

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYTIGA, 250 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 250 mg octanu abirateronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 189 mg laktozy i 6,8 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Owalne tabletki w kolorze białym do złamanej bieli, o długości 15,9 mm i szerokości 9,5 mm z wytłoczonym oznakowaniem AA250 po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

- leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT) (patrz punkt 5.1)
- leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (patrz punkt 5.1)
- leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być zalecany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem (patrz poniżej „Sposób podawania”). Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### *Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu*

W leczeniu mHSPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

W leczeniu mCRPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

### *Zalecana obserwacja*

Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże, pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem ZYTIGA, należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie  $\geq 4,0$  mM.

U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia  $\geq 3$ . w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem ZYTIGA, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.

W przypadku pominięcia dawki dobowej, zarówno produktu leczniczego ZYTIGA, jak i prednizonu lub prednizolonu, należy wznowić leczenie zwykle stosowaną dawką dobową następnego dnia.

### *Hepatotoksyczność*

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy [GGN] ), należy natychmiast wstrzymać leczenie (patrz punkt 4.4). Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce 500 mg (dwie tabletki) raz na dobę. U pacjentów, u których wznowiono leczenie, należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy przynajmniej co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać go ponownie.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, klasy A wg Child-Pugh.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w populacji dzieci i młodzieży.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy ZYTIGA podaje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa C wg Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2)].
- Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów

ZYTIGA może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów (patrz punkt 4.8) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów, wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastoju płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebyłym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

Produkt ZYTIGA należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Badania fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA nie obejmowały pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca, potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 0311 i 302) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50%. Z badań 301 i 302 wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi arytmiami komorowymi, wymagającymi leczenia. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) < 50% lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (w badaniu 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (w badaniach 301 i 302) (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, nieopanowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia produktem ZYTIGA należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. U pacjentów z hipokaliemią, podczas leczenia produktem ZYTIGA, stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca (patrz punkt 4.2).

#### Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki (patrz punkt 4.8). Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz

w surowicy. Jeśli kiedykolwiek aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznówić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu leczniczego ZYTIGA w tej populacji.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh). Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby i nadostrego zapalenia wątroby, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

#### Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów (patrz informacja powyżej).

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

#### Gęstość kości

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.

#### Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.

#### Hiperglikemia

Stosowanie glikokortykosteroidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

#### Hipoglikemia

Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu produktu leczniczego ZYTIGA z prednizonem/prednizolonem pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (patrz punkt 4.5); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie cukru we krwi.

#### Stosowanie podczas chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu ZYTIGA jednocześnie stosowanego z cytotoksyczną chemioterapią (patrz punkt 5.1).

### Nietolerancja substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera również ponad 1 mmol (lub 27,2 mg) sodu w dawce czterech tabletek. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

### Ryzyko związane ze stosowaniem

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w tym u pacjentów przyjmujących produkt ZYTIGA, mogą wystąpić niedokrwistość i zaburzenia czynności seksualnych.

### Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych produktem ZYTIGA zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a po odstawieniu produktu ZYTIGA rabdomioliza ustąpiła. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi związanymi z występowaniem miopatii/rabdomiolizy.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5).

### Skojarzenie abirateronu i prednizonu/prednizolonu z Ra-223

W badaniach klinicznych stwierdzono, że leczenie abirateronem i prednizonem/prednizolonem, w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ze względu na zwiększone ryzyko złamań i tendencję do zwiększonej śmiertelności u pacjentów bezobjawowych lub z niewielkimi objawami z rakiem gruczołu krokowego.

Zaleca się, aby kolejna terapia Ra-223 nie była rozpoczynana przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ jedzenia na octan abirateronu

Podawanie z jedzeniem znacząco zwiększa wchłanianie octanu abirateronu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu podawanego razem z jedzeniem, dlatego nie wolno tego produktu leczniczego podawać razem z jedzeniem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

#### *Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na ekspozycję na abirateron*

W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, przeprowadzonym u zdrowych osób otrzymujących wcześniej ryfampicynę – silny induktor CYP3A4 w dawce 600 mg na dobę przez 6 dni, podanie pojedynczej dawki 1000 mg octanu abirateronu, skutkowało zmniejszeniem średniego  $AUC_{\infty}$  abirateronu w osoczu o 55%.

Podczas terapii należy unikać stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np.: fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyny, ryfapentyny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]), chyba że nie istnieje alternatywne leczenie.

W innym badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych przeprowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, nie miało istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę abirateronu.

#### *Możliwość wpływu na ekspozycję na inne produkty lecznicze*

Abirateron jest inhibitorem metabolizmu wątrobowych enzymów CYP2D6 i CYP2C8.

