā tablete satur 500 mg abiraterona acetāta.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze (ar silīcija dioksīdu), kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze 2910 (15mPa.S), laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds un nātrija laurilsulfāts (skatīt 2. punktā „ZYTIGA satur laktozi un nātriju”). Apvalkojuma sastāvā ir melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols 3350, polivinilspirts, talks un titāna dioksīds.

ZYTIGA ārējais izskats un iepakojums

- ZYTIGA tabletes ir violetas, ovālas formas apvalkotās tabletes (garums 20 mm, platums 10 mm), ar uzrakstu “AA” vienā pusē un “500” otrā pusē.
Katrā 28 dienām paredzētajā kartona kastītē ir 56 apvalkotās tabletes 4 kartona maciņos (pa 14 apvalkotajām tabletēm katrā).
Katrā 30 dienām paredzētajā kartona kastītē ir 60 apvalkotās tabletes 5 kartona maciņos (pa 12 apvalkotajām tabletēm katrā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.
Oreškovićeva 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 B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS BREDA
Tel: +76 711 1111

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par abiraterona PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz kumulatīvi pārskatītiem datiem par rabdomiolīzes/miopātijas gadījumu latentumu, gandrīz puse šādu gadījumu ir bijuši 1–6 mēnešus pēc abiraterona acetāta (AA) terapijas uzsākšanas. Ņemot vērā šo novēroto tendenci, jāatjaunina zāļu informācija (ZA 4.4. apakšpunkts), lai atspoguļotu, ka rabdomiolīze/miopātija var rasties 1–6 mēnešus pēc ārstēšanas ar AA uzsākšanas.

Turklāt jāgroza ZA 4.3. un 4.4. apakšpunkti, lai atspoguļotu kontrindikāciju Xofigo (rādija-235) lietošanai kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu un palielinātu kaulu lūzumu un mirstības risku pacientiem, kuri ārstēti ar rādija-223 un abiraterona kombināciju.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par abirateronu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu abirateronu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.