

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 250 mg abirateronacetat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver tablett inneholder 189 mg laktose og 6,8 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til offwhite, ovale tabletter (15,9 mm lengde x 9,5 mm bredde), preget med AA250 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ZYTIGA er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) (se pkt. 5.1).
- behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert (se pkt. 5.1).
- behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal foreskrives av spesialisert helsepersonell.

Dosering

Den anbefalte dosen er 1000 mg (fire 250 mg tabletter) som en daglig enkeltdose som ikke skal tas sammen med mat (se "Administrasjonsmåte" nedenfor). Inntak av tablettene sammen med mat øker systemisk abirateroneksponering (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosering av prednison eller prednisolon

Ved mHSPC brukes ZYTIGA sammen med prednison eller prednisolon 5 mg daglig.

Ved mCRPC brukes ZYTIGA sammen med prednison eller prednisolon 10 mg daglig.

Medisinsk kastrasjon med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Anbefalt overvåkning

Serumtransaminaser bør måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned. Blodtrykk, serumkalium og væskeretensjon bør sjekkes

hver måned (se pkt. 4.4). Pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt bør imidlertid sjekkes annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med underliggende hypokalemi eller som utvikler hypokalemi under behandling med ZYTIGA, bør det vurderes å opprettholde pasientens kaliumnivå $\geq 4,0$ mM. Hos pasienter som utvikler grad ≥ 3 toksisitet, inkludert hypertensjon, hypokalemi, ødem og annen ikke-mineralkortikoidtoksisitet, bør behandlingen stoppes og relevante medisinske tiltak iverksettes. Behandling med ZYTIGA bør ikke startes igjen før toksisitetssymptomene har gått tilbake til grad 1 eller baseline.

Dersom en daglig dose av ZYTIGA, prednison eller prednisolon blir glemt, skal behandlingen fortsettes neste dag med den vanlige døgndosen.

Levertoksisitet

Hos pasienter som utvikler levertoksisitet under behandling (alaninaminotransferase [ALAT]-økning eller aspartataminotransferase [ASAT]-økning over 5 ganger øvre normalgrense [ULN]), bør behandlingen stoppes omgående (se pkt. 4.4). Når leverfunksjonsprøvene er tilbake til pasientens baseline kan behandling startes igjen med en redusert dose på 500 mg (to tabletter) én gang daglig. Hos pasienter som behandles igjen bør serumtransaminaser måles minst annenhver uke i tre måneder og deretter hver måned. Hvis levertoksisitet igjen oppstår ved den reduserte dosen på 500 mg daglig, skal behandlingen seponeres.

Hos pasienter som utvikler alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) under behandling skal behandlingen seponeres, og pasienten skal ikke behandles igjen.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh klasse A.

Det er vist at moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) medfører en ca. firedoblet økning av den systemiske eksponeringen av abirateron etter orale enkeltdoser med 1000 mg abirateronacetat (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen data på den kliniske sikkerheten og effekten av gjentatt dosering med abirateronacetat ved administrasjon til pasienter med moderat eller sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Dosejustering kan ikke forutsies. Bruk av ZYTIGA bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). ZYTIGA skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med prostatakreft og sterkt nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke ZYTIGA i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

ZYTIGA er til oral bruk.

Tablettene bør tas minst to timer etter matinntak, og ingen mat bør inntas før minst én time etter inntak av tablettene. Tablettene skal svelges hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kvinner som er eller kan være gravide (se pkt. 4.6).
- Sterkt nedsatt leverfunksjon [Child-Pugh klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].
- ZYTIGA sammen med prednison eller prednisolon er kontraindisert i kombinasjon med Ra-223.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertensjon, hypokalemi, væskeretensjon og hjertesvikt som følge av mineralkortikoidoverskudd
ZYTIGA kan forårsake hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon (se pkt. 4.8) som følge av økte mineralkortikoidnivåer grunnet CYP17-hemming (se pkt. 5.1). Samtidig bruk av et kortikosteroid hemmer adrenokortikotrop hormon (ACTH) og medfører redusert forekomst og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene. Forsiktighet er påkrevd ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres ved økt blodtrykk, hypokalemi (f.eks. de som bruker hjerteglykosider) eller væskeretensjon (f.eks. hjertesvikt, alvorlig eller ustabil angina pectoris, nylig hjerteinfarkt eller ventrikkelarytmi og de med sterkt nedsatt nyrefunksjon).

ZYTIGA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulær sykdom i anamnesen. Fase 3-studiene med ZYTIGA ekskluderte pasienter med ukontrollert hypertensjon, klinisk signifikant hjertesykdom bekreftet som hjerteinfarkt, arterielle trombosekomplikasjoner de siste 6 månedene, alvorlig eller ustabil angina, New York Heart Association (NYHA) klasse III eller IV hjertesvikt (studie 301) eller klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) eller ejsjonsfraksjonsmålinger < 50 %. I studie 3011 og 302 ble pasienter med atrieflimmer eller annen behandlingsskrevende hjertearytmi ekskludert. Sikkerhet hos pasienter med venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF) < 50 % eller hjertesvikt i NYHA-klasse III eller IV (studie 301) eller NYHA-klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) ble ikke fastslått (se pkt. 4.8 og 5.1).

Før behandling av pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt (f.eks. anamnese med hjertesvikt, ukontrollert hypertensjon eller hjertekomplikasjoner som ischemisk hjertesykdom), bør det vurderes å foreta en hjertefunksjonsundersøkelse (f.eks. ekkokardiogram). Før behandling med ZYTIGA bør hjertesvikt behandles og hjertefunksjon optimaliseres. Hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon bør korrigeres og kontrolleres. Under behandling bør blodtrykk, serumkalium, væskeretensjon (vektøkning, perifert ødem) og andre tegn og symptomer på stuvningssvikt sjekkes annenhver uke i 3 måneder og deretter hver måned og avvik korrigeres. QT-forlengelse er observert hos pasienter som har fått hypokalemi i forbindelse med behandling med ZYTIGA. Foreta hjertefunksjonsundersøkelse hvis klinisk indisert, iverksett relevant behandling og vurder seponering av denne behandlingen ved klinisk signifikant reduksjon i hjertefunksjon (se pkt. 4.2).

Levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon

Markert økning i leverenzymmer som medførte behandlingsseponering eller dosejustering forekom i kontrollerte kliniske studier (se pkt. 4.8). Serumtransaminasenivåer bør måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned. Ved utvikling av kliniske symptomer eller tegn på levertoksisitet bør serumtransaminaser, måles omgående. Ved ALAT- eller ASAT-økning over 5 ganger ULN bør behandling stoppes omgående og leverfunksjonen overvåkes nøye. Først når leverfunksjonsprøvene er tilbake til pasientens baseline kan behandling startes igjen med et redusert dosenivå (se pkt. 4.2).

Hos pasienter som utvikler alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) under behandling skal behandlingen seponeres, og pasienten skal ikke behandles igjen.

Pasienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt ble ekskludert fra kliniske studier, så det foreligger ingen data til støtte for bruk av ZYTIGA hos denne populasjonen.

Det foreligger ingen data vedrørende klinisk sikkerhet og effekt av gjentatte doser av abirateronacetat gitt til pasienter med moderat eller sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Bruk av ZYTIGA bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). ZYTIGA skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Det har vært rapporter etter markedsføring om sjeldne tilfeller av akutt leversvikt og fulminant hepatitt, noen med fatalt utfall (se pkt. 4.8).

Kortikosteroidseponering og håndtering av stressituasjoner

Forsiktighet anbefales og mulig binyrebarkinsuffisiens bør overvåkes hos pasienter som seponerer prednison eller prednisolon. Hvis behandling med ZYTIGA fortsettes etter kortikosteroidseponering, bør pasienten overvåkes for symptomer på mineralokortikoidoverskudd (se ovenfor).

Hos pasienter på prednison eller prednisolon som utsettes for uvanlig stress kan en økt dose av kortikosteroider være indisert før, under og etter stressituasjoner.

Bentetthet

Redusert bentetthet kan forekomme hos menn med metastaserende, avansert prostatakreft. Bruk av ZYTIGA i kombinasjon med et glukokortikoid kan øke denne effekten.

Tidligere bruk av ketokonazol

Lavere responsrate kan forventes hos pasienter som tidligere har fått behandling med ketokonazol mot prostatakreft.

Hyperglykemi

Bruk av glukokortikoider kan øke hyperglykemi, og blodsukkeret bør derfor måles hyppig hos pasienter med diabetes.

Bruk sammen med kjemoterapi

Sikkerhet og effekt ved samtidig bruk av ZYTIGA og cytotoxisk kjemoterapi er ikke fastslått (se pkt. 5.1).

Intoleranse overfor hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder mer enn 1 mmol (eller 27,2 mg) natrium per dose på fire tabletter. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en natriumfattig diett.

Potensiell risiko

Anemi og seksuell dysfunksjon kan forekomme hos menn med metastaserende prostatakreft, inkludert de som gjennomgår behandling med ZYTIGA.

Skjelettmuskeeffekter

Tilfeller av myopati og rabdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med ZYTIGA. De fleste tilfeller oppstod i løpet av de første 6 behandlingsmånedene og opphørte etter seponering av ZYTIGA. Forsiktighet anbefales hos pasienter som samtidig behandles med legemidler med kjent sammenheng med myopati/rabdomyolyse.

Interaksjoner med andre legemidler

På grunn av fare for redusert eksponering av abirateron skal sterke induktorer av CYP3A4 unngås under behandlingen, med mindre det ikke finnes noen terapeutiske alternativer (se pkt. 4.5).

Kombinasjon av abirateron og prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron og prednison/prednisolon i kombinasjon med Ra-223 er kontraindisert (se pkt. 4.3). Dette er fordi det i kliniske studier er observert økt risiko for frakturer og en tendens til økt mortalitet hos asymptomatiske eller lett symptomatiske prostatakreftpasienter.

Det anbefales at påfølgende behandling med Ra-223 ikke startes opp før minst 5 dager etter siste administrasjon av ZYTIGA i kombinasjon med prednison/prednisolon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av mat på abirateronacetat

Bruk sammen med mat øker absorpsjonen av abirateronacetat signifikant. Effekt og sikkerhet når det gis sammen med mat er ikke fastslått, og derfor skal dette legemidlet ikke tas sammen med mat (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaksjoner med andre legemidler

Potensial for at andre legemidler påvirker abiraterons eksponering

I en klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie av friske forsøkspersoner, som var forhåndsbehandlet med den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin 600 mg daglig i 6 dager etterfulgt av en enkelt dose med abirateronacetat 1000 mg, var gjennomsnittlig AUC_{∞} av abirateron i plasma redusert med 55 %.

Sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) skal unngås under behandling, med mindre det ikke finnes noen terapeutiske alternativer.

I en separat klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie av friske forsøkspersoner, hadde samtidig administrering av ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4, ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til abirateron.

Potensial for at andre legemidlers eksponering påvirkes

Abirateron er en hemmer av de legemiddelmetaboliserende leverenzymene CYP2D6 og CYP2C8. I en studie av effekt av abirateronacetat (pluss prednison) på en enkeltdose av CYP2D6-substratet dekstrometorfan, økte systemisk dekstrometorfaneksponering (AUC) ca. 2,9 ganger. AUC_{24} for dekstrorfan, dekstrometorfans aktive metabolitt, økte ca. 33 %.

Forsiktighet anbefales ved bruk sammen med legemidler som aktiveres eller metaboliseres av CYP2D6, spesielt legemidler med smal terapeutisk indeks. Dosereduksjon bør vurderes for legemidler med smal terapeutisk indeks som metaboliseres av CYP2D6. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2D6 er metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksykodon og tramadol (de tre sistnevnte legemidlene er avhengige av CYP2D6 for å danne sine aktive analgetiske metabolitter).

I en CYP2C8 legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner økte AUC for pioglitazon med 46 %, og AUC for M-III og M-IV, de aktive metabolittene til pioglitazon, økte med 10 % hver når pioglitazon ble gitt sammen med en enkeltdose på 1000 mg abirateronacetat. Selv om disse resultatene indikerer at det ikke skal forventes noen klinisk signifikant økning i eksponering når ZYTIGA kombineres med legemidler som hovedsakelig elimineres vis CYP2C8, bør pasientene overvåkes for tegn på toksisitet relatert til et CYP2C8-substrat med smal terapeutisk indeks dersom de brukes samtidig.

In vitro er hovedmetabolittene abirateronsulfat og N-oksidabirateronsulfat vist å hemme leveropptakstransportør OATP1B1, noe som kan medføre økt konsentrasjon av legemidler som elimineres via OATP1B1. Det foreligger ingen kliniske data som bekrefter transportørbasert interaksjon.

Bruk sammen med legemidler som forlenger QT-tiden

Da androgensuppressiv behandling kan forlenge QT-tiden, bør det utvises forsiktighet ved bruk av ZYTIGA sammen med legemidler som forlenger QT-tiden eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, som bl.a. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika.

Bruk sammen med spironolakton

Spironolakton bindes til androgenreseptoren og kan øke nivået av prostataspesifikt antigen (PSA).
Bruk sammen med ZYTIGA er ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det foreligger ingen humandata på bruk av ZYTIGA ved graviditet, og dette legemidlet er ikke til bruk hos fertile kvinner.

Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ukjent om abirateron eller metabolitter finnes i sæd. Pasienter som er seksuelt aktive med en gravid kvinne skal bruke kondom. Pasienter som er seksuelt aktive med en fertil kvinne skal bruke kondom sammen med en annen sikker prevensjonsmetode. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Graviditet

ZYTIGA er ikke til bruk hos kvinner og er kontraindisert hos kvinner som er eller kan være gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

ZYTIGA er ikke til bruk hos kvinner.

Fertilitet

Abirateron påvirker fertilitet hos hann- og hunnrotter, men disse effektene var helt reversible (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ZYTIGA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en analyse av bivirkninger basert på samlede Zytiga fase-3 studier, var bivirkninger sett hos $\geq 10\%$ av pasientene perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon, urinveisinfeksjon, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase.

Andre viktige bivirkninger er hjertesykdommer, levertoksisitet, frakturer og allergisk alveolitt.

ZYTIGA kan gi hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon som en farmakodynamisk følge av virkningsmekanismen. I fase 3-studier ble forventede mineralkortikoidbivirkninger sett hyppigere hos pasienter behandlet med abirateronacetat enn hos pasienter behandlet med placebo: hypokalemi 18 % mot 8 %, hypertensjon 22 % mot 16 % og væskeretensjon (perifert ødem) 23 % mot 17 %. Hos pasienter behandlet med abirateronacetat ble CTCAE (versjon 4.0) grad 3 og 4 hypokalemi sett hos henholdsvis 6 % og 2 % av pasientene, CTCAE (versjon 4.0) grad 3 og 4 hypertensjon ble sett hos henholdsvis 8 % og 5 % av pasientene og væskeretensjon (perifert ødem) grad 3 og 4 ble sett hos henholdsvis 1 % og 1 % av pasientene. Mineralkortikoidreaksjoner kan vanligvis behandles med godt resultat. Samtidig bruk av et kortikosteroid reduserer forekomsten og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

I studier av pasienter med metastaserende, avansert prostatakreft som brukte en LHRH-analog, eller tidligere var behandlet med orkiektomi, ble ZYTIGA gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison eller prednisolon (enten 5 eller 10 mg daglig avhengig av indikasjon).

Bivirkninger sett i kliniske studier og etter markedsføring er presentert nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier og etter markedsføring

Organklassesytem	Bivirkning og frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	svært vanlige: urinveisinfeksjon vanlige: sepsis
Endokrine sykdommer	mindre vanlige: binyreinsuffisiens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige: hypokalemi vanlige: hypertriglyseridemi
Hjertesykdommer	vanlige: hjertesvikt*, angina pectoris, atrieflimmer, takykardi mindre vanlige: andre former for arytmi ikke kjent: hjerteinfarkt, QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	svært vanlige: hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	sjeldne: allergisk alveolitt ^a
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige: diaré vanlige: dyspepsi
Sykdommer i lever og galleveier	svært vanlige: økt ALAT og/eller økt ASAT ^b sjeldne: fulminant hepatitt, akutt leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	vanlige: utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	mindre vanlige: myopati, rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	vanlige: hematuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	svært vanlige: perifert ødem
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	vanlige: frakturer**

* Hjertesvikt omfatter også stuvningssvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon og redusert ejsjonsfraksjon

** Frakturer omfatter osteoporose og alle frakturer med unntak av patologiske frakturer

^a Spontanrapporter etter markedsføring

^b Økt ALAT og/eller økt ASAT omfatter økt ALAT, økt ASAT og leverfunksjonsforstyrrelser

Følgende bivirkninger av CTCAE (versjon 4.0) grad 3 forekom hos pasienter behandlet med abirateronacetat: hypokalemi 5 %, urinveisinfeksjon 2 %, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase 4 %, hypertensjon 6 %, frakturer 2 %, perifert ødem, hjertesvikt og atrieflimmer, alle 1 %. CTCAE (versjon 4.0) grad 3 hypertriglyseridemi og angina pectoris forekom hos < 1% av pasientene. CTCAE (versjon 4.0) grad 4 urinveisinfeksjon, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase, hypokalemi, hjertesvikt, atrieflimmer og frakturer forekom hos < 1 % av pasientene.

En høyere forekomst av hypertensjon og hypokalemi ble sett hos den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011). Hypertensjon ble sett hos 36,7 % av pasientene i den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 11,8 % og 20,2 % i studie 301 og 302. Hypokalemi ble sett hos 20,4 % av pasientene i den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 19,2 % og 14,9 % i studie 301 og 302.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger var høyere i undergruppene av pasienter med baseline ECOG-funksjonsstatus grad 2 samt hos eldre pasienter (≥ 75 år).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære reaksjoner

De tre fase 3-studiene ekskluderte pasienter med ukontrollert hypertensjon, klinisk signifikant hjertesykdom bekreftet som hjerteinfarkt, arterielle trombosekomplikasjoner de siste 6 månedene, alvorlig eller ustabil angina, NYHA-klasse III eller IV hjertesvikt (studie 301) eller klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) eller ejsjonsfraksjonsmålinger < 50 %. Alle inkluderte pasienter (både pasienter behandlet med aktiv kontroll og placebo) fikk samtidig androgensuppressiv behandling, hovedsakelig ved bruk av LHRH-analoger, som har vært forbundet med diabetes,

hjerteinfarkt, cerebrovaskulære komplikasjoner og plutselig hjertedød. Forekomsten av kardiovaskulære bivirkninger i fase 3-studiene hos pasienter som tok abirateronacetat sammenlignet med pasienter som tok placebo, var som følger: atrieflimmet 2,6 % mot 2,0 %, takykardi 1,9 % mot 1,0 %, angina pectoris 1,7 % mot 0,8 %, hjertesvikt 0,7 % mot 0,2 % og arytmi 0,7 % mot 0,5 %.

Levertoksisitet

Levertoksisitet med økt ALAT, ASAT og totalbilirubin er rapportert hos pasienter behandlet med abirateronacetat. I kliniske fase 3-studier ble levertoksisitet grad 3 og 4 (f.eks. ALAT- eller ASAT-økning > 5 x øvre normalgrense eller bilirubinøkning $> 1,5$ x øvre normalgrense) rapportert hos ca. 6 % av pasientene som fikk abirateronacetat, vanligvis de første 3 månedene etter behandlingsstart. I studie 3011 ble levertoksisitet grad 3 eller 4 sett hos 8,4 % av pasientene behandlet med ZYTIGA. Ti pasienter som fikk ZYTIGA seponerte på grunn av levertoksisitet; to hadde levertoksisitet grad 2, seks hadde levertoksisitet grad 3 og to hadde levertoksisitet grad 4. Ingen pasienter døde av levertoksisitet i studie 3011. I de kliniske fase 3-studiene var pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT ved baseline mer utsatt for å få økninger i leverfunksjonsprøver enn de som startet med normalverdier. Ved ALAT- eller ASAT-økning > 5 x øvre normalgrense eller bilirubinøkning > 3 x øvre normalgrense ble behandling med abirateronacetat utsatt eller seponert. I to tilfeller forekom markerte økninger i leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.4). Disse to pasientene med normal leverfunksjon ved baseline fikk ALAT- eller ASAT-økninger 15 til 40 x øvre normalgrense og bilirubinøkning 2 til 6 x øvre normalgrense. Ved seponering av abirateronacetat ble leverfunksjonsprøvene normalisert hos begge pasienter, og den ene pasienten ble behandlet igjen uten tilbakefall av økningene. I studie 302 ble det observert grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-økninger hos 35 (6,5 %) pasienter behandlet med abirateronacetat. ALAT økninger opphørte hos alle bortsett fra 3 pasienter (2 med nye multiple levermetastaser og 1 med ASAT-økning ca. 3 uker etter siste dose med abirateronacetat). I de kliniske fase 3-studiene ble seponering av behandlingen som følge av ALAT- og ASAT-økning eller leverfunksjonsforstyrrelser rapportert hos 1,1 % av pasientene som ble behandlet med abirateronacetat og 0,6 % av pasientene behandlet med placebo. Det ble ikke rapportert noen dødsfall som følge av levertoksisitet.