W badaniu określającym wpływ octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę dekstrometorfanu będącego substratem CYP2D6, całkowite narażenie na dekstrometorfan ( $AUC$ ) zwiększyło się około 2,9 razy.  $AUC_{24}$  dekstrometorfanu, czynnego metabolitu dekstrometorfanu, zwiększyło się o około 33%.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z produktami leczniczymi z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanych przez CYP2D6. Przykłady produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol (ostatnie trzy produkty lecznicze wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo).

W badaniu interakcji lekowych dotyczących cytochromu CYP2C8, przeprowadzonym u zdrowych osób, AUC pioglitazonu zwiększyło się o 46%, a AUC czynnych metabolitów pioglitazonu M-III i M-IV zmniejszyły się o 10%, gdy pioglitazon podawano z pojedynczą dawką 1000 mg octanu abirateronu. Należy obserwować pacjentów czy nie występują u nich objawy toksyczności, związane z jednocześnie stosowanymi substratami CYP2C8 z wąskim indeksem terapeutycznym. Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C8 są pioglitazon i repaglinid (patrz punkt 4.4).

W warunkach *in vitro*, główne metabolity: siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, hamowały wychwyt wątrobowy nośnikiem OATP1B1, co może skutkować zwiększeniem stężeń produktów leczniczych eliminowanych przez OATP1B1. Brak dostępnych danych klinicznych potwierdzających interakcje z tym nośnikiem.

#### *Stosowanie z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT*

Ponieważ terapia supresji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu ZYTIGA z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes, takimi jak: leki przeciwwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne, itp.

#### *Stosowanie ze spironolaktonem*

Spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. prostate specific antigen, PSA). Nie zaleca się stosowania z produktem ZYTIGA (patrz punkt 5.1).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ZYTIGA u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet w wieku rozrodczym.

### Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo czy abirateron lub jego metabolity są wykrywalne w nasieniu. Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą będącą w ciąży. W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w okresie rozrodczym, konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

### Ciąża

Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet i jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Karmienie piersią

Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet.

## Płodność

Abirateron wpływał na płodność u samców i samic szczurów, lecz te działania były całkowicie przemijające (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ZYTIGA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

W analizie działań niepożądanych połączonych danych z badań fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA, działania niepożądane, które stwierdzono u  $\geq 10\%$  pacjentów to: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

ZYTIGA może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach fazy 3 oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych octanem abirateronu niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 18% vs. 8%, nadciśnienie 22% vs. 16% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 23% vs. 17%. U pacjentów leczonych octanem abirateronu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 4.0) (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) u odpowiednio 6% vs. 1%, nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 4.0) u odpowiednio 7% i 5% oraz zastój płynów (obrzęk obwodowy) stopni 3. i 4. u odpowiednio 1% vs. 1%. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejsza częstość i nasilenie tych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy stosowali analogi LHRH lub byli wcześniej leczeni za pomocą orchidektomii, podawano produkt leczniczy ZYTIGA w dawce 1000 mg na dobę, w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (5 lub 10 mg na dobę, w zależności od wskazania).

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: *bardzo często* ( $\geq 1/10$ ), *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), *niezbyt często* ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), *rzadko* ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), *bardzo rzadko* ( $< 1/10\ 000$ ) i *częstość nieznana* (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane i częstość</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	bardzo często: infekcja dróg moczowych często: posocznica
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	niezbyt często: niewydolność nadnerczy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicerydemia



<b>Zaburzenia serca</b>	często: niewydolność serca*, dusznica bolesna, migotanie przedsionków, częstoskurcz niezbyt często: inne arytmie częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	bardzo często: nadciśnienie tętnicze krwi
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	bardzo często: biegunka często: niestrawność
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> rzadko: nadostre zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	często: wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	niezbyt często: miopatia, rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	często: krwimocz
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	bardzo często: obrzęk obwodowy
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	często: złamania**

\* Niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej

\*\* Złamania obejmują osteoporozę i wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi

<sup>a</sup> Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

<sup>b</sup> Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej obejmuje zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i nieprawidłową czynność wątroby.

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) wystąpiły u pacjentów leczonych octanem abirateronu: hipokaliemia u 5%; infekcje dróg moczowych u 2%; zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT u 4%; nadciśnienie tętnicze u 6%; złamania u 2%; oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęk obwodowy, niewydolność serca i migotanie przedsionków.

Hipertriglicydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) i dusznica bolesna wystąpiły u < 1% pacjentów. Infekcje dróg moczowych stopnia 4. wg CTCAE (wersja 4.0), zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT, hipokaliemia, niewydolność serca, migotanie przedsionków i złamania wystąpiły u < 1% pacjentów.