I klinisk studier ble faren for levertoksisitet begrenset ved eksklusjon av pasienter med hepatitt eller signifikante leverfunksjonsforstyrrelser ved baseline. I 3011-studien ble pasienter med baseline ALAT og ASAT $> 2,5$ x øvre normalgrense, bilirubin $> 1,5$ x øvre normalgrense eller de med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt eller kronisk leversykdom, ascites eller blødningsforstyrrelser sekundært til leverdysfunksjon ekskludert. I 301-studien ble pasienter med baseline ALAT og ASAT $\geq 2,5$ x øvre normalgrense i fravær av levermetastaser og > 5 x øvre normalgrense ved levermetastaser ekskludert. I 302-studien kunne pasienter med levermetastaser ikke inkluderes, og pasienter med baseline ALAT og ASAT $\geq 2,5$ x øvre normalgrense ble ekskludert. Utvikling av unormale leverfunksjonsprøver hos pasienter som deltok i kliniske studier ble strengt håndtert med krav om at behandlingen skulle avbrytes og ikke startes igjen før leverfunksjonsprøvene var tilbake til pasientens baseline (se pkt. 4.2). Pasienter med ALAT- eller ASAT-økninger > 20 x øvre normalgrense ble ikke behandlet igjen. Sikkerheten ved videre behandling hos slike pasienter er ukjent. Mekanismen ved levertoksisitet er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av ZYTIGA hos mennesker.

Det er intet spesifikt antidot. Ved overdosering bør behandling avbrytes og generelle støttetiltak iverksettes, inkludert overvåking for arytmi, hypokalemi og tegn og symptomer på væskeretensjon. Leverfunksjonen bør også sjekkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, andre hormonantagonister og beslektede substanser, ATC-kode: L02BX03

Virkningsmekanisme

Abirateronacetat (ZYTIGA) omdannes *in vivo* til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntese. Spesifikt hemmer abirateron enzymet 17 alfa-hydroksylase/C17,20-lyase (CYP17) selektivt. Dette enzymet uttrykkes i og er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatakjertelvev. CYP17 katalyserer omdannelse av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstenedion, ved 17 alfa-hydroksylering og spaltning av C17,20-bindingen. CYP17-hemming medfører også økt mineralokortikoidproduksjon i binyrene (se pkt. 4.4).

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgennivået. Androgensuppressiv terapi, som behandling med LHRH-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjonen i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjonen i binyrene eller i tumorer. Behandling med ZYTIGA reduserer serumtestosteron til nivåer under deteksjonsgrensen (for kommersielle tester) når det gis sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamiske effekter

ZYTIGA reduserer serumtestosteron og andre androgener til et nivå under det som oppnås ved bruk av LHRH-analoger alene eller ved orkiektomi. Dette skyldes den selektive hemmingen av CYP17-enzymet som er nødvendig for androgenbiosyntese. PSA fungerer som en biomarkør hos pasienter med prostatakreft. I en klinisk fase 3-studie med pasienter som ikke hadde hatt effekt ved tidligere kjemoterapi med taksaner, hadde 38 % av pasientene behandlet med abirateronacetat og 10 % av pasientene behandlet med placebo minst 50 % fall fra baseline i PSA-nivå.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt ble fastslått i tre randomiserte, placebokontrollerte, multisenter, kliniske fase 3-studier (studie 3011, 302 og 301) med pasienter med mHSPC eller mCRPC. Studie 3011 inkluderte pasienter med nydiagnostisert (innenfor siste 3 måneder før randomisering) mHSPC og høyrisiko prognostiske faktorer. Høyrisikoprognoze ble definert som å ha minst 2 av følgende 3 risikofaktorer: (1) Gleason-score ≥ 8 , (2) 3 eller flere lesjoner på skjelettscan, (3) målbar visceral (unntatt lymfeknutesykdom) metastase. I gruppen som fikk aktiv behandling ble ZYTIGA gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison 5 mg én gang daglig i tillegg til ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), som var standardbehandlingen. Pasientene i kontrollgruppen fikk ADT og placebo for både ZYTIGA og prednison. Studie 302 inkluderte docetaxel-naïve pasienter, mens studie 301 inkluderte pasienter som tidligere hadde fått docetaxel. Pasientene brukte en LHRH-analog eller var tidligere behandlet med orkiektomi. I gruppen som fikk aktiv behandling ble ZYTIGA gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig. Kontrollpasientene fikk placebo og en lav dose prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.

Uavhengige endringer i serumkonsentrasjon av PSA indikerer ikke alltid klinisk effekt. I alle studiene ble det derfor anbefalt at pasientene fortsatte med studiebehandlingen til seponeringskriteriene ble oppfylt som spesifisert nedenfor for hver studie.

I alle studier var bruk av spironolakton ikke tillatt da spironolakton bindes til androgenreseptoren og kan øke PSA-nivået.

Studie 3011 (pasienter med nydiagnostisert høyrisiko mHSPC)

I studie 3011 (n=1199) var medianalderen til de inkluderte pasientene 67 år. Antall pasienter behandlet med ZYTIGA fordelt på folkegruppe var kaukasoide 832 (69,4 %), asiater 246 (20,5 %), svarte eller afroamerikanere 25 (2,1 %), andre 80 (6,7 %), ukjent/ikke rapportert 13 (1,1 %) og amerikanske indianere eller alaskere 3 (0,3 %). ECOG-funksjonsstatus var 0 eller 1 for 97 % av pasientene.

Pasienter med kjente hjernemetastaser, ukontrollert hypertensjon, signifikant hjertesykdom eller NYHA-klasse II-IV hjertesvikt ble ekskludert. Pasienter tidligere behandlet med farmakoterapi, strålebehandling eller kirurgi mot metastaserende prostatakraft ble ekskludert, med unntak av inntil 3 måneder med ADT eller 1 kur med palliativ stråling eller kirurgi til behandling av symptomer som følge av metastaserende sykdom. Koprime effektendepunkter var totaloverlevelse (OS) og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). Median baseline smerte-score, målt med BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) smerteskjema var 2,0 i både behandlings- og placebogruppen. I tillegg til de koprime endepunktmålene, ble effekt også vurdert ved hjelp av tid til skjelettrelatert hendelse (SRE), tid til påfølgende prostatakraftbehandling, tid til oppstart av kjemoterapi, tid til smerteprogresjon og tid til PSA-progresjon. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon, tilbaketrukket samtykke eller forekomst av uakseptabel toksisitet eller dødsfall.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse ble definert som tid fra randomisering til forekomst av radiografisk progresjon eller dødsfall uavhengig av årsak. Radiografisk progresjon omfattet progresjon ved skjelettscan (i henhold til modifisert PCWG2) eller progresjon av bløtvevslesjoner ved CT eller MR (i henhold til RECIST 1.1).

Det ble observert en signifikant forskjell i rPFS mellom behandlingsgruppene (se tabell 2 og figur 1).

Tabell 2: Radiografisk progresjonsfri overlevelse – stratifisert analyse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)

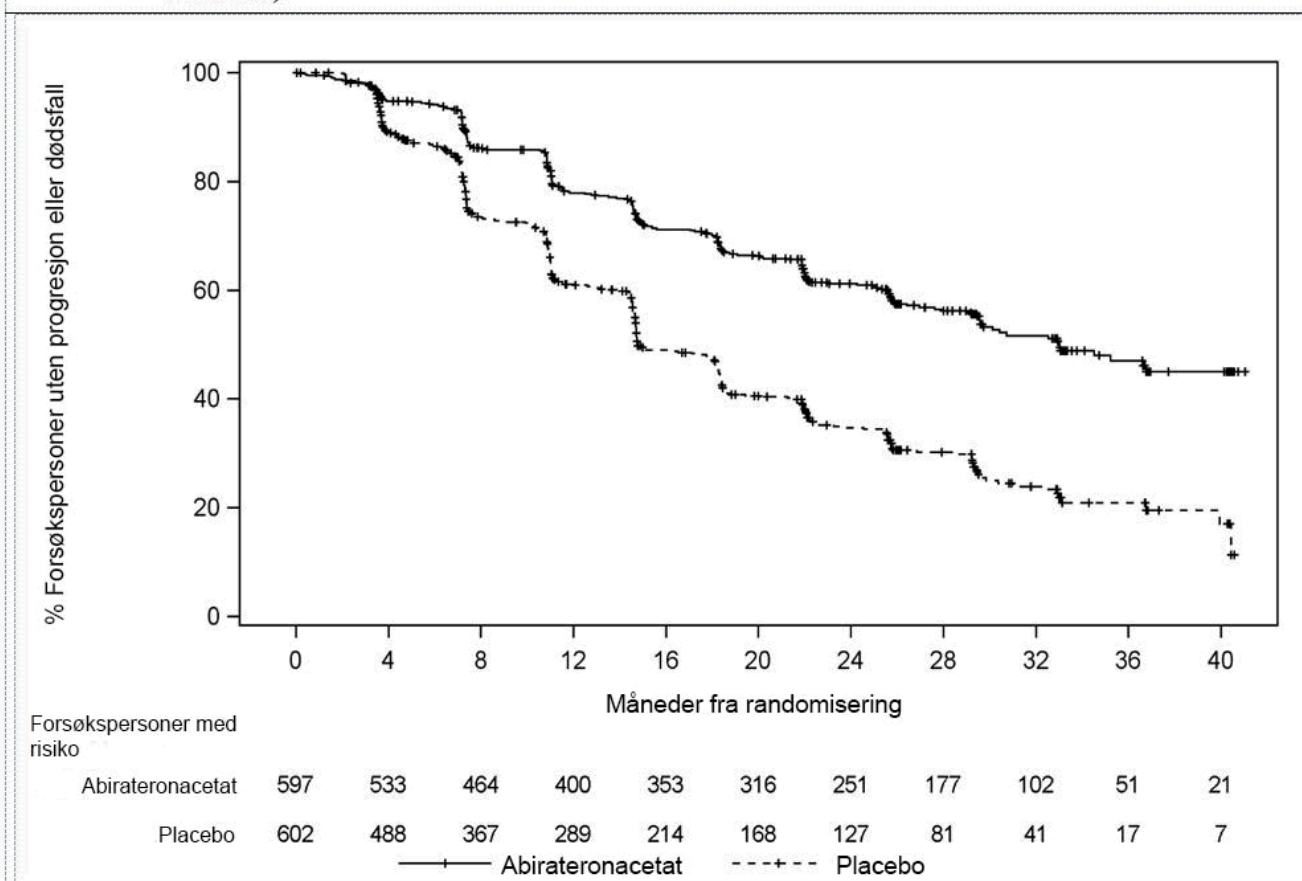
	AA-P	Placebo
Forsøkspersoner randomisert	597	602
Hendelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Utelatt	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid til hendelse (måneder)		
Median (95 % KI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Spredning	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Merk: += utelatt observasjon, NE= kan ikke anslås. Radiografisk progresjon og dødsfall vurderes ved definisjon av rPFS-hendelse. AA-P= forsøkspersoner som fikk abirateronacetat og prednison.

^a p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0/1 eller 2) og visceral lesjon (fravær eller nærvær).

^b Risikoforhold er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av AA-P.

Figur 1: Kaplan Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)



En statistisk signifikant bedring i OS i favør av AA-P pluss ADT ble sett med 38 % reduksjon i risiko for dødsfall sammenlignet med placebo pluss ADT (HR=0,621, 95 % KI: 0,509, 0,756, $p < 0,0001$), som krysser den forhåndsdefinerte grensen for OS ved interimanalyse 1 på 0,010 (se tabell 3 og figur 2).

Tabell 3: Totaloverlevelse, stratifisert analyse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)

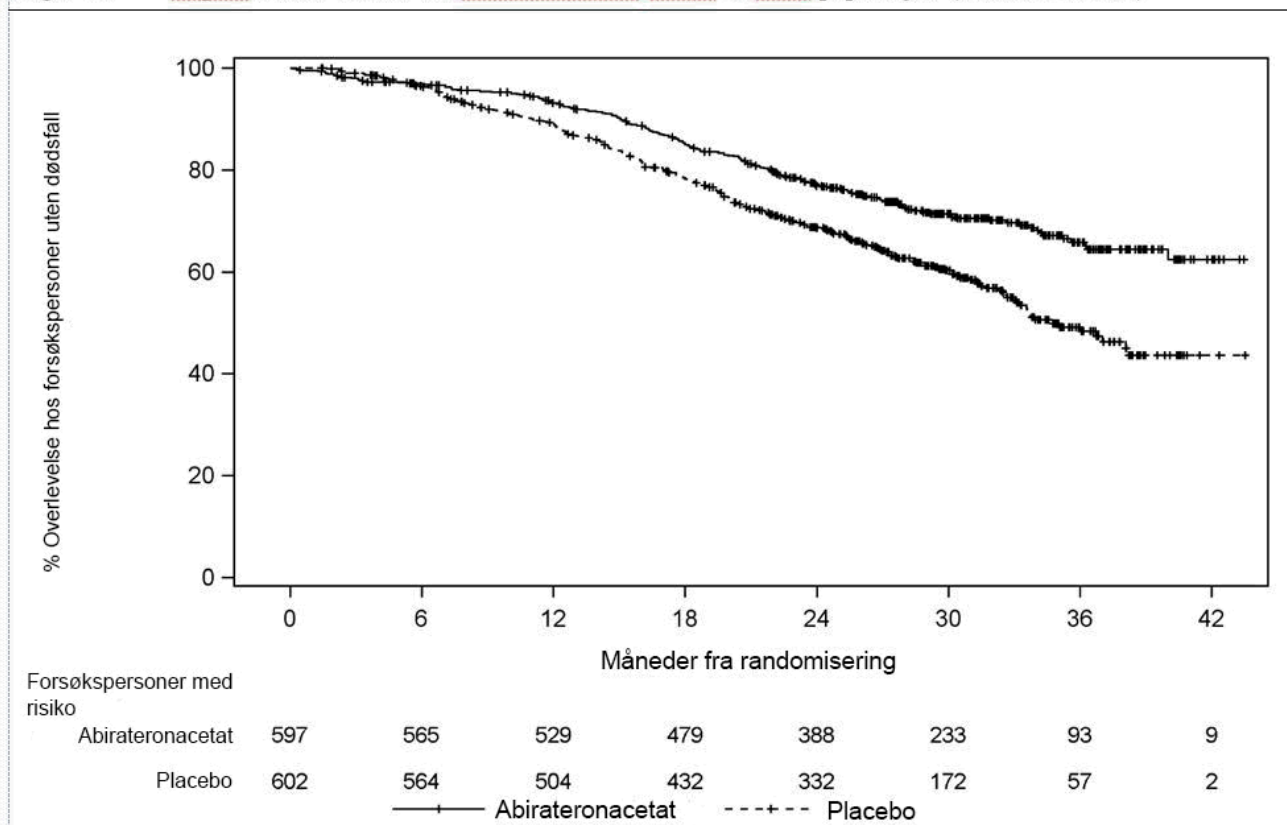
	AA-P	Placebo
Forsøkspersoner randomisert	597	602
Hendelse	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Utelatt	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Totaloverlevelse (måneder)		
Median (95 % KI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Spredning	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Merk: += utelatt observasjon, NE = kan ikke anslås. AA-P= forsøkspersoner som fikk abirateronacetat og prednison

^a p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0/1 eller 2) og visceral lesjon (fravær eller nærvær).

^b Risikoforhold er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av AA-P.

Figur 2: Kaplan Meier-kurver for totaloverlevelse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)



Subgruppeanalyser er gjennomgående i favør av behandling med ZYTIGA. Behandlingseffekten av AA-P på rPFS og OS på tvers av de forhåndsdefinerte undergruppene var gunstig og sammenfallende med samlet studiepopulasjon, unntatt for undergruppen ECOG-score 2, hvor det ikke ble sett noen tendens til effekt, men den lille utvalgsstørrelsen (n=40) begrenser muligheten til å trekke relevante konklusjoner.

I tillegg til de observerte forbedringene i totaloverlevelse og rPFS, ble det påvist effekt av behandling med ZYTIGA mot placebo for alle forhåndsdefinerte sekundære endepunktmål som følger:

Tid til skjelettrelatert hendelse (SRE): Det var 30 % reduksjon i risiko for skjelettrelaterte hendelser (HR = 0,703, 95 % KI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Median tid til SRE er ikke nådd i studiegruppen med ZYTIGA eller placebo.

Tid til PSA-progresjon basert på PCWG2-kriterier: Median tid til PSA-progresjon var 33,2 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 7,4 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,299, 95 % KI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

Tid til påfølgende behandling: Median tid til påfølgende behandling ved tidspunkt for interimanalyse var ikke nådd for pasienter som fikk ZYTIGA og var 21,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,415, 95 % KI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

Tid til oppstart av kjemoterapi: Median tid til oppstart av kjemoterapi var ikke nådd for pasienter som fikk ZYTIGA og var 38,9 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,443, 95 % KI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Tid til smerteprogresjon: Median tid til smerteprogresjon var ikke nådd for pasienter som fikk ZYTIGA og var 16,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,695, 95 % KI: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Mesteparten av de utredende endepunktene var i favør av behandling med abirateronacetat og prednison (AA-P) i forhold til placebo.

Studie 302 (kjemoterapi-naïve pasienter)

Denne studien inkluderte kjemoterapi-naïve pasienter med ingen eller lette symptomer, hvor kjemoterapi fortsatt ikke var klinisk indisert. En score på 0-1 på BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) smerteskjema for verste smerte de siste 24 timene ble ansett som ingen symptomer, og en score på 2-3 ble ansett som lette symptomer.

I studie 302 (n=1088) var medianalderen til de inkluderte pasientene 71 år for pasienter behandlet med ZYTIGA pluss prednison eller prednisolon og 70 år for pasienter behandlet med placebo pluss prednison eller prednisolon. Antall pasienter behandlet med ZYTIGA fordelt etter rase var kaukasiere 520 (95,4 %), svarte 15 (2,8 %), asiatiske 4 (0,7 %) og andre 6 (1,1 %). ECOG-funksjonsstatus (The Eastern Cooperative Oncology Group) var 0 for 76 % av pasientene og 1 for 24 % av pasientene i begge grupper. Femti prosent av pasientene hadde kun skjelettmetastaser, ytterligere 31 % av pasientene hadde skjelett- og bløtvevs- eller lymfeknutemetastaser og 19 % av pasientene hadde kun bløtvevs- eller lymfeknutemetastaser. Pasienter med viscerale metastaser ble ekskludert. Koprimarye effektendepunkter var totaloverlevelse og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). I tillegg til de koprimarye endepunktmålene, ble effekt også vurdert ved hjelp av tid til opiatbruk mot kreftsmerte, tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi, tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng og tid til PSA-progresjon basert på PCWG2-kriterier (Prostate Cancer Working Group-2). Studiebehandlingen ble seponert ved utvetydig klinisk progresjon. Behandlingen kunne også seponeres ved bekreftet radiografisk progresjon basert på utprøvers vurdering.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) ble vurdert ved hjelp av sekvensielle billedanalysestudier definert ved PCWG2-kriterier (for skjelettlesjoner) og modifiserte RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (for bløtvevslesjoner). Ved analyse av rPFS ble det brukt sentralt evaluert radiografisk progresjonsvurdering.

Ved den planlagte rPFS-analysen var det 401 hendelser, 150 (28 %) av pasientene behandlet med ZYTIGA og 251 (46 %) av pasientene behandlet med placebo hadde radiografiske holdepunkter for progresjon eller var døde. Det ble observert en signifikant forskjell i rPFS mellom behandlingsgruppene (se tabell 4 og figur 3).

Tabell 4: Studie 302: Radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

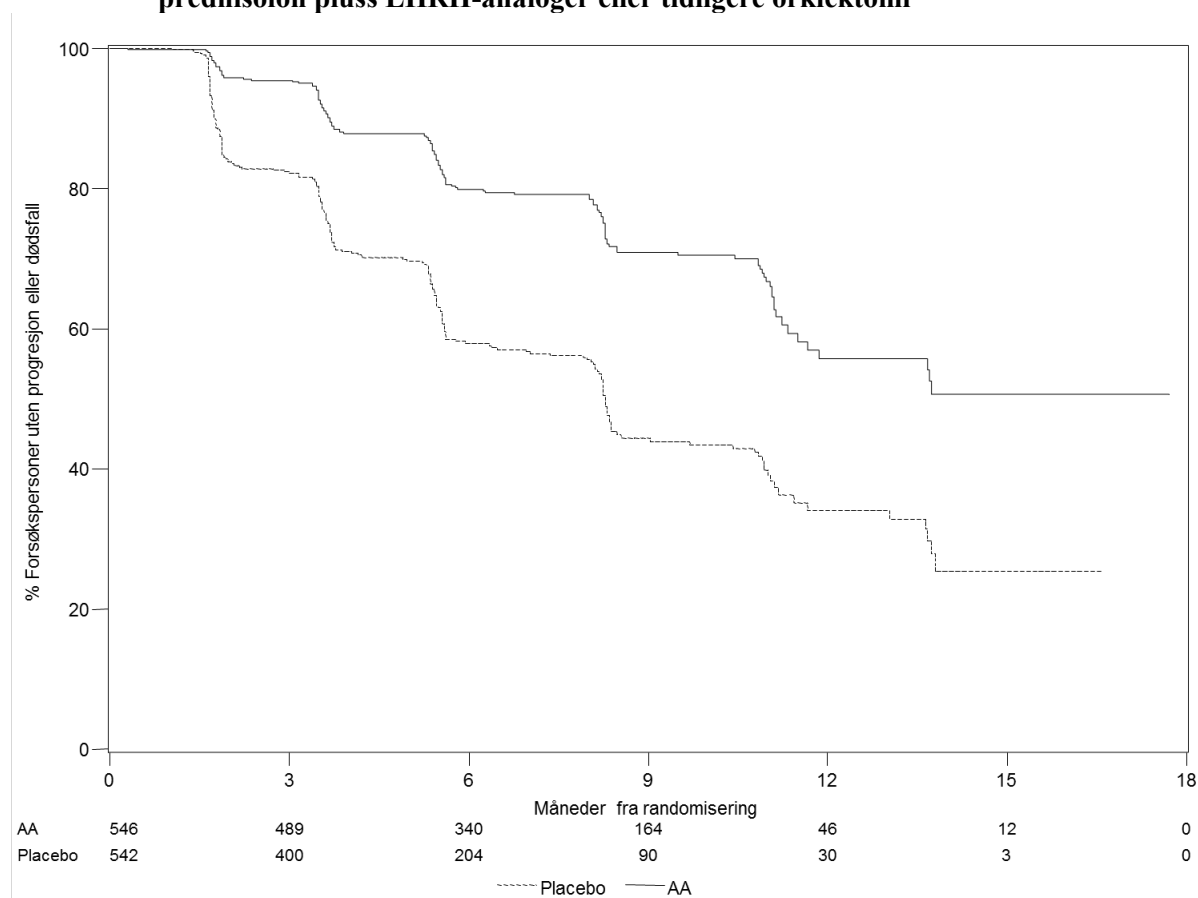
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)		
Progresjon eller dødsfall	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-verdi*	$< 0,0001$	
Risikoforhold** (95 % KI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= Ikke anslått

* p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

** Risikoforhold < 1 er i favør av ZYTIGA

Figur 3: Kaplan Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi



AA=ZYTIGA

Data fra forsøkspersoner ble imidlertid innhentet helt frem til tidspunktet for den andre interimanalysen av totaloverlevelse (OS). Utprovers radiografiske vurdering av rPFS gjennomført som en oppfølgingsanalyse av sensitivitet er presentert i tabell 5 og figur 4.

Sekshundreogsyv (607) forsøkspersoner fikk radiografisk progresjon eller døde: 271 (50 %) i abirateronacetatgruppen og 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat reduserte risikoen for radiografisk progresjon eller dødsfall med 47 % sammenlignet med placebo (risikoforhold (HR)=0,530; 95 % KI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Median rPFS var 16,5 måneder i abirateronacetatgruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

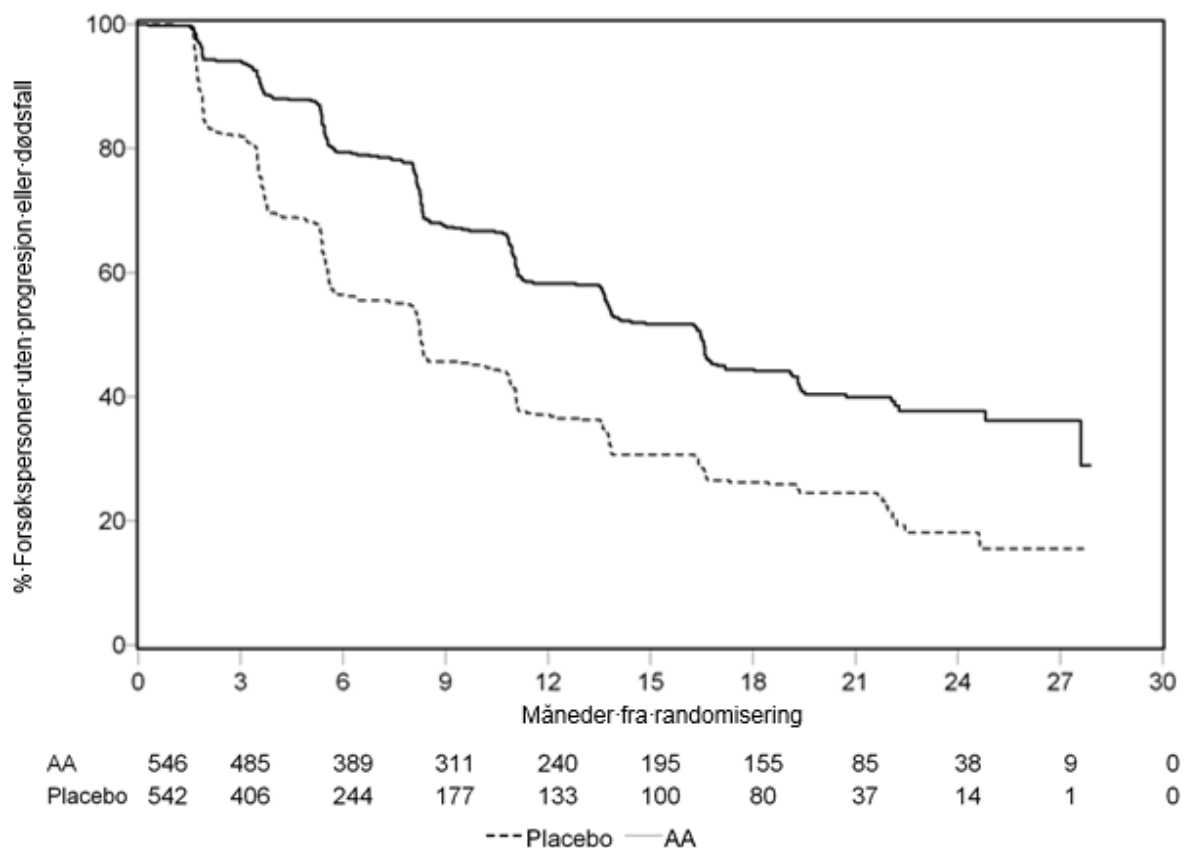
Tabell 5: Studie 302: Radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi (den andre interimanalysen av utprovers OS-vurdering)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)		
Progresjon eller dødsfall	271 (50 %)	336 (62 %)
Median rPFS i måneder (95 % KI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-verdi*	< 0,0001	
Risikoforhold** (95 % KI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

** Risikoforhold < 1 er i favør av ZYTIGA

Figur 4: Kaplan Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi (den andre interimanalysen av utprøvers OS-vurdering)



AA=ZYTIGA

En planlagt interimanalyse (IA) av OS ble gjennomført etter 333 observerte dødsfall. Studien var ublindert med hensyn til størrelse av observert klinisk effekt, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt behandling med ZYTIGA. Totaloverlevelse var lengre for ZYTIGA enn placebo med 25 % risikoreduksjon for dødsfall (HR=0,752; 95 % KI: [0,606, 0,934], p=0,0097), men data på OS var ikke modne, og interimresultatene nådde ikke den forhåndsdefinerte stoppgrensen for statistisk signifikans (se tabell 6). Overlevelse ble fulgt videre etter denne IA.

Den planlagte endelige analysen av OS ble gjennomført etter at 741 dødsfall var observert (median oppfølging på 49 måneder). Sekstifem prosent (354 av 546) av pasientene behandlet med ZYTIGA, sammenlignet med 71 % (387 av 542) av pasientene behandlet med placebo, døde. En statistisk signifikant OS-fordel i favør av gruppen behandlet med ZYTIGA ble vist med 19,4 % reduksjon i risiko for dødsfall (HR=0,806; 95 % KI: [0,697; 0,931], p=0,0033) og en bedring i median OS på 4,4 måneder (ZYTIGA 34,7 måneder, placebo 30,3 måneder) (se tabell 6 og figur 5). Denne bedringen ble vist selv om 44 % av pasientene i placebogruppen fikk ZYTIGA etterpå.

Tabell 6: Studie 302: Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Interim overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	147 (27 %)	186 (34 %)

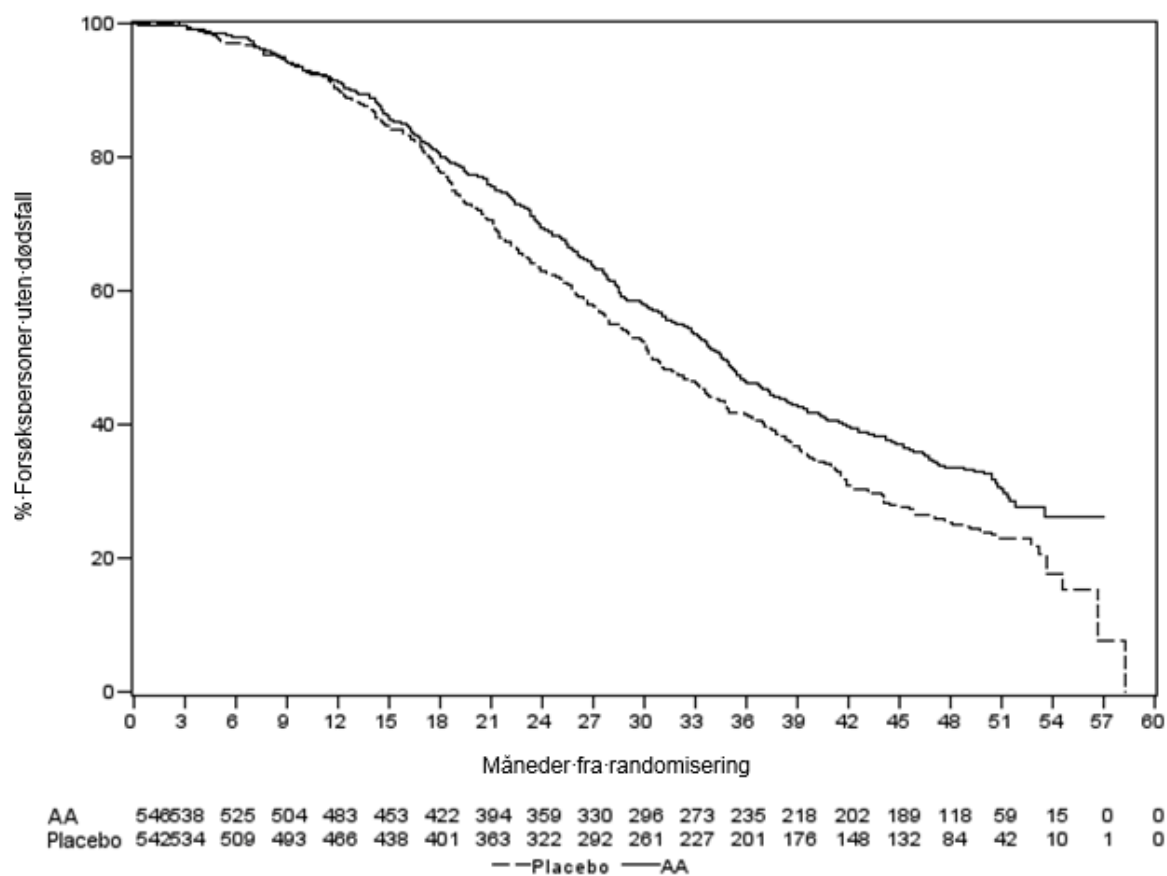
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	Ikke nådd (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-verdi*		0,0097
Risikoforhold** (95 % KI)		0,752 (0,606; 0,934)
Endelig overlevelsesanalyse		
Dødsfall	354 (65 %)	387 (71 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-verdi*		0,0033
Risikoforhold** (95 % KI)		0,806 (0,697; 0,931)

NE= Ikke anslått

* p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

** Risikoforhold < 1 er i favør av ZYTIGA

Figur 5: Kaplan Meier overlevelseskurver for pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi, endelig analyse



AA=ZYTIGA

I tillegg til de observerte forbedringene i totaloverlevelse og rPFS ble det påvist effekt av behandling med ZYTIGA i forhold til placebo for alle sekundære endepunktmål som følger:

Tid til PSA-progresjon basert på PCWG2-kriterier: Median tid til PSA-progresjon var 11,1 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 5,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,488, 95 % KI: [0,420, 0,568], $p < 0,0001$). Tid til PSA-progresjon var omtrent doblet ved ZYTIGA-behandling (HR=0,488). Andelen av forsøkspersoner med bekreftet PSA-respons var større i ZYTIGA-gruppen enn i placebo-gruppen (62 % mot 24 %, $p < 0,0001$). Hos forsøkspersoner med målbar bløtvevssykdom ble det observert signifikant økt antall komplett og delvis tumorrespons ved ZYTIGA-behandling.

Tid til opiatbruk mot kreftmerter: Median tid til opiatbruk mot prostatakreftmerter på tidspunktet for den endelige analysen var 33,4 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 23,4 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,721, 95 % KI: [0,614, 0,846], $p < 0,0001$).

Tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi: Median tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi var 25,2 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 16,8 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,580, 95 % KI: [0,487, 0,691], $p < 0,0001$).

Tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng: Median tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng var 12,3 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 10,9 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,821, 95 % KI: [0,714, 0,943], $p=0,0053$).

Følgende studieendepunkter viste en statistisk signifikant fordel i favør av ZYTIGA-behandling:

Objektiv respons: Objektiv respons ble definert som andelen av forsøkspersoner med målbar sykdom som fikk komplett eller delvis respons i henhold til RECIST-kriteriene (baseline lymfeknutestørrelse måtte være ≥ 2 cm for å bli ansett som en mållesjon). Andelen av forsøkspersoner med målbar sykdom ved baseline som hadde en objektiv respons var 36 % i ZYTIGA-gruppen og 16 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Smerter: Behandling med ZYTIGA reduserte signifikant risikoen for gjennomsnittlig smerteintensitetsprogresjon med 18 % sammenlignet med placebo ($p=0,0490$). Median tid til progresjon var 26,7 måneder i ZYTIGA-gruppen og 18,4 måneder i placebogruppen.

Tid til reduksjon av FACT-P (totalscore): Behandling med ZYTIGA reduserte risikoen for reduksjon av FACT-P (totalscore) med 22 % sammenlignet med placebo ($p=0,0028$). Median tid til reduksjon av FACT-P (totalscore) var 12,7 måneder i ZYTIGA-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

Studie 301 (pasienter som tidligere hadde fått kjemoterapi)

Studie 301 inkluderte pasienter som tidligere hadde fått docetaxel. Det var ikke et krav at pasientene skulle ha vist sykdomsprogresjon på docetaxel, da toksisitet fra denne kjemoterapien kan ha ført til seponering. Pasientene fortsatte med studiebehandlingen inntil det forelå PSA-progresjon (bekreftet 25 % økning i pasientens baseline/laveste nivå) sammen med protokolldefinert radiografisk progresjon og symptomatisk eller klinisk progresjon. Pasienter som tidligere var behandlet med ketokonazol mot prostatakreft ble ekskludert fra denne studien. Det primære effektendepunktet var totaloverlevelse.

Medianalderen til de inkluderte pasientene var 69 år (39-95 år). Antall pasienter behandlet med ZYTIGA fordelt etter rase var kauasiere 737 (93,2 %), svarte 28 (3,5 %), asiatiske 11 (1,4 %) og andre 14 (1,8 %). Elleve prosent av de inkluderte pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2, 70 % hadde radiografiske holdepunkter for sykdomsprogresjon med eller uten PSA-progresjon, 70 % hadde én gang tidligere fått cytotoksisk kjemoterapi og 30 % hadde fått to. Levermetastaser ble påvist hos 11 % av pasientene behandlet med ZYTIGA.

I en planlagt analyse foretatt etter 552 observerte dødsfall, var 42 % (333 av 797) av pasientene behandlet med ZYTIGA og 55 % (219 av 398) av pasientene behandlet med placebo, døde. En statistisk signifikant bedring i median totaloverlevelse ble sett hos pasienter behandlet med ZYTIGA (se tabell 7).

Tabell 7: Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primær overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)

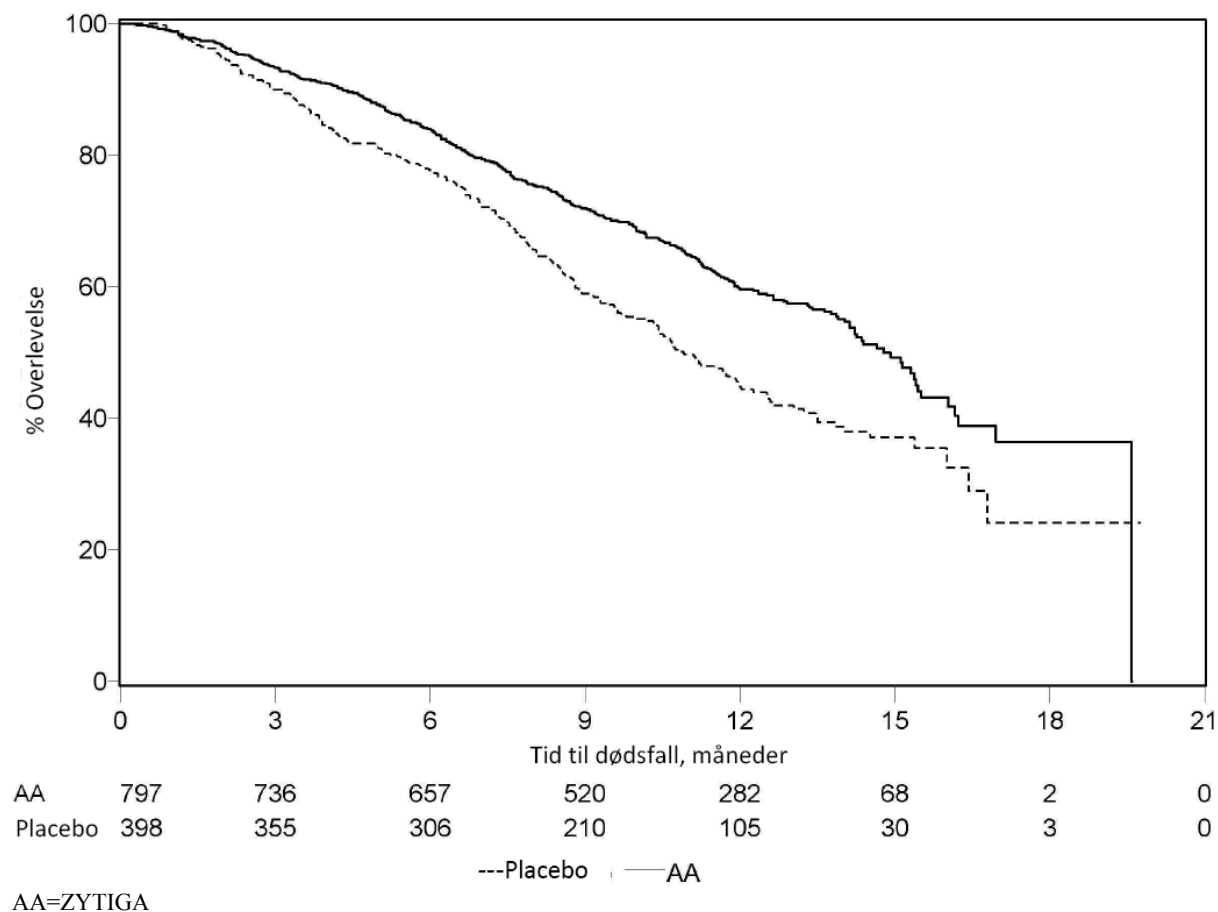
	p-verdi ^a	< 0,0001
	Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)
Oppdatert overlevelsesanalyse		
	Dødsfall (%)	501 (63 %) 274 (69 %)
	Medianoverlevelse (måneder)	15,8 11,2
	(95 % KI)	(14,8; 17,0) (10,4; 13,1)
	Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)

^a p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0-1 vs. 2), smertescore (fraværende vs. nærværende), antall tidligere kjemoterapiregimer (1 vs. 2) og type sykdomsprogresjon (kun PSA vs. radiografisk).

^b Risikoforhold kommer fra en stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold <1 er i favør av ZYTIGA

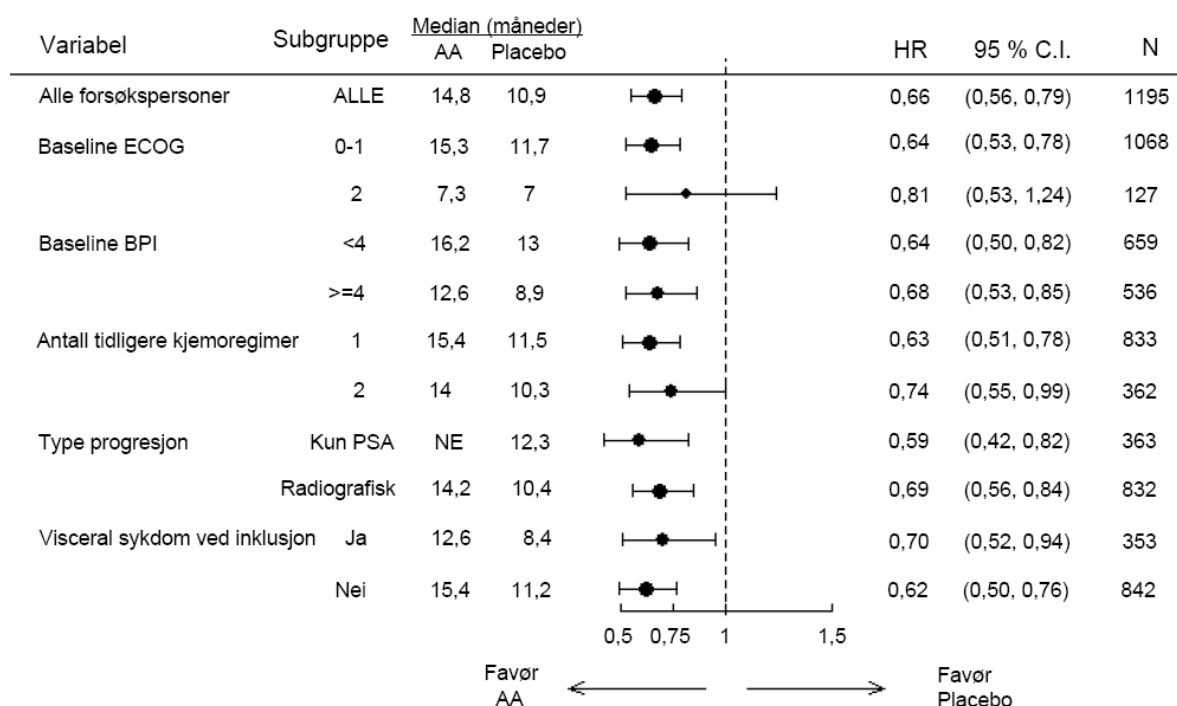
Ved alle evalueringstidspunkter etter de første behandlingsmånedene var en høyere andel av pasientene behandlet med ZYTIGA i live, sammenlignet med andelen av pasienter behandlet med placebo (se figur 6).