Większą częstość nadciśnienia i hipokaliemii obserwowano w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011). Nadciśnienie stwierdzono u 36,7% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011) w porównaniu do 11,8% i 20,2%, odpowiednio, w badaniach 301 i 302.

Hipokaliemię zaobserwowano u 20,4% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011), w porównaniu do 19,2% i 14,9%, odpowiednio, w badaniach 301 i 302.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych były większe w podgrupie pacjentów z wyjściowym statusem wydolności ECOG2, a także u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Sercowo-naczyniowe działania niepożądane*

Trzy badania fazy 3 przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca, potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętnicznymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 3011 i 302) wg NYHA lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%.

Wszyscy włączeni pacjenci (zarówno w grupie czynnie leczonej oraz w grupie placebo) otrzymywali jednocześnie supresję androgenową, głównie z zastosowaniem analogów LHRH, których stosowanie wiązało się z wystąpieniem cukrzycy, zawału mięśnia sercowego, incydentów mózgowo-

naczyniowych i nagłego zgonu z przyczyn kardiologicznych. Częstość sercowo-naczyniowych działań niepożądanych w badaniach 3 fazy u pacjentów stosujących octan abirateronu, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była następująca: migotanie przedsionków 2,6% vs. 2,0%, tachykardia 1,9% vs. 1,0%, dławica piersiowa 1,7% vs. 0,8%, niewydolność serca 0,7% vs. 0,2% i arytmia 0,7% vs. 0,5%.

#### *Hepatotoksyczność*

U pacjentów stosujących octan abirateronu stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością AlAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. W badaniach klinicznych fazy 3, stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3 i 4 (np. AlAT lub AspAT zwiększone o  $> 5$  x powyżej górnej granicy normy [GGN] lub bilirubina zwiększona o  $> 1,5$  x GGN) u około 6% pacjentów, którzy otrzymywali octan abirateronu, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. W badaniu 3011, stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3. lub 4. u 8,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA. Dziesięciu pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA z powodu hepatotoksyczności; dwóch miało hepatotoksyczność stopnia 2., sześciu hepatotoksyczność stopnia 3., a dwóch hepatotoksyczność stopnia 4. Nie było zgonu z powodu hepatotoksyczności w badaniu 3011. W badaniach fazy 3, pacjenci, u których wyjściowe wartości AlAT lub AspAT były podwyższone, częściej doświadczali zwiększenia testów czynnościowych wątroby, niż pacjenci rozpoczynający leczenie z prawidłowymi wartościami. Gdy stwierdzano zwiększenie AlAT lub AspAT o  $> 5$  x GGN lub zwiększenie bilirubiny o  $> 3$  x GGN, stosowanie octanu abirateronu było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4). Tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby doświadczyło zwiększenia AlAT lub AspAT od 15 do 40 x GGN i zwiększenia bilirubiny od 2 do 6 x GGN. Po odstawieniu octanu abirateronu, u obu pacjentów testy czynnościowe wątroby powróciły do normy, a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania się wyników testów. W badaniu 302 stwierdzono zwiększenie AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. u 35 (6,5%) pacjentów leczonych octanem abirateronu. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło u wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (u 2 z nowymi przerzutami do wątroby, a u 1 ze zwiększeniem AspAT, po około 3 tygodniach od podania ostatniej dawki octanu abirateronu). W badaniach fazy 3, rezygnacje z leczenia z powodu zwiększenia AlAT i AspAT lub nieprawidłowej czynności wątroby stwierdzono u 1,1% pacjentów leczonych octanem abirateronu i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Nie było przypadków zgonów z powodu hepatotoksyczności.

Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zmniejszone wskutek wyłączenia pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub znaczącymi odstępstwami od normy testów czynnościowych wątroby. Z badania 3011 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT  $\geq 2,5$  x GGN, bilirubiny  $> 1,5$  x GGN oraz pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby lub przewlekłą chorobą wątroby; wodobrzusze lub zaburzenia krwotoczne jako następstwa dysfunkcji wątroby były wykluczane z badania. Z badania 301 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT  $\geq 2,5$  x GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i  $> 5$  x GGN w razie obecności przerzutów do wątroby. Z badania 302 wykluczano pacjentów z przerzutami do wątroby oraz z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT  $\geq 2,5$  x GGN. Ujawnienie się nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych skutkowało zdecydowanym postępowaniem, wymagającym przerwania leczenia i zezwoleniem na wznowienie terapii dopiero po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2). Pacjentów ze zwiększeniem AlAT lub AspAT o  $> 20$  x GGN nie leczono ponownie. Nieznane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest poznany.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu ZYTIGA u ludzi.