Figur 6: Kaplan Meier overlevelseskurver for pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi



Subgruppeanalyse av overlevelse viste konsistent bedre overlevelse ved behandling med ZYTIGA (se figur 7).

Figur 7: Totaloverlevelse etter subgruppe: risikoforhold og 95 % konfidensintervall



AA=ZYTIGA, BPI=Brief Pain Inventory smerteskjema, C.I.=konfidensintervall, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsscore, HR=risikoforhold, NE=ikke evaluerbar

I tillegg til den observerte bedringen i totaloverlevelse, var alle sekundære studieendepunkter i favør av ZYTIGA, og statistisk signifikant etter justering for gjentatte tester som følger:

Pasienter som fikk ZYTIGA hadde signifikant høyere total PSA-responsgrad (definert som $\geq 50\%$ reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 38 % mot 10 %, $p < 0,0001$.

Median tid til PSA-progresjon var 10,2 måneder for pasienter behandlet med ZYTIGA og 6,6 måneder for pasienter behandlet med placebo (HR=0,580; 95 % KI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Median radiografisk progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder for pasienter behandlet med ZYTIGA og 3,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,673; 95 % KI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Smerter

Andelen av pasienter med smertelindring var statistisk signifikant høyere i ZYTIGA-gruppen enn i placebogruppen (44 % mot 27 %, $p=0,0002$). En responder med hensyn til smertelindring ble definert som en pasient som fikk minst 30 % reduksjon fra baseline i BPI-SF verste smerteintensitet de siste 24 timene uten økning i analgetikabruk ved to påfølgende vurderinger med fire ukers mellomrom. Kun pasienter med baselinesmerte ≥ 4 og minst én smertere registrering etter baseline ble analysert (N=512) med hensyn til smertelindring.

En lavere andel av pasientene behandlet med ZYTIGA hadde smerteprogresjon sammenlignet med pasienter som fikk placebo etter 6 (22 % mot 28 %), 12 (30 % mot 38 %) og 18 måneder (35 % mot 46 %). Smerteprogresjon var definert som en økning fra baseline $\geq 30\%$ i BPI-SF verste smerteintensitet de siste 24 timene uten reduksjon i analgetikabruk ved to påfølgende kontroller, eller en økning $\geq 30\%$ i analgetikabruk ved to påfølgende kontroller. Tid til smerteprogresjon i 25-persentilen var 7,4 måneder i ZYTIGA-gruppen og 4,7 måneder i placebogruppen.

Skjelettrelaterte hendelser

En lavere andel av pasientene i ZYTIGA-gruppen hadde skjelettrelaterte hendelser sammenlignet med placebogruppen etter 6 måneder (18 % mot 28 %), 12 måneder (30 % mot 40 %) og 18 måneder (35 % mot 40 %). Tid til første skjelettrelaterte hendelse i 25-persentilen i ZYTIGA-gruppen var dobbelt så lang som i kontrollgruppen, 9,9 måneder mot 4,9 måneder. En skjelettrelatert hendelse var definert som en patologisk fraktur, ryggmargskompresjon, palliativ stråling av skjelett eller ortopedisk kirurgi.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ZYTIGA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved avansert prostatakreft. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til abirateron og abirateronacetat er undersøkt hos friske forsøkspersoner, pasienter med metastaserende, avansert prostatakreft og forsøkspersoner uten kreft med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Abirateronacetat omdannes raskt *in vivo* til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntese (se pkt. 5.1).

Absorpsjon

Etter oralt inntak av abirateronacetat i fastende tilstand nås maksimal plasmakonsentrasjon av abirateron etter ca. 2 timer.

Inntak av abirateronacetat sammen med mat, sammenlignet med inntak i fastende tilstand, medførte inntil 10 ganger [AUC] og inntil 17 ganger [C_{max}] høyere gjennomsnittlig systemisk abirateroneksponering, avhengig av måltidets fettinnhold. Gitt vanlig variasjon i måltidens innhold og sammensetning, kan inntak av ZYTIGA sammen med måltider medføre svært varierende eksponering. ZYTIGA skal derfor ikke tas sammen med mat. Det bør tas minst to timer etter matinntak, og ingen mat bør inntas før minst én time etter inntak av ZYTIGA. Tablettene skal svelges hele med vann (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av ^{14}C -abirateron i humant plasma er 99,8 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 5630 l og indikerer at abirateron har omfattende distribusjon til perifert vev.

Biotransformasjon

Etter oralt inntak av ^{14}C -abirateronacetat som kapsler hydrolyseres abirateronacetat til abirateron, som gjennomgår metabolisme som omfatter sulfatering, hydroksylering og oksidering, primært i lever. Mesteparten av den sirkulerende radioaktiviteten (ca. 92 %) finnes i form av metabolitter av abirateron. Av 15 påvisbare metabolitter representerer 2 hovedmetabolitter, abirateronsulfat og N-oksidabirateronsulfat, hver ca. 43 % av den totale radioaktiviteten.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid for abirateron i plasma er ca. 15 timer basert på data fra friske forsøkspersoner. Etter oralt inntak av ^{14}C -abirateronacetat 1000 mg gjenfinnes ca. 88 % av den radioaktive dosen i feces og ca. 5 % i urin. Hovedforbindelsene i feces er uendret abirateronacetat og abirateron (henholdsvis ca. 55 % og 22 % av den gitte dosen).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til abirateronacetat ble undersøkt hos forsøkspersoner med underliggende lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) og hos friske forsøkspersoner. Systemisk abirateroneksponering etter en oral enkeltdose på 1000 mg økte med henholdsvis ca. 11 % og 260 % hos forsøkspersoner med underliggende lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Gjennomsnittlig halveringstid for abirateron er forlenget til ca. 18 timer hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon og til ca. 19 timer hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon.

I en annen studie ble de farmakokinetiske egenskapene til abirateron undersøkt hos forsøkspersoner med pre-eksisterende alvorlig (n = 8) nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og hos 8 friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon. AUC for abirateron økte med omtrent 600 %, og fraksjonen av fritt medikament økte med 80 % hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon i sammenligning med forsøkspersoner med normal leverfunksjon.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med underliggende lett nedsatt leverfunksjon. Bruk av abirateronacetat bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 4.4). Abirateronacetat skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Hos pasienter som utvikler levertoksisitet under behandling kan seponering av behandlingen eller dosejustering være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til abirateronacetat ble sammenlignet hos pasienter med terminal nyresykdom i et stabilt hemodialyseopplegg og tilsvarende forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Systemisk abirateroneksponering etter en oral enkeltdose på 1000 mg var ikke høyere hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom i dialyse. Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert sterkt nedsatt nyrefunksjon, krever ingen dosereduksjon (se pkt. 4.2). Det foreligger imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med prostatakreft og sterkt nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I alle dyrestudier av toksisitet var sirkulerende testosteronnivåer signifikant redusert. Som følge av dette ble det sett reduksjon i organvekt og morfologiske og/eller histopatologiske forandringer i kjønnsorganer, binyrer, hypofyse og brystkjertler. Alle forandringer var helt eller delvis reversible. Forandringene i kjønnsorganer og androgenfølsomme organer er forenlige med abiraterons farmakologi. Alle behandlingsrelaterte hormonforandringer var reversible eller opphørte etter 4 ukers pause.

I fertilitetsstudier med både hann- og hunnrotter medførte abirateronacetat en fertilitetsreduksjon, som var helt reversibel innen 4 til 16 uker etter at abirateronacetat ble seponert.

I en utviklingstoksisitetsstudie med rotter påvirket abirateronacetat graviditet, inkludert redusert fostervekt og overlevelse. Påvirkning av eksterne kjønnsorganer ble observert selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudiene utført med rotter var alle effekter relatert til abiraterons farmakologiske aktivitet.

Bortsett fra forandringer i kjønnsorganer sett i alle dyrestudier av toksisitet, indikerer prekliniske data ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale. Abirateronacetat var ikke karsinogent i en 6-månedersstudie med transgene (Tg.rasH2) mus. I en 24-måneders karsinogenitetsstudie med rotter økte abirateronacetat forekomsten av interstitialcellesvulster i testiklene. Dette funnet anses å være relatert til abiraterons farmakologiske virkning og spesifikt for rotter. Abirateronacetat var ikke karsinogent hos hunnrotter.

Virkestoffet abirateron viser en miljørerisiko for vannmiljøet, spesielt for fisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
KrySSKarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Povidon (K29/K32)
Silika, kolloidal vannfri
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Runde, hvite HDPE-bokser med barnesikret lukkeanordning av polypropylen inneholdende 120 tabletter. Hver pakning inneholder én boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Som følge av virkningsmekanismen kan dette legemidlet skade fosterutviklingen. Kvinner som er gravide eller som kan være gravide skal derfor ikke håndtere det uten beskyttelse, f.eks. hansker.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/714/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. september 2011

Dato for siste fornyelse: 26. mai 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 253,2 mg laktose og 13,5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Lilla, ovale, filmdrasjerte tabletter (20 mm lengde og 10 mm bredde), preget med "AA" på den ene siden og "500" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ZYTIGA er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT) (se pkt. 5.1).
- behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert (se pkt. 5.1).
- behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal foreskrives av spesialisert helsepersonell.

Dosering

Den anbefalte dosen er 1000 mg (to 500 mg tabletter) som en daglig enkeltdose som ikke skal tas sammen med mat (se "Administrasjonsmåte" nedenfor). Inntak av tablettene sammen med mat øker systemisk abirateroneksponering (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosering av prednison eller prednisolon

Ved mHSPC brukes ZYTIGA sammen med prednison eller prednisolon 5 mg daglig.

Ved mCRPC brukes ZYTIGA sammen med prednison eller prednisolon 10 mg daglig.

Medisinsk kastrasjon med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Anbefalt overvåkning

Serumtransaminaser bør måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned. Blodtrykk, serumkalium og væskeretensjon bør sjekkes

hver måned (se pkt. 4.4). Pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt bør imidlertid sjekkes annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med underliggende hypokalemi eller som utvikler hypokalemi under behandling med ZYTIGA, bør det vurderes å opprettholde pasientens kaliumnivå $\geq 4,0$ mM. Hos pasienter som utvikler grad ≥ 3 toksisitet, inkludert hypertensjon, hypokalemi, ødem og annen ikke-mineralkortikoidtoksisitet, bør behandlingen stoppes og relevante medisinske tiltak iverksettes. Behandling med ZYTIGA bør ikke startes igjen før toksisitetssymptomene har gått tilbake til grad 1 eller baseline.

Dersom en daglig dose av ZYTIGA, prednison eller prednisolon blir glemt, skal behandlingen fortsettes neste dag med den vanlige døgndosen.

Levertoksisitet

Hos pasienter som utvikler levertoksisitet under behandling (alaninaminotransferase [ALAT]-økning eller aspartataminotransferase [ASAT]-økning over 5 ganger øvre normalgrense [ULN]), bør behandlingen stoppes omgående (se pkt. 4.4). Når leverfunksjonsprøvene er tilbake til pasientens baseline kan behandling startes igjen med en redusert dose på 500 mg (én tablett) én gang daglig. Hos pasienter som behandles igjen bør serumtransaminaser måles minst annenhver uke i tre måneder og deretter hver måned. Hvis levertoksisitet igjen oppstår ved den reduserte dosen på 500 mg daglig, skal behandlingen seponeres.

Hos pasienter som utvikler alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) under behandling skal behandlingen seponeres, og pasienten skal ikke behandles igjen.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh klasse A.

Det er vist at moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) medfører en ca. firedoblet økning av den systemiske eksponeringen av abirateron etter orale enkeltdoser med 1000 mg abirateronacetat (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen data på den kliniske sikkerheten og effekten av gjentatt dosering med abirateronacetat ved administrasjon til pasienter med moderat eller sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Dosejustering kan ikke forutsies. Bruk av ZYTIGA bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). ZYTIGA skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med prostatakreft og sterkt nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke ZYTIGA i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

ZYTIGA er til oral bruk.

Tablettene bør tas minst to timer etter matinntak, og ingen mat bør inntas før minst én time etter inntak av tablettene. Tablettene skal svelges hele med vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kvinner som er eller kan være gravide (se pkt. 4.6).
- Sterkt nedsatt leverfunksjon [Child-Pugh klasse C (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)].
- ZYTIGA sammen med prednison eller prednisolon er kontraindisert i kombinasjon med Ra-223.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypertensjon, hypokalemi, væskeretensjon og hjertesvikt som følge av mineralkortikoidoverskudd
ZYTIGA kan forårsake hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon (se pkt. 4.8) som følge av økte mineralkortikoidnivåer grunnet CYP17-hemming (se pkt. 5.1). Samtidig bruk av et kortikosteroid hemmer adrenokortikotrop hormon (ACTH) og medfører redusert forekomst og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene. Forsiktighet er påkrevd ved behandling av pasienter med underliggende medisinske tilstander som kan forverres ved økt blodtrykk, hypokalemi (f.eks. de som bruker hjerteglykosider) eller væskeretensjon (f.eks. hjertesvikt, alvorlig eller ustabil angina pectoris, nylig hjerteinfarkt eller ventrikkelarytmi og de med sterkt nedsatt nyrefunksjon).

ZYTIGA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulær sykdom i anamnesen. Fase 3-studiene med ZYTIGA ekskluderte pasienter med ukontrollert hypertensjon, klinisk signifikant hjertesykdom bekreftet som hjerteinfarkt, arterielle trombosekomplikasjoner de siste 6 månedene, alvorlig eller ustabil angina, New York Heart Association (NYHA) klasse III eller IV hjertesvikt (studie 301) eller klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) eller ejectivesfraksjonsmålinger < 50 %. I studie 3011 og 302 ble pasienter med atrieflimmer eller annen behandlingskrevende hjertearytmi ekskludert. Sikkerhet hos pasienter med venstre ventrikkels ejectivesfraksjon (LVEF) < 50 % eller hjertesvikt i NYHA-klasse III eller IV (studie 301) eller NYHA-klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) ble ikke fastslått (se pkt. 4.8 og 5.1).

Før behandling av pasienter med signifikant risiko for stuvningssvikt (f.eks. anamnese med hjertesvikt, ukontrollert hypertensjon eller hjertekomplikasjoner som ischemisk hjertesykdom), bør det vurderes å foreta en hjertefunksjonsundersøkelse (f.eks. ekkokardiogram). Før behandling med ZYTIGA bør hjertesvikt behandles og hjertefunksjon optimaliseres. Hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon bør korrigeres og kontrolleres. Under behandling bør blodtrykk, serumkalium, væskeretensjon (vektøkning, perifert ødem) og andre tegn og symptomer på stuvningssvikt sjekkes annenhver uke i 3 måneder og deretter hver måned og avvik korrigeres. QT-forlengelse er observert hos pasienter som har fått hypokalemi i forbindelse med behandling med ZYTIGA. Foreta hjertefunksjonsundersøkelse hvis klinisk indisert, iverksett relevant behandling og vurder seponering av denne behandlingen ved klinisk signifikant reduksjon i hjertefunksjon (se pkt. 4.2).

Levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon

Markert økning i leverenzymene som medførte behandlingsseponering eller dosejustering forekom i kontrollerte kliniske studier (se pkt. 4.8). Serumtransaminasenivåer bør måles før oppstart av behandling, annenhver uke de første tre behandlingsmånedene og deretter hver måned. Ved utvikling av kliniske symptomer eller tegn på levertoksisitet bør serumtransaminaser, måles omgående. Ved ALAT- eller ASAT-økning over 5 ganger ULN bør behandling stoppes omgående og leverfunksjonen overvåkes nøye. Først når leverfunksjonsprøvene er tilbake til pasientens baseline kan behandling startes igjen med et redusert dosenivå (se pkt. 4.2).

Hos pasienter som utvikler alvorlig levertoksisitet (ALAT eller ASAT 20 ganger ULN) under behandling skal behandlingen seponeres, og pasienten skal ikke behandles igjen.

Pasienter med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt ble ekskludert fra kliniske studier, så det foreligger ingen data til støtte for bruk av ZYTIGA hos denne populasjonen.

Det foreligger ingen data vedrørende klinisk sikkerhet og effekt av gjentatte doser av abirateronacetat gitt til pasienter med moderat eller sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C). Bruk av ZYTIGA bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 5.2). ZYTIGA skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Det har vært rapporter etter markedsføring om sjeldne tilfeller av akutt leversvikt og fulminant hepatitt, noen med fatalt utfall (se pkt. 4.8).

Kortikosteroidseponering og håndtering av stressituasjoner

Forsiktighet anbefales og mulig binyrebarkinsuffisiens bør overvåkes hos pasienter som seponerer prednison eller prednisolon. Hvis behandling med ZYTIGA fortsettes etter kortikosteroidseponering, bør pasienten overvåkes for symptomer på mineralokortikoidoverskudd (se ovenfor).

Hos pasienter på prednison eller prednisolon som utsettes for uvanlig stress kan en økt dose av kortikosteroider være indisert før, under og etter stressituasjoner.

Bentetthet

Redusert bentetthet kan forekomme hos menn med metastaserende, avansert prostatakreft. Bruk av ZYTIGA i kombinasjon med et glukokortikoid kan øke denne effekten.

Tidligere bruk av ketokonazol

Lavere responsrate kan forventes hos pasienter som tidligere har fått behandling med ketokonazol mot prostatakreft.

Hyperglykemi

Bruk av glukokortikoider kan øke hyperglykemi, og blodsukkeret bør derfor måles hyppig hos pasienter med diabetes.

Bruk sammen med kjemoterapi

Sikkerhet og effekt ved samtidig bruk av ZYTIGA og cytotoxisk kjemoterapi er ikke fastslått (se pkt. 5.1).

Intoleranse overfor hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder mer enn 1,18 mmol (eller 27 mg) natrium per dose på to tabletter. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en natriumfattig diett.

Potensiell risiko

Anemi og seksuell dysfunksjon kan forekomme hos menn med metastaserende prostatakreft, inkludert de som gjennomgår behandling med ZYTIGA.

Skjelettmuskeeffekter

Tilfeller av myopati og rabdomyolyse er rapportert hos pasienter behandlet med ZYTIGA. De fleste tilfeller oppstod i løpet av de første 6 behandlingsmånedene og opphørte etter seponering av ZYTIGA. Forsiktighet anbefales hos pasienter som samtidig behandles med legemidler med kjent sammenheng med myopati/rabdomyolyse.

Interaksjoner med andre legemidler

På grunn av fare for redusert eksponering av abirateron skal sterke induktorer av CYP3A4 unngås under behandlingen, med mindre det ikke finnes noen terapeutiske alternativer (se pkt. 4.5).

Kombinasjon av abirateron og prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron og prednison/prednisolon i kombinasjon med Ra-223 er kontraindisert (se pkt. 4.3). Dette er fordi det i kliniske studier er observert økt risiko for frakturer og en tendens til økt mortalitet hos asymptomatiske eller lett symptomatiske prostatakreftpasienter.

Det anbefales at påfølgende behandling med Ra-223 ikke startes opp før minst 5 dager etter siste administrasjon av ZYTIGA i kombinasjon med prednison/prednisolon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av mat på abirateronacetat

Bruk sammen med mat øker absorpsjonen av abirateronacetat signifikant. Effekt og sikkerhet når det gis sammen med mat er ikke fastslått, og derfor skal dette legemidlet ikke tas sammen med mat (se pkt. 4.2 og 5.2).

Interaksjoner med andre legemidler

Potensial for at andre legemidler påvirker abiraterons eksponering

I en klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie av friske forsøkspersoner, som var forhåndsbehandlet med den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin 600 mg daglig i 6 dager etterfulgt av en enkelt dose med abirateronacetat 1000 mg, var gjennomsnittlig AUC_{∞} av abirateron i plasma redusert med 55 %.

Sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) skal unngås under behandling, med mindre det ikke finnes noen terapeutiske alternativer.

I en separat klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie av friske forsøkspersoner, hadde samtidig administrering av ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4, ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til abirateron.

Potensial for at andre legemidlers eksponering påvirkes

Abirateron er en hemmer av de legemiddelmetaboliserende leverenzymene CYP2D6 og CYP2C8. I en studie av effekt av abirateronacetat (pluss prednison) på en enkeltdose av CYP2D6-substratet dekstrometorfan, økte systemisk dekstrometorfaneksponering (AUC) ca. 2,9 ganger. AUC_{24} for dekstrorfan, dekstrometorfans aktive metabolitt, økte ca. 33 %.

Forsiktighet anbefales ved bruk sammen med legemidler som aktiveres eller metaboliseres av CYP2D6, spesielt legemidler med smal terapeutisk indeks. Dosereduksjon bør vurderes for legemidler med smal terapeutisk indeks som metaboliseres av CYP2D6. Eksempler på legemidler som metaboliseres av CYP2D6 er metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksykodon og tramadol (de tre sistnevnte legemidlene er avhengige av CYP2D6 for å danne sine aktive analgetiske metabolitter).

I en CYP2C8 legemiddelinteraksjonsstudie med friske forsøkspersoner økte AUC for pioglitazon med 46 %, og AUC for M-III og M-IV, de aktive metabolittene til pioglitazon, økte med 10 % hver når pioglitazon ble gitt sammen med en enkeltdose på 1000 mg abirateronacetat. Selv om disse resultatene indikerer at det ikke skal forventes noen klinisk signifikant økning i eksponering når ZYTIGA kombineres med legemidler som hovedsakelig elimineres vis CYP2C8, bør pasientene overvåkes for tegn på toksisitet relatert til et CYP2C8-substrat med smal terapeutisk indeks dersom de brukes samtidig.

In vitro er hovedmetabolittene abirateronsulfat og N-oksidabirateronsulfat vist å hemme leveropptakstransportør OATP1B1, noe som kan medføre økt konsentrasjon av legemidler som elimineres via OATP1B1. Det foreligger ingen kliniske data som bekrefter transportørbasert interaksjon.

Bruk sammen med legemidler som forlenger QT-tiden

Da androgensuppressiv behandling kan forlenge QT-tiden, bør det utvises forsiktighet ved bruk av ZYTIGA sammen med legemidler som forlenger QT-tiden eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, som bl.a. antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin og antipsykotika.

Bruk sammen med spironolakton

Spironolakton bindes til androgenreseptoren og kan øke nivået av prostataspesifikt antigen (PSA).
Bruk sammen med ZYTIGA er ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det foreligger ingen humandata på bruk av ZYTIGA ved graviditet, og dette legemidlet er ikke til bruk hos fertile kvinner.

Prevensjon hos menn og kvinner

Det er ukjent om abirateron eller metabolitter finnes i sæd. Pasienter som er seksuelt aktive med en gravid kvinne skal bruke kondom. Pasienter som er seksuelt aktive med en fertil kvinne skal bruke kondom sammen med en annen sikker prevensjonsmetode. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Graviditet

ZYTIGA er ikke til bruk hos kvinner og er kontraindisert hos kvinner som er eller kan være gravide (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

ZYTIGA er ikke til bruk hos kvinner.

Fertilitet

Abirateron påvirker fertilitet hos hann- og hunnrotter, men disse effektene var helt reversible (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ZYTIGA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en analyse av bivirkninger basert på samlede Zytiga fase-3 studier, var bivirkninger sett hos $\geq 10\%$ av pasientene perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon, urinveisinfeksjon, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase.

Andre viktige bivirkninger er hjertesykdommer, levertoksisitet, frakturer og allergisk alveolitt.

ZYTIGA kan gi hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon som en farmakodynamisk følge av virkningsmekanismen. I fase 3-studier ble forventede mineralkortikoidbivirkninger sett hyppigere hos pasienter behandlet med abirateronacetat enn hos pasienter behandlet med placebo: hypokalemi 18 % mot 8 %, hypertensjon 22 % mot 16 % og væskeretensjon (perifert ødem) 23 % mot 17 %. Hos pasienter behandlet med abirateronacetat ble CTCAE (versjon 4.0) grad 3 og 4 hypokalemi sett hos henholdsvis 6 % og 2 % av pasientene, CTCAE (versjon 4.0) grad 3 og 4 hypertensjon ble sett hos henholdsvis 8 % og 5 % av pasientene og væskeretensjon (perifert ødem) grad 3 og 4 ble sett hos henholdsvis 1 % og 1 % av pasientene. Mineralkortikoidreaksjoner kan vanligvis behandles med godt resultat. Samtidig bruk av et kortikosteroid reduserer forekomsten og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

I studier av pasienter med metastaserende, avansert prostatakreft som brukte en LHRH-analog, eller tidligere var behandlet med orkiektomi, ble ZYTIGA gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison eller prednisolon (enten 5 eller 10 mg daglig avhengig av indikasjon).

Bivirkninger sett i kliniske studier og etter markedsføring er presentert nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier og etter markedsføring

Organklassesytem	Bivirkning og frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	svært vanlige: urinveisinfeksjon vanlige: sepsis
Endokrine sykdommer	mindre vanlige: binyreinsuffisiens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	svært vanlige: hypokalemi vanlige: hypertriglyseridemi
Hjertesykdommer	vanlige: hjertesvikt*, angina pectoris, atrieflimmer, takykardi mindre vanlige: andre former for arytmi ikke kjent: hjerteinfarkt, QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	svært vanlige: hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	sjeldne: allergisk alveolitt ^a
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige: diaré vanlige: dyspepsi
Sykdommer i lever og galleveier	svært vanlige: økt ALAT og/eller økt ASAT ^b sjeldne: fulminant hepatitt, akutt leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	vanlige: utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	mindre vanlige: myopati, rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	vanlige: hematuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	svært vanlige: perifert ødem
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	vanlige: frakturer**

* Hjertesvikt omfatter også stuvningssvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon og redusert ejsjonsfraksjon

** Frakturer omfatter osteoporose og alle frakturer med unntak av patologiske frakturer

^a Spontanrapporter etter markedsføring

^b Økt ALAT og/eller økt ASAT omfatter økt ALAT, økt ASAT og leverfunksjonsforstyrrelser

Følgende bivirkninger av CTCAE (versjon 4.0) grad 3 forekom hos pasienter behandlet med abirateronacetat: hypokalemi 5 %, urinveisinfeksjon 2 %, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase 4 %, hypertensjon 6 %, frakturer 2 %, perifert ødem, hjertesvikt og atrieflimmer, alle 1 %. CTCAE (versjon 4.0) grad 3 hypertriglyseridemi og angina pectoris forekom hos < 1% av pasientene. CTCAE (versjon 4.0) grad 4 urinveisinfeksjon, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase, hypokalemi, hjertesvikt, atrieflimmer og frakturer forekom hos < 1 % av pasientene.

En høyere forekomst av hypertensjon og hypokalemi ble sett hos den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011). Hypertensjon ble sett hos 36,7 % av pasientene i den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 11,8 % og 20,2 % i studie 301 og 302. Hypokalemi ble sett hos 20,4 % av pasientene i den hormonfølsomme populasjonen (studie 3011) sammenlignet med henholdsvis 19,2 % og 14,9 % i studie 301 og 302.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger var høyere i undergruppene av pasienter med baseline ECOG-funksjonsstatus grad 2 samt hos eldre pasienter (≥ 75 år).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiovaskulære reaksjoner

De tre fase 3-studiene ekskluderte pasienter med ukontrollert hypertensjon, klinisk signifikant hjertesykdom bekreftet som hjerteinfarkt, arterielle trombosekomplikasjoner de siste 6 månedene, alvorlig eller ustabil angina, NYHA-klasse III eller IV hjertesvikt (studie 301) eller klasse II til IV hjertesvikt (studie 3011 og 302) eller ejsjonsfraksjonsmålinger < 50 %. Alle inkluderte pasienter (både pasienter behandlet med aktiv kontroll og placebo) fikk samtidig androgensuppressiv behandling, hovedsakelig ved bruk av LHRH-analoger, som har vært forbundet med diabetes,

hjerteinfarkt, cerebrovaskulære komplikasjoner og plutselig hjertedød. Forekomsten av kardiovaskulære bivirkninger i fase 3-studiene hos pasienter som tok abirateronacetat sammenlignet med pasienter som tok placebo, var som følger: atrieflimmet 2,6 % mot 2,0 %, takykardi 1,9 % mot 1,0 %, angina pectoris 1,7 % mot 0,8 %, hjertesvikt 0,7 % mot 0,2 % og arytmier 0,7 % mot 0,5 %.

Levertoksisitet

Levertoksisitet med økt ALAT, ASAT og totalbilirubin er rapportert hos pasienter behandlet med abirateronacetat. I kliniske fase 3-studier ble levertoksisitet grad 3 og 4 (f.eks. ALAT- eller ASAT-økning > 5 x øvre normalgrense eller bilirubinøkning $> 1,5$ x øvre normalgrense) rapportert hos ca. 6 % av pasientene som fikk abirateronacetat, vanligvis de første 3 månedene etter behandlingsstart. I studie 3011 ble levertoksisitet grad 3 eller 4 sett hos 8,4 % av pasientene behandlet med ZYTIGA. Ti pasienter som fikk ZYTIGA seponerte på grunn av levertoksisitet; to hadde levertoksisitet grad 2, seks hadde levertoksisitet grad 3 og to hadde levertoksisitet grad 4. Ingen pasienter døde av levertoksisitet i studie 3011. I de kliniske fase 3-studiene var pasienter med forhøyet ALAT eller ASAT ved baseline mer utsatt for å få økninger i leverfunksjonsprøver enn de som startet med normalverdier. Ved ALAT- eller ASAT-økning > 5 x øvre normalgrense eller bilirubinøkning > 3 x øvre normalgrense ble behandling med abirateronacetat utsatt eller seponert. I to tilfeller forekom markerte økninger i leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.4). Disse to pasientene med normal leverfunksjon ved baseline fikk ALAT- eller ASAT-økninger 15 til 40 x øvre normalgrense og bilirubinøkning 2 til 6 x øvre normalgrense. Ved seponering av abirateronacetat ble leverfunksjonsprøvene normalisert hos begge pasienter, og den ene pasienten ble behandlet igjen uten tilbakefall av økningene. I studie 302 ble det observert grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-økninger hos 35 (6,5 %) pasienter behandlet med abirateronacetat. ALAT økninger opphørte hos alle bortsett fra 3 pasienter (2 med nye multiple levermetastaser og 1 med ASAT-økning ca. 3 uker etter siste dose med abirateronacetat). I de kliniske fase 3-studiene ble seponering av behandlingen som følge av ALAT- og ASAT-økning eller leverfunksjonsforstyrrelser rapportert hos 1,1 % av pasientene som ble behandlet med abirateronacetat og 0,6 % av pasientene behandlet med placebo. Det ble ikke rapportert noen dødsfall som følge av levertoksisitet.

I klinisk studier ble faren for levertoksisitet begrenset ved eksklusjon av pasienter med hepatitt eller signifikante leverfunksjonsforstyrrelser ved baseline. I 3011-studien ble pasienter med baseline ALAT og ASAT $> 2,5$ x øvre normalgrense, bilirubin $> 1,5$ x øvre normalgrense eller de med aktiv eller symptomatisk viral hepatitt eller kronisk leversykdom, ascites eller blødningsforstyrrelser sekundært til leverdysfunksjon ekskludert. I 301-studien ble pasienter med baseline ALAT og ASAT $\geq 2,5$ x øvre normalgrense i fravær av levermetastaser og > 5 x øvre normalgrense ved levermetastaser ekskludert. I 302-studien kunne pasienter med levermetastaser ikke inkluderes, og pasienter med baseline ALAT og ASAT $\geq 2,5$ x øvre normalgrense ble ekskludert. Utvikling av unormale leverfunksjonsprøver hos pasienter som deltok i kliniske studier ble strengt håndtert med krav om at behandlingen skulle avbrytes og ikke startes igjen før leverfunksjonsprøvene var tilbake til pasientens baseline (se pkt. 4.2). Pasienter med ALAT- eller ASAT-økninger > 20 x øvre normalgrense ble ikke behandlet igjen. Sikkerheten ved videre behandling hos slike pasienter er ukjent. Mekanismen ved levertoksisitet er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av ZYTIGA hos mennesker.

Det er intet spesifikt antidot. Ved overdosering bør behandling avbrytes og generelle støttetiltak iverksettes, inkludert overvåking for arytmier, hypokalemi og tegn og symptomer på væskeretensjon. Leverfunksjonen bør også sjekkes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, andre hormonantagonister og beslektede substanser, ATC-kode: L02BX03

Virkningsmekanisme

Abirateronacetat (ZYTIGA) omdannes *in vivo* til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntese. Spesifikt hemmer abirateron enzymet 17 alfa-hydroksylase/C17,20-lyase (CYP17) selektivt. Dette enzymet uttrykkes i og er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatakjertelvev. CYP17 katalyserer omdannelse av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstenedion, ved 17 alfa-hydroksylering og spaltning av C17,20-bindingen. CYP17-hemming medfører også økt mineralokortikoidproduksjon i binyrene (se pkt. 4.4).

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgennivået. Androgensuppressiv terapi, som behandling med LHRH-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjonen i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjonen i binyrene eller i tumorer. Behandling med ZYTIGA reduserer serumtestosteron til nivåer under deteksjonsgrensen (for kommersielle tester) når det gis sammen med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamiske effekter

ZYTIGA reduserer serumtestosteron og andre androgener til et nivå under det som oppnås ved bruk av LHRH-analoger alene eller ved orkiektomi. Dette skyldes den selektive hemmingen av CYP17-enzymet som er nødvendig for androgenbiosyntese. PSA fungerer som en biomarkør hos pasienter med prostatakreft. I en klinisk fase 3-studie med pasienter som ikke hadde hatt effekt ved tidligere kjemoterapi med taksaner, hadde 38 % av pasientene behandlet med abirateronacetat og 10 % av pasientene behandlet med placebo minst 50 % fall fra baseline i PSA-nivå.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt ble fastslått i tre randomiserte, placebokontrollerte, multisenter, kliniske fase 3-studier (studie 3011, 302 og 301) med pasienter med mHSPC eller mCRPC. Studie 3011 inkluderte pasienter med nydiagnostisert (innenfor siste 3 måneder før randomisering) mHSPC og høyrisiko prognostiske faktorer. Høyrisikoprognoze ble definert som å ha minst 2 av følgende 3 risikofaktorer: (1) Gleason-score ≥ 8 , (2) 3 eller flere lesjoner på skjelettscan, (3) målbar visceral (unntatt lymfeknutesykdom) metastase. I gruppen som fikk aktiv behandling ble ZYTIGA gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison 5 mg én gang daglig i tillegg til ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), som var standardbehandlingen. Pasientene i kontrollgruppen fikk ADT og placebo for både ZYTIGA og prednison. Studie 302 inkluderte docetaxel-naïve pasienter, mens studie 301 inkluderte pasienter som tidligere hadde fått docetaxel. Pasientene brukte en LHRH-analog eller var tidligere behandlet med orkiektomi. I gruppen som fikk aktiv behandling ble ZYTIGA gitt i en dose på 1000 mg daglig i kombinasjon med en lav dose prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig. Kontrollpasientene fikk placebo og en lav dose prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.

Uavhengige endringer i serumkonsentrasjon av PSA indikerer ikke alltid klinisk effekt. I alle studiene ble det derfor anbefalt at pasientene fortsatte med studiebehandlingen til seponeringskriteriene ble oppfylt som spesifisert nedenfor for hver studie.

I alle studier var bruk av spironolakton ikke tillatt da spironolakton bindes til androgenreseptoren og kan øke PSA-nivået.

Studie 3011 (pasienter med nydiagnostisert høyrisiko mHSPC)

I studie 3011 (n=1199) var medianalderen til de inkluderte pasientene 67 år. Antall pasienter behandlet med ZYTIGA fordelt på folkegruppe var kaukasoide 832 (69,4 %), asiater 246 (20,5 %), svarte eller afroamerikanere 25 (2,1 %), andre 80 (6,7 %), ukjent/ikke rapportert 13 (1,1 %) og amerikanske indianere eller alaskere 3 (0,3 %). ECOG-funksjonsstatus var 0 eller 1 for 97 % av pasientene.

Pasienter med kjente hjernemetastaser, ukontrollert hypertensjon, signifikant hjertesykdom eller NYHA-klasse II-IV hjertesvikt ble ekskludert. Pasienter tidligere behandlet med farmakoterapi, strålebehandling eller kirurgi mot metastaserende prostatakreft ble ekskludert, med unntak av inntil 3 måneder med ADT eller 1 kur med palliativ stråling eller kirurgi til behandling av symptomer som følge av metastaserende sykdom. Koprime effektendepunkter var totaloverlevelse (OS) og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). Median baseline smerte-score, målt med BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) smerteskjema var 2,0 i både behandlings- og placebogruppen. I tillegg til de koprime endepunktmålene, ble effekt også vurdert ved hjelp av tid til skjelettrelatert hendelse (SRE), tid til påfølgende prostatakreftbehandling, tid til oppstart av kjemoterapi, tid til smerteprogresjon og tid til PSA-progresjon. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon, tilbaketrukket samtykke eller forekomst av uakseptabel toksisitet eller dødsfall.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse ble definert som tid fra randomisering til forekomst av radiografisk progresjon eller dødsfall uavhengig av årsak. Radiografisk progresjon omfattet progresjon ved skjelettscan (i henhold til modifisert PCWG2) eller progresjon av bløtvevslesjoner ved CT eller MR (i henhold til RECIST 1.1).

Det ble observert en signifikant forskjell i rPFS mellom behandlingsgruppene (se tabell 2 og figur 1).

Tabell 2: Radiografisk progresjonsfri overlevelse – stratifisert analyse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)

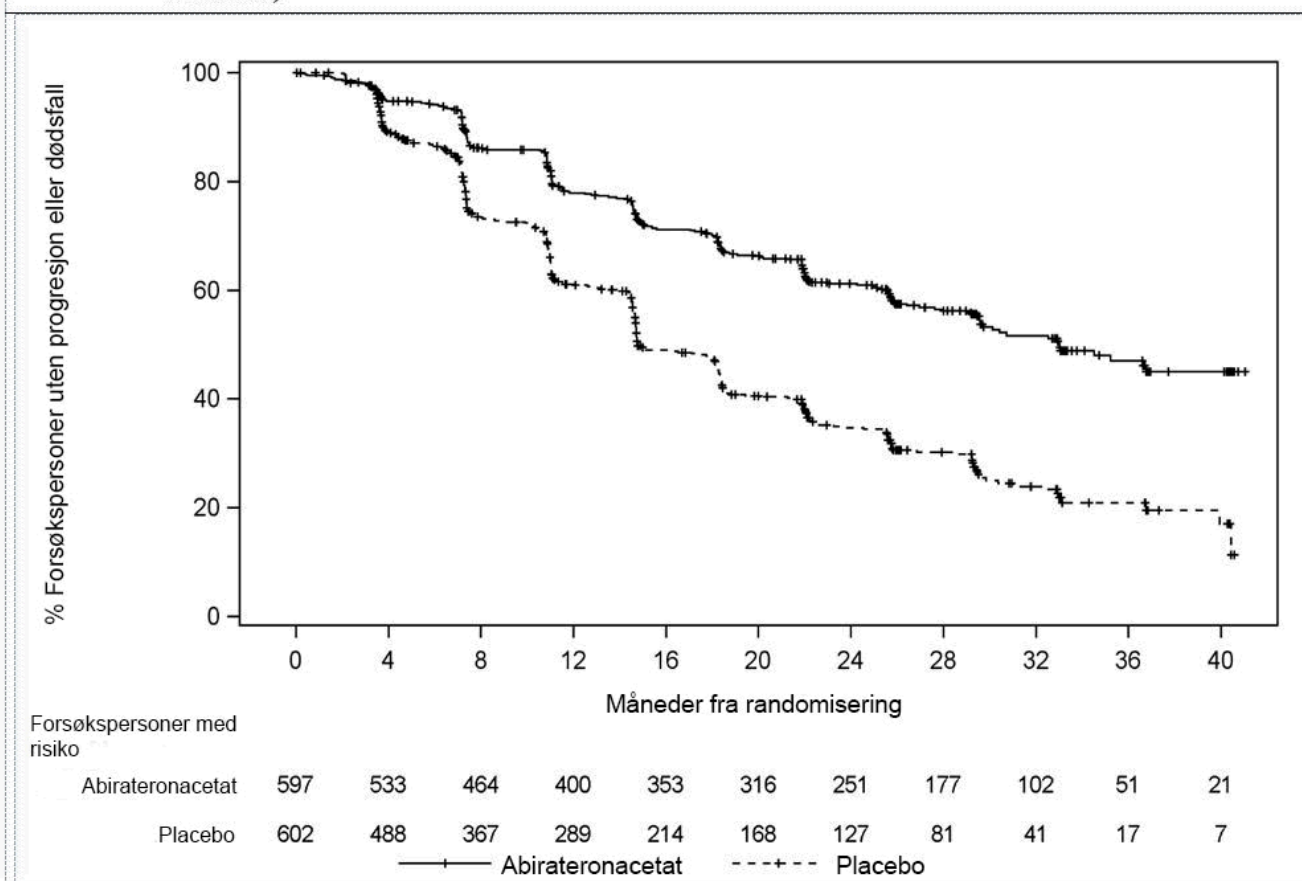
	AA-P	Placebo
Forsøkspersoner randomisert	597	602
Hendelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Utelatt	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid til hendelse (måneder)		
Median (95 % KI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Spredning	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Merk: += utelatt observasjon, NE= kan ikke anslås. Radiografisk progresjon og dødsfall vurderes ved definisjon av rPFS-hendelse. AA-P= forsøkspersoner som fikk abirateronacetat og prednison.