Nie ma swoistego antidotum. W razie przedawkowania, leczenie należy przerwać i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące, w tym obserwację czynności serca pod kątem niemierności, hipokaliemii i objawów przedmiotowych i podmiotowych zastoju płynów. Należy również ocenić czynność wątroby.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, Kod ATC: L02BX03

#### Mechanizm działania

Octan abirateronu (ZYTIGA) jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 $\alpha$ -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4).

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. PSA służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy 3, u pacjentów którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych octanem abirateronu, *versus* 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oceniano w trzech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych 3 fazy z kontrolą placebo (badania 3011, 302 i 301) u pacjentów z mHSPC i mCRPC. Do badania 3011 włączono pacjentów z nowym rozpoznaniem mHSPC (w okresie 3 miesięcy od randomizacji), którzy mieli czynniki prognostyczne wysokiego ryzyka. Czynniki wysokiego ryzyka określono jako posiadanie co najmniej 2 z 3 następujących czynników ryzyka: (1) suma Gleason'a  $\geq 8$ ; (2) obecność 3 lub więcej zmian w Rtg kości; (3) obecność mierzalnych przerzutów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). W ramieniu z czynnym leczeniem podawano produkt leczniczy ZYTIGA w dawce 1000 mg na dobę, w skojarzeniu z małą dawką prednizonu 5 mg raz na dobę i supresją androgenową (agonista LHRH lub orchidektomia), co było standardem leczenia. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali supresję androgenową i placebo zamiast produktu leczniczego ZYTIGA i prednizonu. Do badania 302 włączono pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali docetakselu; podczas gdy do badania 301 włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel. Pacjenci stosowali analogi LHRH lub mieli wykonaną wcześniej orchidektomię. W czynnie leczonej

grupie badanych, produkt leczniczy ZYTIGA podawano w dawce 1000 mg na dobę, w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę. Grupa kontrolna otrzymywała placebo i małą dawkę prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę.

Zmiany stężenia PSA w osoczu, niezależnie od parametru, nie zawsze wskazują na korzystne rezultaty kliniczne. Dlatego we wszystkich badaniach zalecano, aby pacjenci kontynuowali leczenie do momentu spełnienia kryteriów wykluczenia, podanych poniżej dla każdego badania.

Stosowanie spironolaktonu było niedozwolone we wszystkich badaniach, gdyż spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie PSA.

### **Badanie 3011 (pacjenci z nowym rozpoznaniem mHSPC wysokiego ryzyka)**

W badaniu 3011 (n=1199), mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 67 lat. Liczba pacjentów leczonych produktem ZYTIGA wg grup rasowych była następująca: biała 832 (69,4%), azjatycka 246 (20,5%), czarna lub afroamerykańska 25 (2,1%), inna 80 (6,7%), nieznana/niezgłoszona 13 (1,1%) oraz Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski 3 (0,3%). Status wydolności ECOG wynosił 0 lub 1 u 97% pacjentów. Pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, poważną chorobą serca lub niewydolnością serca klasy II do IV NYHA zostali wykluczeni z badania. Pacjenci wcześniej leczeni na raka gruczołu krokowego farmakoterapią, radioterapią lub chirurgicznie, zostali wykluczeni z badania, z wyjątkiem tych poddanych terapii ADT do 3 miesięcy lub 1 cyklowi radioterapii paliatywnej lub terapii chirurgicznej, w celu leczenia objawów wynikających z przerzutów. Równorzędnymi, pierwszorzędnymi punktami końcowymi skuteczności były przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji radiograficznej (rPFS). Mediana wyjściowej skali bólu, oceniana za pomocą skróconego formularza bólu (BPI-SF), wyniosła 2,0 w obu grupach terapeutycznych i w grupie placebo. Oprócz powyższych punktów końcowych, oceniono także korzyści w zakresie czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z kośćcem (SRE), czasu do następnej terapii raka gruczołu krokowego, czasu do rozpoczęcia chemioterapii, czasu do progresji bólowej i czasu do progresji PSA. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia nietolerowanej toksyczności lub zgonu.

Przeżycie bez progresji radiograficznej definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresja radiograficzna obejmowała progresję w RTG kości (zgodnie ze zmodyfikowanym PCWG2) lub progresję zmian w tkankach miękkich w TK lun NMR (zgodnie z RECIST 1.1).