^a p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0/1 eller 2) og visceral lesjon (fravær eller nærvær).

^b Risikoforhold er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av AA-P.

Figur 1: Kaplan Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)



En statistisk signifikant bedring i OS i favør av AA-P pluss ADT ble sett med 38 % reduksjon i risiko for dødsfall sammenlignet med placebo pluss ADT (HR=0,621, 95 % KI: 0,509, 0,756, $p < 0,0001$), som krysser den forhåndsdefinerte grensen for OS ved interimanalyse 1 på 0,010 (se tabell 3 og figur 2).

Tabell 3: Totaloverlevelse, stratifisert analyse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)

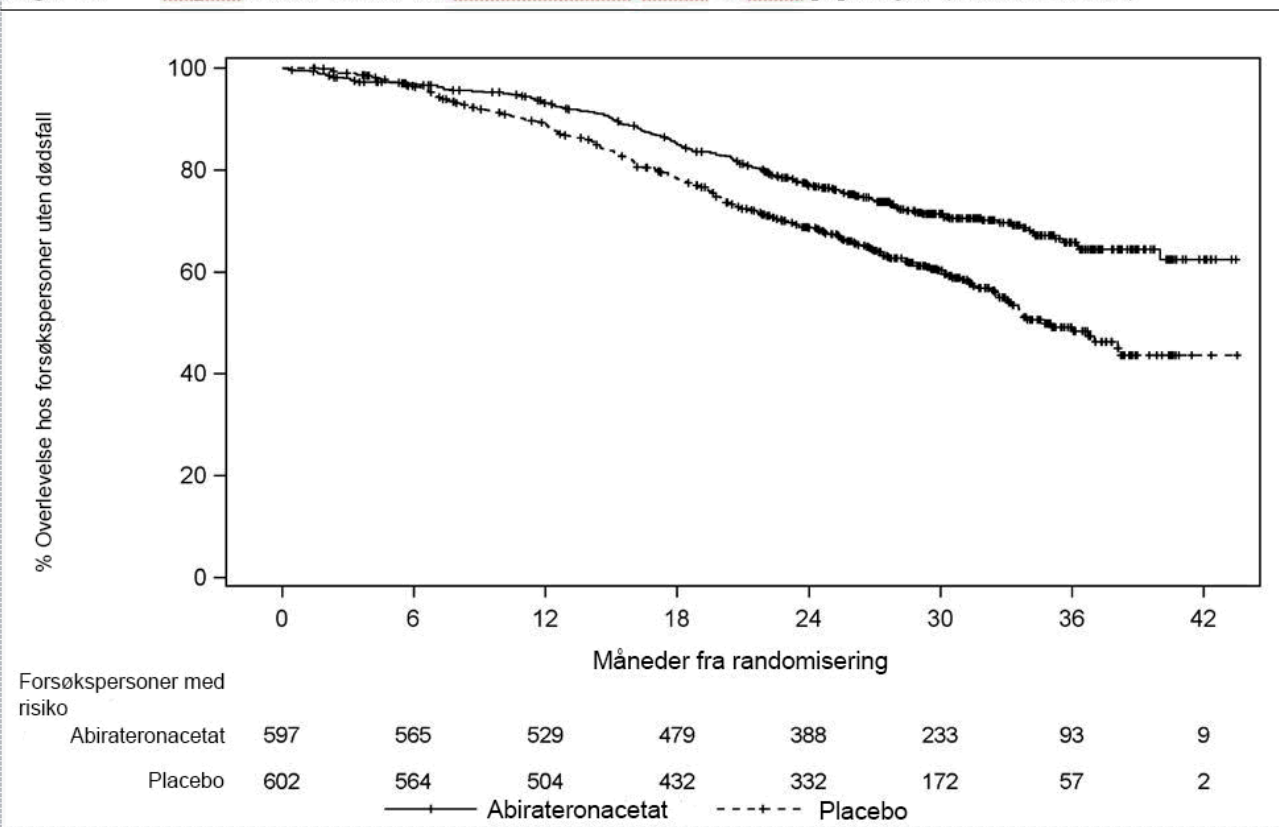
	AA-P	Placebo
Forsøkspersoner randomisert	597	602
Hendelse	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Utelatt	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Totaloverlevelse (måneder)		
Median (95 % KI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Spredning	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Merk: += utelatt observasjon, NE = kan ikke anslås. AA-P= forsøkspersoner som fikk abirateronacetat og prednison

^a p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0/1 eller 2) og visceral lesjon (fravær eller nærvær).

^b Risikoforhold er fra stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold < 1 er i favør av AA-P.

Figur 2: Kaplan Meier-kurver for totaloverlevelse, intent-to-treat-populasjon (studie PCR3011)



Subgruppeanalyser er gjennomgående i favør av behandling med ZYTIGA. Behandlingseffekten av AA-P på rPFS og OS på tvers av de forhåndsdefinerte undergruppene var gunstig og sammenfallende med samlet studiepopulasjon, unntatt for undergruppen ECOG-score 2, hvor det ikke ble sett noen tendens til effekt, men den lille utvalgsstørrelsen (n=40) begrenser muligheten til å trekke relevante konklusjoner.

I tillegg til de observerte forbedringene i totaloverlevelse og rPFS, ble det påvist effekt av behandling med ZYTIGA mot placebo for alle forhåndsdefinerte sekundære endepunktmål som følger:

Tid til skjelettrelatert hendelse (SRE): Det var 30 % reduksjon i risiko for skjelettrelaterte hendelser (HR = 0,703, 95 % KI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Median tid til SRE er ikke nådd i studiegruppen med ZYTIGA eller placebo.

Tid til PSA-progresjon basert på PCWG2-kriterier: Median tid til PSA-progresjon var 33,2 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 7,4 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,299, 95 % KI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

Tid til påfølgende behandling: Median tid til påfølgende behandling ved tidspunkt for interimanalyse var ikke nådd for pasienter som fikk ZYTIGA og var 21,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,415, 95 % KI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

Tid til oppstart av kjemoterapi: Median tid til oppstart av kjemoterapi var ikke nådd for pasienter som fikk ZYTIGA og var 38,9 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,443, 95 % KI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Tid til smerteprogresjon: Median tid til smerteprogresjon var ikke nådd for pasienter som fikk ZYTIGA og var 16,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR = 0,695, 95 % KI: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Mesteparten av de utredende endepunktene var i favør av behandling med abirateronacetat og prednison (AA-P) i forhold til placebo.

Studie 302 (kjemoterapi-naïve pasienter)

Denne studien inkluderte kjemoterapi-naïve pasienter med ingen eller lette symptomer, hvor kjemoterapi fortsatt ikke var klinisk indisert. En score på 0-1 på BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) smerteskjema for verste smerte de siste 24 timene ble ansett som ingen symptomer, og en score på 2-3 ble ansett som lette symptomer.

I studie 302 (n=1088) var medianalderen til de inkluderte pasientene 71 år for pasienter behandlet med ZYTIGA pluss prednison eller prednisolon og 70 år for pasienter behandlet med placebo pluss prednison eller prednisolon. Antall pasienter behandlet med ZYTIGA fordelt etter rase var kaukasiere 520 (95,4 %), svarte 15 (2,8 %), asiatiske 4 (0,7 %) og andre 6 (1,1 %). ECOG-funksjonsstatus (The Eastern Cooperative Oncology Group) var 0 for 76 % av pasientene og 1 for 24 % av pasientene i begge grupper. Femti prosent av pasientene hadde kun skjelettmetastaser, ytterligere 31 % av pasientene hadde skjelett- og bløtvevs- eller lymfeknutemetastaser og 19 % av pasientene hadde kun bløtvevs- eller lymfeknutemetastaser. Pasienter med viscerale metastaser ble ekskludert. Koprimary effektendepunkter var totaloverlevelse og radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). I tillegg til de koprimary endepunktene, ble effekt også vurdert ved hjelp av tid til opiatbruk mot kreftsmerte, tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi, tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng og tid til PSA-progresjon basert på PCWG2-kriterier (Prostate Cancer Working Group-2). Studiebehandlingen ble seponert ved utvetydig klinisk progresjon. Behandlingen kunne også seponeres ved bekreftet radiografisk progresjon basert på utprøvers vurdering.

Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) ble vurdert ved hjelp av sekvensielle billedanalysestudier definert ved PCWG2-kriterier (for skjelettlesjoner) og modifiserte RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (for bløtvevslesjoner). Ved analyse av rPFS ble det brukt sentralt evaluert radiografisk progresjonsvurdering.

Ved den planlagte rPFS-analysen var det 401 hendelser, 150 (28 %) av pasientene behandlet med ZYTIGA og 251 (46 %) av pasientene behandlet med placebo hadde radiografiske holdepunkter for progresjon eller var døde. Det ble observert en signifikant forskjell i rPFS mellom behandlingsgruppene (se tabell 4 og figur 3).

Tabell 4: Studie 302: Radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

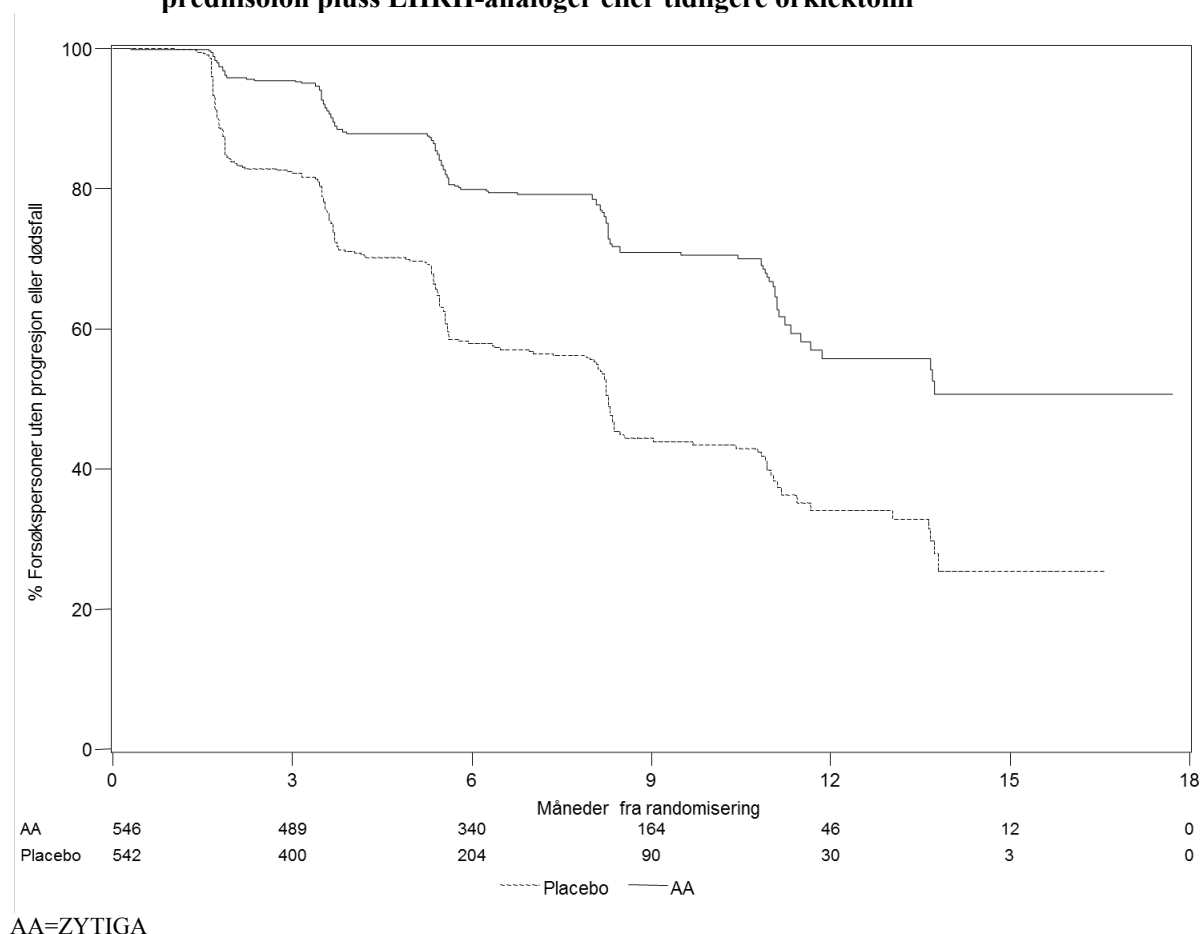
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)		
Progresjon eller dødsfall	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i måneder (95 % KI)	Ikke nådd (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-verdi*	$< 0,0001$	
Risikoforhold** (95 % KI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= Ikke anslått

* p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

** Risikoforhold < 1 er i favør av ZYTIGA

Figur 3: Kaplan Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi



Data fra forsøkspersoner ble imidlertid innhentet helt frem til tidspunktet for den andre interimanalysen av totaloverlevelse (OS). Utprovers radiografiske vurdering av rPFS gjennomført som en oppfølgingsanalyse av sensitivitet er presentert i tabell 5 og figur 4.

Sekshundreogsyv (607) forsøkspersoner fikk radiografisk progresjon eller døde: 271 (50 %) i abirateronacetatgruppen og 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat reduserte risikoen for radiografisk progresjon eller dødsfall med 47 % sammenlignet med placebo (risikoforhold (HR)=0,530; 95 % KI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Median rPFS var 16,5 måneder i abirateronacetatgruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

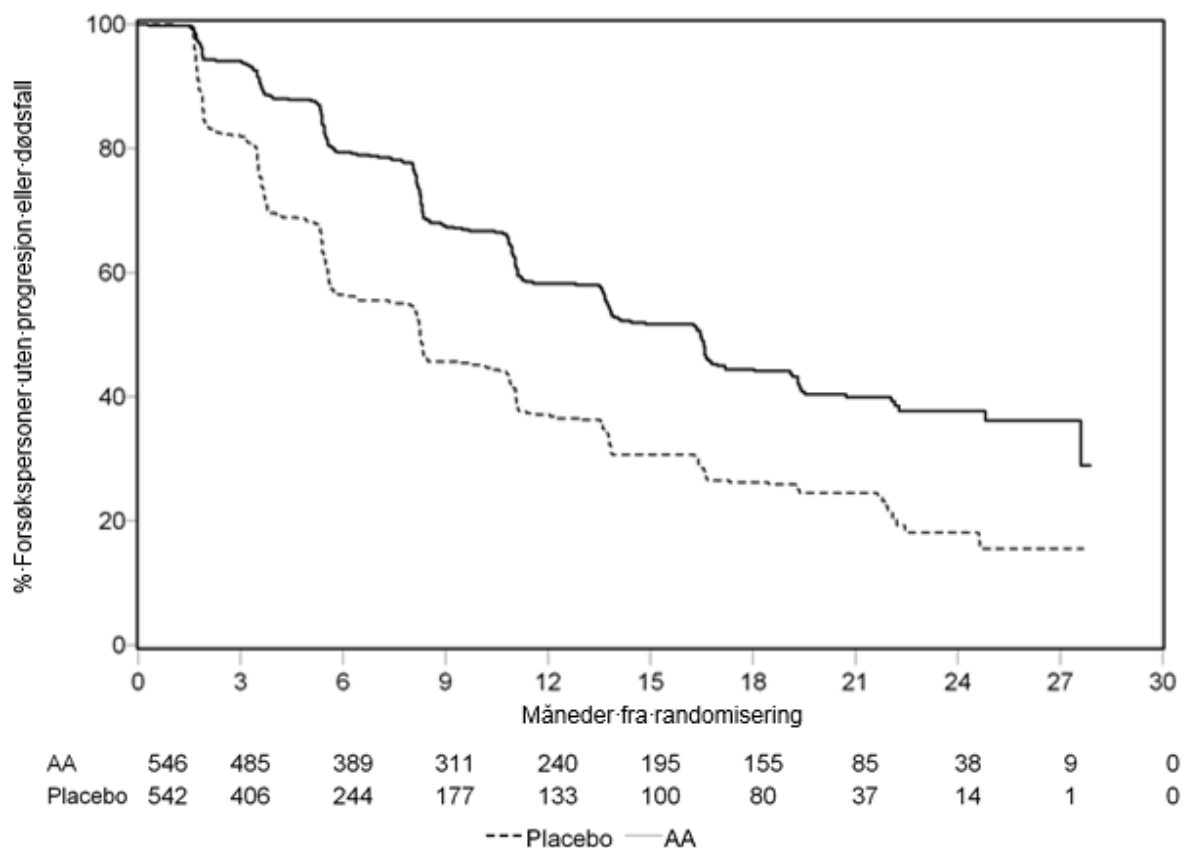
Tabell 5: Studie 302: Radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi (den andre interimanalysen av utprovers OS-vurdering)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)		
Progresjon eller dødsfall	271 (50 %)	336 (62 %)
Median rPFS i måneder	16,5	8,3
(95 % KI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p-verdi*	< 0,0001	
Risikoforhold**	0,530	
(95 % KI)	(0,451; 0,623)	

* p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

** Risikoforhold < 1 er i favør av ZYTIGA

Figur 4: Kaplan Meier-kurver for radiografisk progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi (den andre interimanalysen av utprøvers OS-vurdering)



AA=ZYTIGA

En planlagt interimanalyse (IA) av OS ble gjennomført etter 333 observerte dødsfall. Studien var ublindert med hensyn til størrelse av observert klinisk effekt, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt behandling med ZYTIGA. Totaloverlevelse var lengre for ZYTIGA enn placebo med 25 % risikoreduksjon for dødsfall (HR=0,752; 95 % KI: [0,606, 0,934], p=0,0097), men data på OS var ikke modne, og interimresultatene nådde ikke den forhåndsdefinerte stoppgrensen for statistisk signifikans (se tabell 6). Overlevelse ble fulgt videre etter denne IA.

Den planlagte endelige analysen av OS ble gjennomført etter at 741 dødsfall var observert (median oppfølging på 49 måneder). Sekstifem prosent (354 av 546) av pasientene behandlet med ZYTIGA, sammenlignet med 71 % (387 av 542) av pasientene behandlet med placebo, døde. En statistisk signifikant OS-fordel i favør av gruppen behandlet med ZYTIGA ble vist med 19,4 % reduksjon i risiko for dødsfall (HR=0,806; 95 % KI: [0,697; 0,931], p=0,0033) og en bedring i median OS på 4,4 måneder (ZYTIGA 34,7 måneder, placebo 30,3 måneder) (se tabell 6 og figur 5). Denne bedringen ble vist selv om 44 % av pasientene i placebogruppen fikk ZYTIGA etterpå.

Tabell 6: Studie 302: Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Interim overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	147 (27 %)	186 (34 %)

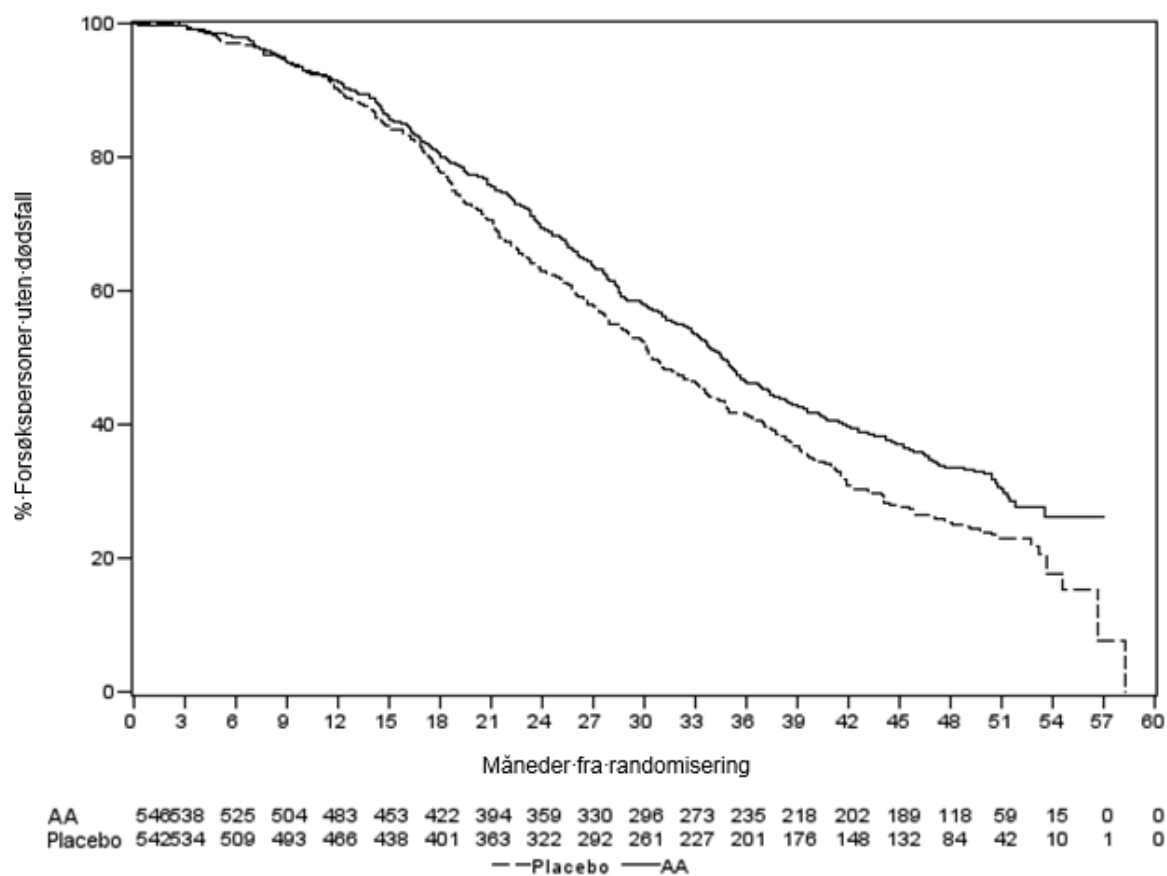
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	Ikke nådd (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-verdi*		0,0097
Risikoforhold** (95 % KI)		0,752 (0,606; 0,934)
Endelig overlevelsesanalyse		
Dødsfall	354 (65 %)	387 (71 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-verdi*		0,0033
Risikoforhold** (95 % KI)		0,806 (0,697; 0,931)

NE= Ikke anslått

* p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter baseline ECOG-score (0 eller 1)

** Risikoforhold < 1 er i favør av ZYTIGA

Figur 5: Kaplan Meier overlevelseskurver for pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi, endelig analyse



AA=ZYTIGA

I tillegg til de observerte forbedringene i totaloverlevelse og rPFS ble det påvist effekt av behandling med ZYTIGA i forhold til placebo for alle sekundære endepunktmål som følger:

Tid til PSA-progresjon basert på PCWG2-kriterier: Median tid til PSA-progresjon var 11,1 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 5,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,488, 95 % KI: [0,420, 0,568], $p < 0,0001$). Tid til PSA-progresjon var omtrent doblet ved ZYTIGA-behandling (HR=0,488). Andelen av forsøkspersoner med bekreftet PSA-respons var større i ZYTIGA-gruppen enn i placebo-gruppen (62 % mot 24 %, $p < 0,0001$). Hos forsøkspersoner med målbar bløtvevssykdom ble det observert signifikant økt antall komplett og delvis tumorrespons ved ZYTIGA-behandling.

Tid til opiatbruk mot kreftmerter: Median tid til opiatbruk mot prostatakreftmerter på tidspunktet for den endelige analysen var 33,4 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 23,4 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,721, 95 % KI: [0,614, 0,846], $p < 0,0001$).

Tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi: Median tid til oppstart av cytotoksisk kjemoterapi var 25,2 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 16,8 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,580, 95 % KI: [0,487, 0,691], $p < 0,0001$).

Tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng: Median tid til forverring av ECOG-funksjonsscore med ≥ 1 poeng var 12,3 måneder for pasienter som fikk ZYTIGA og 10,9 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,821, 95 % KI: [0,714, 0,943], $p=0,0053$).

Følgende studieendepunkter viste en statistisk signifikant fordel i favør av ZYTIGA-behandling:

Objektiv respons: Objektiv respons ble definert som andelen av forsøkspersoner med målbar sykdom som fikk komplett eller delvis respons i henhold til RECIST-kriteriene (baseline lymfeknutestørrelse måtte være ≥ 2 cm for å bli ansett som en mållesjon). Andelen av forsøkspersoner med målbar sykdom ved baseline som hadde en objektiv respons var 36 % i ZYTIGA-gruppen og 16 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Smerter: Behandling med ZYTIGA reduserte signifikant risikoen for gjennomsnittlig smerteintensitetsprogresjon med 18 % sammenlignet med placebo ($p=0,0490$). Median tid til progresjon var 26,7 måneder i ZYTIGA-gruppen og 18,4 måneder i placebogruppen.

Tid til reduksjon av FACT-P (totalscore): Behandling med ZYTIGA reduserte risikoen for reduksjon av FACT-P (totalscore) med 22 % sammenlignet med placebo ($p=0,0028$). Median tid til reduksjon av FACT-P (totalscore) var 12,7 måneder i ZYTIGA-gruppen og 8,3 måneder i placebogruppen.

Studie 301 (pasienter som tidligere hadde fått kjemoterapi)

Studie 301 inkluderte pasienter som tidligere hadde fått docetaxel. Det var ikke et krav at pasientene skulle ha vist sykdomsprogresjon på docetaxel, da toksisitet fra denne kjemoterapien kan ha ført til seponering. Pasientene fortsatte med studiebehandlingen inntil det forelå PSA-progresjon (bekreftet 25 % økning i pasientens baseline/laveste nivå) sammen med protokolldefinert radiografisk progresjon og symptomatisk eller klinisk progresjon. Pasienter som tidligere var behandlet med ketokonazol mot prostatakreft ble ekskludert fra denne studien. Det primære effektendepunktet var totaloverlevelse.

Medianalderen til de inkluderte pasientene var 69 år (39-95 år). Antall pasienter behandlet med ZYTIGA fordelt etter rase var kaukasiere 737 (93,2 %), svarte 28 (3,5 %), asiatiske 11 (1,4 %) og andre 14 (1,8 %). Elleve prosent av de inkluderte pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2, 70 % hadde radiografiske holdepunkter for sykdomsprogresjon med eller uten PSA-progresjon, 70 % hadde én gang tidligere fått cytotoksisk kjemoterapi og 30 % hadde fått to. Levermetastaser ble påvist hos 11 % av pasientene behandlet med ZYTIGA.

I en planlagt analyse foretatt etter 552 observerte dødsfall, var 42 % (333 av 797) av pasientene behandlet med ZYTIGA og 55 % (219 av 398) av pasientene behandlet med placebo, døde. En statistisk signifikant bedring i median totaloverlevelse ble sett hos pasienter behandlet med ZYTIGA (se tabell 7).

Tabell 7: Totaloverlevelse hos pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primær overlevelsesanalyse		
Dødsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % KI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)

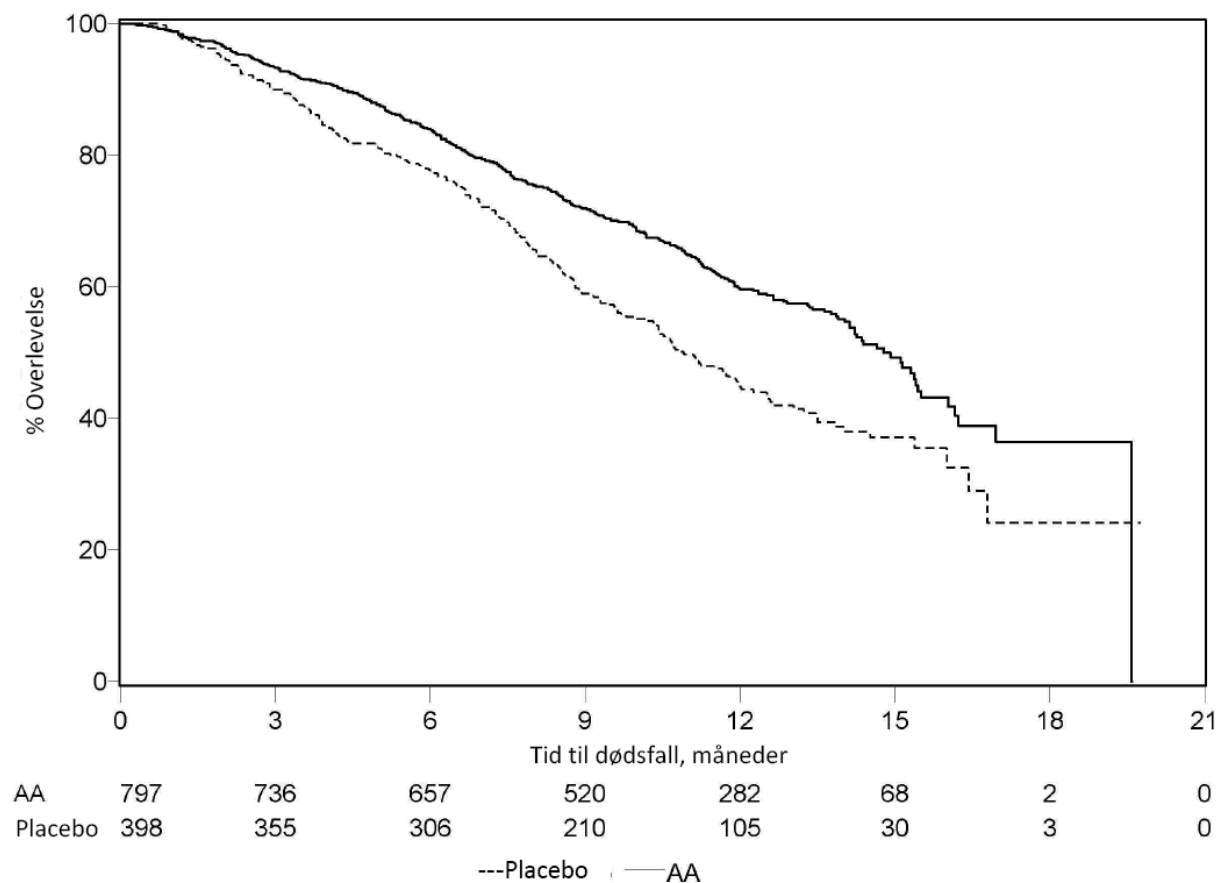
	p-verdi ^a	< 0,0001
	Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)
Oppdatert overlevelsesanalyse		
	Dødsfall (%)	501 (63 %) 274 (69 %)
	Medianoverlevelse (måneder)	15,8 11,2
	(95 % KI)	(14,8; 17,0) (10,4; 13,1)
	Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)

^a p-verdi kommer fra en log-rangtest stratifisert etter ECOG-funksjonsscore (0-1 vs. 2), smertescore (fraværende vs. nærværende), antall tidligere kjemoterapiregimer (1 vs. 2) og type sykdomsprogresjon (kun PSA vs. radiografisk).

^b Risikoforhold kommer fra en stratifisert proporsjonal risikomodell. Risikoforhold <1 er i favør av ZYTIGA

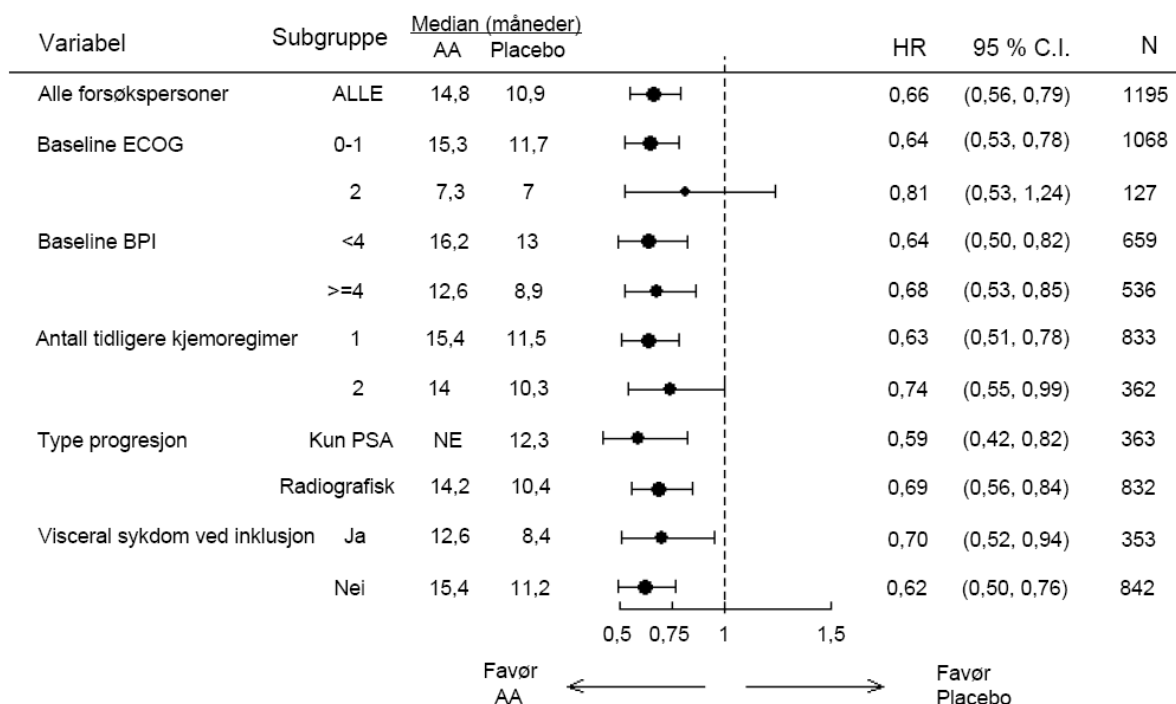
Ved alle evalueringstidspunkter etter de første behandlingsmånedene var en høyere andel av pasientene behandlet med ZYTIGA i live, sammenlignet med andelen av pasienter behandlet med placebo (se figur 6).

Figur 6: Kaplan Meier overlevelseskurver for pasienter behandlet med ZYTIGA eller placebo i kombinasjon med prednison eller prednisolon pluss LHRH-analoger eller tidligere orkiektomi



Subgruppeanalyse av overlevelse viste konsistent bedre overlevelse ved behandling med ZYTIGA (se figur 7).

Figur 7: Totaloverlevelse etter subgruppe: risikoforhold og 95 % konfidensintervall



AA=ZYTIGA, BPI=Brief Pain Inventory smerteskjema, C.I.=konfidensintervall, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsscore, HR=risikoforhold, NE=ikke evaluerbar

I tillegg til den observerte bedringen i totaloverlevelse, var alle sekundære studieendepunkter i favør av ZYTIGA, og statistisk signifikant etter justering for gjentatte tester som følger:

Pasienter som fikk ZYTIGA hadde signifikant høyere total PSA-responsgrad (definert som $\geq 50\%$ reduksjon fra baseline), sammenlignet med pasienter som fikk placebo, 38 % mot 10 %, $p < 0,0001$.

Median tid til PSA-progresjon var 10,2 måneder for pasienter behandlet med ZYTIGA og 6,6 måneder for pasienter behandlet med placebo (HR=0,580; 95 % KI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Median radiografisk progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder for pasienter behandlet med ZYTIGA og 3,6 måneder for pasienter som fikk placebo (HR=0,673; 95 % KI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Smerter

Andelen av pasienter med smertelindring var statistisk signifikant høyere i ZYTIGA-gruppen enn i placebogruppen (44 % mot 27 %, $p=0,0002$). En responder med hensyn til smertelindring ble definert som en pasient som fikk minst 30 % reduksjon fra baseline i BPI-SF verste smerteintensitet de siste 24 timene uten økning i analgetikabruk ved to påfølgende vurderinger med fire ukers mellomrom. Kun pasienter med baselinesmerte ≥ 4 og minst én smertere registrering etter baseline ble analysert (N=512) med hensyn til smertelindring.

En lavere andel av pasientene behandlet med ZYTIGA hadde smerteprogresjon sammenlignet med pasienter som fikk placebo etter 6 (22 % mot 28 %), 12 (30 % mot 38 %) og 18 måneder (35 % mot 46 %). Smerteprogresjon var definert som en økning fra baseline $\geq 30\%$ i BPI-SF verste smerteintensitet de siste 24 timene uten reduksjon i analgetikabruk ved to påfølgende kontroller, eller en økning $\geq 30\%$ i analgetikabruk ved to påfølgende kontroller. Tid til smerteprogresjon i 25-persentilen var 7,4 måneder i ZYTIGA-gruppen og 4,7 måneder i placebogruppen.

Skjelettrelaterte hendelser

En lavere andel av pasientene i ZYTIGA-gruppen hadde skjelettrelaterte hendelser sammenlignet med placebogruppen etter 6 måneder (18 % mot 28 %), 12 måneder (30 % mot 40 %) og 18 måneder (35 % mot 40 %). Tid til første skjelettrelaterte hendelse i 25-persentilen i ZYTIGA-gruppen var dobbelt så lang som i kontrollgruppen, 9,9 måneder mot 4,9 måneder. En skjelettrelatert hendelse var definert som en patologisk fraktur, ryggmargskompresjon, palliativ stråling av skjelett eller ortopedisk kirurgi.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ZYTIGA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved avansert prostatakreft. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til abirateron og abirateronacetat er undersøkt hos friske forsøkspersoner, pasienter med metastaserende, avansert prostatakreft og forsøkspersoner uten kreft med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Abirateronacetat omdannes raskt *in vivo* til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntese (se pkt. 5.1).

Absorpsjon

Etter oralt inntak av abirateronacetat i fastende tilstand nås maksimal plasmakonsentrasjon av abirateron etter ca. 2 timer.

Inntak av abirateronacetat sammen med mat, sammenlignet med inntak i fastende tilstand, medførte inntil 10 ganger [AUC] og inntil 17 ganger [C_{max}] høyere gjennomsnittlig systemisk abirateroneksponering, avhengig av måltidets fettinnhold. Gitt vanlig variasjon i måltidens innhold og sammensetning, kan inntak av ZYTIGA sammen med måltider medføre svært varierende eksponering. ZYTIGA skal derfor ikke tas sammen med mat. Det bør tas minst to timer etter matinntak, og ingen mat bør inntas før minst én time etter inntak av ZYTIGA. Tablettene skal svelges hele med vann (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av ^{14}C -abirateron i humant plasma er 99,8 %. Tilsynelatende distribusjonsvolum er ca. 5630 l og indikerer at abirateron har omfattende distribusjon til perifert vev.

Biotransformasjon

Etter oralt inntak av ^{14}C -abirateronacetat som kapsler hydrolyseres abirateronacetat til abirateron, som gjennomgår metabolisme som omfatter sulfatering, hydroksylering og oksidering, primært i lever. Mesteparten av den sirkulerende radioaktiviteten (ca. 92 %) finnes i form av metabolitter av abirateron. Av 15 påvisbare metabolitter representerer 2 hovedmetabolitter, abirateronsulfat og N-oksidabirateronsulfat, hver ca. 43 % av den totale radioaktiviteten.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid for abirateron i plasma er ca. 15 timer basert på data fra friske forsøkspersoner. Etter oralt inntak av ^{14}C -abirateronacetat 1000 mg gjenfinnes ca. 88 % av den radioaktive dosen i feces og ca. 5 % i urin. Hovedforbindelsene i feces er uendret abirateronacetat og abirateron (henholdsvis ca. 55 % og 22 % av den gitte dosen).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til abirateronacetat ble undersøkt hos forsøkspersoner med underliggende lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) og hos friske forsøkspersoner. Systemisk abirateroneksponering etter en oral enkeltdose på 1000 mg økte med henholdsvis ca. 11 % og 260 % hos forsøkspersoner med underliggende lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Gjennomsnittlig halveringstid for abirateron er forlenget til ca. 18 timer hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon og til ca. 19 timer hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon.

I en annen studie ble de farmakokinetiske egenskapene til abirateron undersøkt hos forsøkspersoner med pre-eksisterende alvorlig (n = 8) nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og hos 8 friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon. AUC for abirateron økte med omtrent 600 %, og fraksjonen av fritt medikament økte med 80 % hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon i sammenligning med forsøkspersoner med normal leverfunksjon.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med underliggende lett nedsatt leverfunksjon. Bruk av abirateronacetat bør overveies nøye hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, hvor nytten helt klart må oppveie mulig risiko (se pkt. 4.2 og 4.4). Abirateronacetat skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Hos pasienter som utvikler levertoksisitet under behandling kan seponering av behandlingen eller dosejustering være nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til abirateronacetat ble sammenlignet hos pasienter med terminal nyresykdom i et stabilt hemodialyseopplegg og tilsvarende forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Systemisk abirateroneksponering etter en oral enkeltdose på 1000 mg var ikke høyere hos forsøkspersoner med terminal nyresykdom i dialyse. Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert sterkt nedsatt nyrefunksjon, krever ingen dosereduksjon (se pkt. 4.2). Det foreligger imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med prostatakreft og sterkt nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I alle dyrestudier av toksisitet var sirkulerende testosteronnivåer signifikant redusert. Som følge av dette ble det sett reduksjon i organvekt og morfologiske og/eller histopatologiske forandringer i kjønnsorganer, binyrer, hypofyse og brystkjertler. Alle forandringer var helt eller delvis reversible. Forandringene i kjønnsorganer og androgenfølsomme organer er forenlige med abiraterons farmakologi. Alle behandlingsrelaterte hormonforandringer var reversible eller opphørte etter 4 ukers pause.

I fertilitetsstudier med både hann- og hunnrotter medførte abirateronacetat en fertilitetsreduksjon, som var helt reversibel innen 4 til 16 uker etter at abirateronacetat ble seponert.

I en utviklingstoksisitetsstudie med rotter påvirket abirateronacetat graviditet, inkludert redusert fostervekt og overlevelse. Påvirkning av eksterne kjønnsorganer ble observert selv om abirateronacetat ikke var teratogent.

I disse fertilitets- og utviklingstoksisitetsstudiene utført med rotter var alle effekter relatert til abiraterons farmakologiske aktivitet.

Bortsett fra forandringer i kjønnsorganer sett i alle dyrestudier av toksisitet, indikerer prekliniske data ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale. Abirateronacetat var ikke karsinogent i en 6-månedersstudie med transgene (Tg.rasH2) mus. I en 24-måneders karsinogenitetsstudie med rotter økte abirateronacetat forekomsten av interstitialcellesvulster i testiklene. Dette funnet anses å være relatert til abiraterons farmakologiske virkning og spesifikt for rotter. Abirateronacetat var ikke karsinogent hos hunnrotter.

Virkestoffet abirateron viser en miljørerisiko for vannmiljøet, spesielt for fisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (silifisert)
KrySSkarmellosenatrium
HyPROMellose 2910 (15 mPa.S)
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Jernoksid svart (E172)
Jernoksid rødt (E172)
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVdC/PE/PVC/aluminium blister med 14 filmdrasjerte tabletter i en pappmappe. Hver eske inneholder (56 filmdrasjerte tabletter) 4 mapper.
PVdC/PE/PVC/aluminium blister med 12 filmdrasjerte tabletter i en pappmappe. Hver eske inneholder (60 filmdrasjerte tabletter) 5 mapper.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 5.3).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/714/002 - 56 filmdrasjerte tabletter (4 mapper à 14)

EU/1/11/714/003 - 60 filmdrasjerte tabletter (5 mapper à 12)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. september 2011

Dato for siste fornyelse: 26. mai 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE 250 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZYTIGA 250 mg tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 250 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ta ZYTIGA minst to timer etter at du har spist og ingenting skal spises før minst én time etter inntak av ZYTIGA.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kvinner som er eller kan være gravide skal ikke håndtere ZYTIGA uten hansker.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/714/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZYTIGA 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKSETIKETT 250 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 250 mg tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 250 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ta ZYTIGA minst to timer etter at du har spist og ingenting skal spises før minst én time etter inntak av ZYTIGA.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kvinner som er eller kan være gravide skal ikke håndtere ZYTIGA uten hansker.

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/714/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE 500 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZYTIGA 500 mg filmdrasjerte tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium.
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Ta ZYTIGA minst to timer etter at du har spist og ingenting skal spises før minst én time etter inntak av ZYTIGA.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/714/002 (56 filmdrasjerte tabletter)
EU/1/11/714/003 (60 filmdrasjerte tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZYTIGA 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

MAPPE 500 mg (30 dager)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 500 mg filmdrasjerte tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

12 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Fyll inn ukedagene dine

Startdato:

Dag

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ta ZYTIGA minst to timer etter at du har spist og ingenting skal spises før minst én time etter inntak av ZYTIGA.

Svelg tablettene hele med vann.

Ikke del tablettene.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/714/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZYTIGA 500 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**MAPPE 500 mg (28 dager)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZYTIGA 500 mg filmdrasjerte tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ta ZYTIGA minst to timer etter at du har spist og ingenting skal spises før minst én time etter inntak av ZYTIGA.

Svelg tablettene hele med vann.

Ikke del tablettene.

Mandag

Tirsdag

Onsdag

Torsdag

Fredag

Lørdag

Søndag

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/714/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ZYTIGA 500 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER 500 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZYTIGA 500 mg filmdrasjerte tabletter
abirateronacetat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ZYTIGA 250 mg tabletter abirateronacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZYTIGA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ZYTIGA
3. Hvordan du bruker ZYTIGA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ZYTIGA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZYTIGA er og hva det brukes mot

ZYTIGA inneholder et legemiddel som kalles abirateronacetat. Det brukes til å behandle prostatakreft med spredning til andre deler av kroppen hos voksne menn. ZYTIGA hindrer at kroppen din lager testosteron, og dette kan bremse veksten av prostatakreft.

Forskrives ZYTIGA på et tidlig stadium av sykdommen, hvor hormonbehandling fortsatt har effekt, brukes det sammen med legemidler som senker testosteronnivået (androgensuppressiv behandling).

Når du bruker dette legemidlet, vil legen din også forskrive et annet legemiddel som kalles prednison eller prednisolon. Dette er for å redusere faren for at du får høyt blodtrykk, for mye vann i kroppen (væskeansamling) eller redusert mengde av kalium i blodet.

2. Hva du må vite før du bruker ZYTIGA

Bruk ikke ZYTIGA

- dersom du er allergisk overfor abirateronacetat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er kvinne, spesielt dersom du er gravid. ZYTIGA skal kun brukes av mannlige pasienter.
- dersom du har alvorlig leverskade.
- i kombinasjon med Ra-223 (som brukes til behandling av prostatakreft).

Bruk ikke dette legemidlet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet:

- hvis du har leverproblemer
- hvis du har blitt fortalt at du har høyt blodtrykk eller hjertesvikt eller lavt kaliumnivå i blodet (lavt kaliumnivå i blodet kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer)
- hvis du har hatt andre hjerte- eller karproblemer

- hvis du har uregelmessig eller høy puls
- hvis du er kortpustet
- hvis du raskt har gått opp i vekt
- hvis du har hevelser i føtter, ankler eller ben
- hvis du tidligere har tatt et legemiddel som heter ketokonazol mot prostatakreft
- om behovet for å ta dette legemidlet sammen med prednison eller prednisolon
- om mulige påvirkninger av skjelettet
- hvis du har høyt blodsukker

Informér legen dersom du har blitt fortalt at du har hjerte- eller karsykdom, inkludert hjerterytmeproblemer (arytmi), eller behandles med legemidler mot slik sykdom.

Informér legen dersom du har gulning av huden eller øynene, mørkere urin eller kraftig kvalme eller oppkast, da dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer. I sjeldne tilfeller kan det oppstå leverfunksjonssvikt (kalt akutt leversvikt) som kan være dødelig.

Redusert antall røde blodceller, redusert sexlyst (libido), muskelsvakhet og/eller muskelsmerter kan forekomme.

ZYTIGA må ikke gis i kombinasjon med Ra-223 på grunn av mulig økt risiko for benbrudd eller dødsfall.

Du må vente 5 dager før behandling med Ra-223 kan startes opp, dersom du planlegger å ta Ra-223 etter behandling med ZYTIGA og prednison/prednisolon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Blodprøver

ZYTIGA kan påvirke leveren uten at du nødvendigvis får noen symptomer. Når du bruker dette legemidlet, kommer legen til å sjekke blodprøver regelmessig for eventuell leverpåvirkning.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til bruk hos barn og ungdom. Oppsøk sykehus umiddelbart hvis barn eller ungdom har fått i seg ZYTIGA ved et uhell. Ta med deg pakningsvedlegget for å vise det til legen.

Andre legemidler og ZYTIGA

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er viktig fordi ZYTIGA kan øke virkningen av mange legemidler, inkludert hjertelegemidler, beroligende midler, urtelegemidler (f.eks. johannesurt) og andre legemidler. Det er mulig at legen vil endre dosen av disse legemidlene. Visse legemidler kan også øke eller redusere ZYTIGAs virkning. Dette kan medføre bivirkninger eller at ZYTIGA ikke virker så godt som det skal.

Androgenhemmende behandling kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer. Informér legen din dersom du får legemidler som

- brukes til behandling av hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol)
- øker risikoen for hjerterytmeproblemer [f.eks. metadon (brukes til smertelindring og ved rusavvenning), moksifloksacin (et antibiotikum), antipsykotika (brukes mot alvorlige sinnslidelser)].

Rådfør deg med lege dersom du bruker noen av legemidlene listet opp ovenfor.

Inntak av ZYTIGA sammen med mat

- Dette legemidlet skal ikke tas sammen med mat (se avsnitt 3 "Bruk av dette legemidlet").

- Inntak av ZYTIGA sammen med mat kan forårsake bivirkninger.

Graviditet og amming

ZYTIGA er ikke til bruk hos kvinner.

- **Dette legemidlet kan forårsake skader på det ufødte barnet hvis det brukes av gravide kvinner.**
- **Kvinner som er gravide eller som kan være gravide, bør bruke hansker hvis de skal berøre eller håndtere ZYTIGA.**
- **Hvis du har sex med en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke kondom pluss annen sikker prevensjon.**
- **Hvis du har sex med en gravid kvinne, skal du bruke kondom for å beskytte det ufødte barnet.**

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet påvirker din evne til å kjøre og bruke verktøy eller maskiner.

ZYTIGA inneholder laktose og natrium

- ZYTIGA inneholder laktose (en sukertype). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- Dette legemidlet inneholder også ca. 27 mg natrium i en daglig dose på fire tabletter. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en saltfattig diett.

3. Hvordan du bruker ZYTIGA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er 1000 mg (fire tabletter) én gang daglig.

Bruk av dette legemidlet

- Innta dette legemidlet via munnen.
- **Ta ikke ZYTIGA sammen med mat.**
- **Ta ZYTIGA minst to timer etter at du har spist. Etter inntak av ZYTIGA, skal ingenting spises før det har gått minst én time (se avsnitt 2 "Inntak av ZYTIGA sammen med mat").**
- Svelg tablettene hele med vann.
- Ikke del tablettene.
- ZYTIGA tas sammen med et legemiddel som kalles prednison eller prednisolon. Bruk prednison eller prednisolon slik legen din har fortalt deg.
- Du må ta prednison eller prednisolon hver dag mens du tar ZYTIGA.
- Mengden av prednison eller prednisolon du skal ta kan måtte endres hvis det oppstår en medisinsk akutsituasjon. Legen forteller deg om du må endre mengden av prednison eller prednisolon. Ikke slutt å ta prednison eller prednisolon hvis ikke legen din ber deg om det.

Legen kan også forskrive andre legemidler mens du tar ZYTIGA og prednison eller prednisolon.

Dersom du tar for mye av ZYTIGA

Rådfør deg med lege eller oppsøk sykehus omgående dersom du tar for mye.

Dersom du har glemt å ta ZYTIGA

- Dersom du har glemt å ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon, skal du ta din vanlige dose neste dag.
- Dersom du har glemt å ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon mer enn én dag, skal du omgående rådføre deg med legen.

Dersom du avbryter behandling med ZYTIGA

Ikke slutt å ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon hvis ikke legen din ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta ZYTIGA og oppsøk lege omgående hvis du merker noe av følgende:

- Muskelsvakhhet, muskelrykninger eller hjertebank. Dette kan være tegn på at kaliumnivået i blodet er lavt.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

Vann i bena eller føttene, lavt kaliumnivå i blodet, forhøyede leverfunksjonsprøver, høyt blodtrykk, urinveisinfeksjon, diaré.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

Høyt fettnivå i blodet, brystmerter, uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer), hjertesvikt, høy puls, alvorlige infeksjoner kalt sepsis, benbrudd, fordøyelsesbesvær, blod i urinen, utslett.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

Binyreproblemer (relatert til problemer med salt- og vannbalansen), hjerterytmeforstyrrelser (arytmi), muskelsvakhhet og/eller muskelsmerter.

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

Lungeirritasjon (også kalt allergisk alveolitt).

Leverfunksjonssvikt (også kalt akutt leversvikt).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Hjerteinfarkt, forandringer i EKG - elektrokardiogram (QT-forlengelse).

Bentap kan forekomme hos menn som får behandling for prostatakreft. ZYTIGA i kombinasjon med prednison eller prednisolon kan øke bentapet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ZYTIGA

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten til boksen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ZYTIGA

- Virkestoff er abirateronacetat. Hver tablett inneholder 250 mg abirateronacetat.

- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, povidon (K29/K32), kolloidal vannfri silika og natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2, "ZYTIGA inneholder laktose og natrium").

Hvordan ZYTIGA ser ut og innholdet i pakningen

- ZYTIGA tabletter er hvite til offwhite, ovale (15,9 mm lengde x 9,5 mm bredde), med "AA250" skrevet på den ene siden.
- Tablettene leveres i en plastboks med barnesikret lukkeanordning. Hver boks inneholder 120 tabletter. Hver eske inneholder én boks.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ZYTIGA 500 mg filmdrasjerte tabletter abirateronacetat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZYTIGA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ZYTIGA
3. Hvordan du bruker ZYTIGA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ZYTIGA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZYTIGA er og hva det brukes mot

ZYTIGA inneholder et legemiddel som kalles abirateronacetat. Det brukes til å behandle prostatakrefte med spredning til andre deler av kroppen hos voksne menn. ZYTIGA hindrer at kroppen din lager testosteron, og dette kan bremse veksten av prostatakrefte.

Forskrives ZYTIGA på et tidlig stadium av sykdommen, hvor hormonbehandling fortsatt har effekt, brukes det sammen med en legemiddel som senker testosteronnivået (androgensuppressiv behandling).

Når du bruker dette legemidlet, vil legen din også forskrive et annet legemiddel som kalles prednison eller prednisolon. Dette er for å redusere faren for at du får høyt blodtrykk, for mye vann i kroppen (væskeansamling) eller redusert mengde av kalium i blodet.

2. Hva du må vite før du bruker ZYTIGA

Bruk ikke ZYTIGA

- dersom du er allergisk overfor abirateronacetat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er kvinne, spesielt dersom du er gravid. ZYTIGA skal kun brukes av mannlige pasienter.
- dersom du har alvorlig leverskade.
- i kombinasjon med Ra-223 (som brukes til behandling av prostatakrefte).

Bruk ikke dette legemidlet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet:

- hvis du har leverproblemer
- hvis du har blitt fortalt at du har høyt blodtrykk eller hjertesvikt eller lavt kaliumnivå i blodet (lavt kaliumnivå i blodet kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer)
- hvis du har hatt andre hjerte- eller karproblemer

- hvis du har uregelmessig eller høy puls
- hvis du er kortpustet
- hvis du raskt har gått opp i vekt
- hvis du har hevelser i føtter, ankler eller ben
- hvis du tidligere har tatt et legemiddel som heter ketokonazol mot prostatakreft
- om behovet for å ta dette legemidlet sammen med prednison eller prednisolon
- om mulige påvirkninger av skjelettet
- hvis du har høyt blodsukker

Informér legen dersom du har blitt fortalt at du har hjerte- eller karsykdom, inkludert hjerterytmeproblemer (arytmi), eller behandles med legemidler mot slik sykdom.

Informér legen dersom du har gulning av huden eller øynene, mørkere urin eller kraftig kvalme eller oppkast, da dette kan være tegn eller symptomer på leverproblemer. I sjeldne tilfeller kan det oppstå leverfunksjonssvikt (kalt akutt leversvikt) som kan være dødelig.

Redusert antall røde blodceller, redusert sexlyst (libido), muskelsvakhet og/eller muskelsmerter kan forekomme.

ZYTIGA må ikke gis i kombinasjon med Ra-223 på grunn av mulig økt risiko for benbrudd eller dødsfall.

Du må vente 5 dager før behandling med Ra-223 kan startes opp, dersom du planlegger å ta Ra-223 etter behandling med ZYTIGA og prednison/prednisolon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Blodprøver

ZYTIGA kan påvirke leveren uten at du nødvendigvis får noen symptomer. Når du bruker dette legemidlet, kommer legen til å sjekke blodprøver regelmessig for eventuell leverpåvirkning.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke til bruk hos barn og ungdom. Oppsøk sykehus umiddelbart hvis barn eller ungdom har fått i seg ZYTIGA ved et uhell. Ta med deg pakningsvedlegget for å vise det til legen.

Andre legemidler og ZYTIGA

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er viktig fordi ZYTIGA kan øke virkningen av mange legemidler, inkludert hjertelegemidler, beroligende midler, urtelegemidler (f.eks. johannesurt) og andre legemidler. Det er mulig at legen vil endre dosen av disse legemidlene. Visse legemidler kan også øke eller redusere ZYTIGAs virkning. Dette kan medføre bivirkninger eller at ZYTIGA ikke virker så godt som det skal.

Androgenhemmende behandling kan øke risikoen for hjerterytmeproblemer. Informér legen din dersom du får legemidler som

- brukes til behandling av hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol)
- øker risikoen for hjerterytmeproblemer [f.eks. metadon (brukes til smertelindring og ved rusavvenning), moksifloksacin (et antibiotikum), antipsykotika (brukes mot alvorlige sinnslidelser)].

Rådfør deg med lege dersom du bruker noen av legemidlene listet opp ovenfor.

Inntak av ZYTIGA sammen med mat

- Dette legemidlet skal ikke tas sammen med mat (se avsnitt 3 ”Bruk av dette legemidlet”).

- Inntak av ZYTIGA sammen med mat kan forårsake bivirkninger.

Graviditet og amming

ZYTIGA er ikke til bruk hos kvinner.

- **Dette legemidlet kan forårsake skader på det ufødte barnet hvis det brukes av gravide kvinner.**
- **Hvis du har sex med en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke kondom pluss annen sikker prevensjon.**
- **Hvis du har sex med en gravid kvinne, skal du bruke kondom for å beskytte det ufødte barnet.**

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet påvirker din evne til å kjøre og bruke verktøy eller maskiner.

ZYTIGA inneholder laktose og natrium

- ZYTIGA inneholder laktose (en sukkertype). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- Dette legemidlet inneholder også ca. 27 mg natrium i en daglig dose på to tabletter. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en saltfattig diett.

3. Hvordan du bruker ZYTIGA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er 1000 mg (to tabletter) én gang daglig.

Bruk av dette legemidlet

- Innta dette legemidlet via munnen.
- **Ta ikke ZYTIGA sammen med mat.**
- **Ta ZYTIGA minst to timer etter at du har spist. Etter inntak av ZYTIGA, skal ingenting spises før det har gått minst én time (se avsnitt 2 "Inntak av ZYTIGA sammen med mat").**
- Svelg tablettene hele med vann.
- Ikke del tablettene.
- ZYTIGA tas sammen med et legemiddel som kalles prednison eller prednisolon. Bruk prednison eller prednisolon slik legen din har fortalt deg.
- Du må ta prednison eller prednisolon hver dag mens du tar ZYTIGA.
- Mengden av prednison eller prednisolon du skal ta kan måtte endres hvis det oppstår en medisinsk akutt situasjon. Legen forteller deg om du må endre mengden av prednison eller prednisolon. Ikke slutt å ta prednison eller prednisolon hvis ikke legen din ber deg om det.

Legen kan også forskrive andre legemidler mens du tar ZYTIGA og prednison eller prednisolon.

Dersom du tar for mye av ZYTIGA

Rådfør deg med lege eller oppsøk sykehus omgående dersom du tar for mye.

Dersom du har glemt å ta ZYTIGA

- Dersom du har glemt å ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon, skal du ta din vanlige dose neste dag.
- Dersom du har glemt å ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon mer enn én dag, skal du omgående rådføre deg med legen.

Dersom du avbryter behandling med ZYTIGA

Ikke slutt å ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon hvis ikke legen din ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta ZYTIGA og oppsøk lege omgående hvis du merker noe av følgende:

- Muskelsvakhet, muskelrykninger eller hjertebank. Dette kan være tegn på at kaliumnivået i blodet er lavt.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

Vann i bena eller føttene, lavt kaliumnivå i blodet, forhøyede leverfunksjonsprøver, høyt blodtrykk, urinveisinfeksjon, diaré.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

Høyt fettnivå i blodet, brystmerter, uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer), hjertesvikt, høy puls, alvorlige infeksjoner kalt sepsis, benbrudd, fordøyelsesbesvær, blod i urinen, utslett.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

Binyreproblemer (relatert til problemer med salt- og vannbalansen), hjerterytmeforstyrrelser (arytmi), muskelsvakhet og/eller muskelsmerter.

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

Lungeirritasjon (også kalt allergisk alveolitt).

Leverfunksjonssvikt (også kalt akutt leversvikt).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Hjerteinfarkt, forandringer i EKG - elektrokardiogram (QT-forlengelse).

Bentap kan forekomme hos menn som får behandling for prostatakreft. ZYTIGA i kombinasjon med prednison eller prednisolon kan øke bentapet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ZYTIGA

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, pappmappen og blisteret. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ZYTIGA

- Virkestoff er abirateronacetat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg abirateronacetat.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose (silifisert), krysskarmellosenatrium, hypromellose 2910 (15 mPa.S), laktosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika og natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2, "ZYTIGA inneholder laktose og natrium"). Filmdrasjeringen inneholder jernoksid svart (E172), jernoksid rødt (E172), makrogol 3350, polyvinylalkohol, talkum og titandioksid.

Hvordan ZYTIGA ser ut og innholdet i pakningen

- ZYTIGA tabletter er lilla, ovale, filmdrasjerte (20 mm lengde x 10 mm bredde), med "AA" skrevet på den ene siden og "500" på den andre siden.
Hver 28-dagerseske inneholder 56 filmdrasjerte tabletter i 4 pappmapper med 14 filmdrasjerte tabletter i hver.
Hver 30-dagerseske inneholder 60 filmdrasjerte tabletter i 5 pappmapper med 12 filmdrasjerte tabletter i hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for abirateron har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på en kumulativ gjennomgang av data i forhold til latens av tilfeller av rabdomyolyse/myopati, oppstod nesten halvparten av disse tilfellene mellom 1 til 6 måneder etter oppstart av behandling med abirateronacetat. Basert på denne observerte tendensen bør produktinformasjonen (preparatomtale pkt. 4.4) oppdateres for å gjenspeile at rabdomyolyse/myopati kan oppstå mellom 1 til 6 måneder etter oppstart av behandling med abirateronacetat.

I tillegg bør pkt. 4.3 og 4.4 i preparatomtalen endres for å gjenspeile kontraindikasjonen for bruk av Xofigo (radium-223) i kombinasjon med abirateronacetat og prednison/prednisolon, og den økte risikoen for frakturer og mortalitet hos pasienter som behandles med radium-223 i kombinasjon med abirateron.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for abirateron mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder abirateron er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).