Stwierdzono istotną różnicę w rPFS pomiędzy grupami terapeutycznymi (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

**Tabela 2: Przeżycie bez progresji radiograficznej - analiza stratyfikacyjna: populacja z zamiarem leczenia (ITT) (badanie PCR 3011)**

	AA-P	Placebo
Osoby randomizowane	597	602
Zdarzenie	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Ocenzurowano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Czas do zdarzenia (miesiące)		
Mediana (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Zakres	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Wartość p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394; 0,550)	

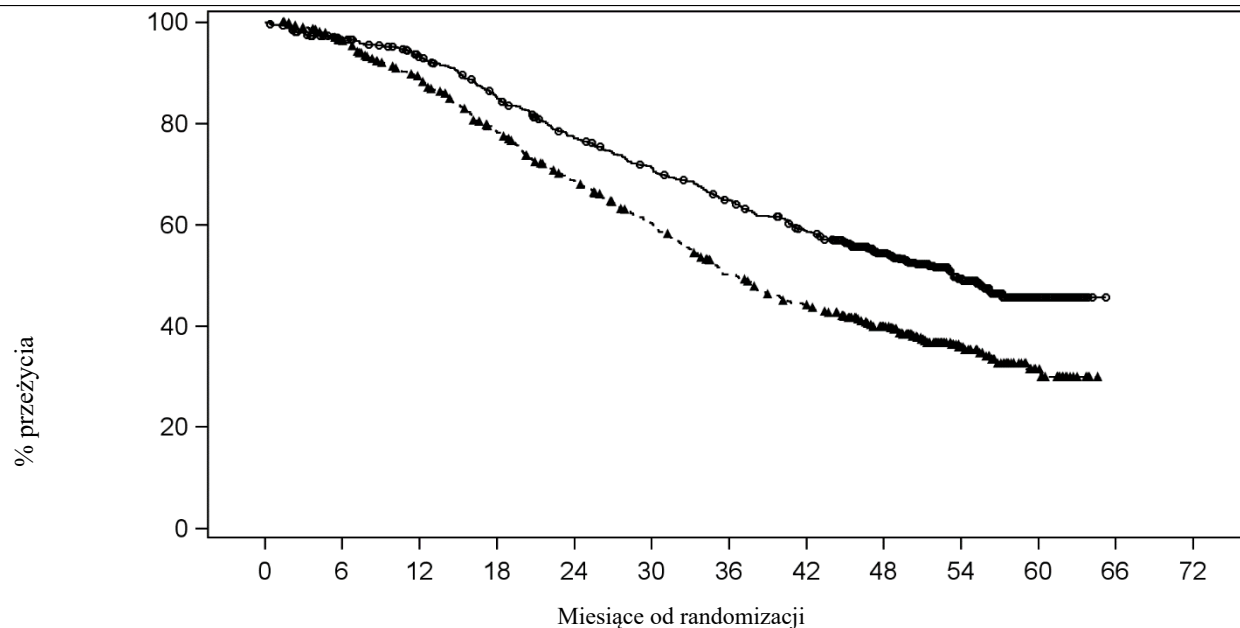
Uwaga: += obserwacja ocenzurowana, NE= brak możliwości oceny. Progresja radiograficzna i zgon były brane pod uwagę w definiowaniu zdarzenia rPFS. AA-P = Osoby, które otrzymywały octan abirateronu i prednizon.

<sup>a</sup> Wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego według punktacji ECOG PS (0/1 lub 2) i zmian trzewnych (nieobecność lub obecność).

<sup>b</sup> Współczynnik ryzyka pochodzi ze stratyfikowanego proporcjonalnego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka <1 na korzyść AA-P.



**Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia; Populacja ITT z analizy badania PCR3011**



Liczba osób w badaniu	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Octan abirateronu	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
Placebo	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

Octan abirateronu      Placebo

Analizy podgrup spójnie wykazują korzyści leczenia produktem leczniczym ZYTIGA. Wyniki leczenia AA-P na rPFS i OS w ustalonych wcześniej podgrupach były korzystne i spójne z całkowitą populacją badania, z wyjątkiem podgrupy z wynikiem 2 ECOG, gdzie nie stwierdzono korzystnego trendu, jednakże niewielka liczba badanych (n=40) ogranicza możliwości wyciągnięcia wiążących wniosków.

Oprócz stwierdzonej poprawy w przeżyciu całkowitym i rPFS, wykazano korzyści stosowania produktu leczniczego ZYTIGA w porównaniu z placebo, we wszystkich prospektywnie zdefiniowanych drugorzędowych punktach końcowych.

#### *Badanie 302 (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii)*

Do badania włączono pacjentów bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, którzy wcześniej nie stosowali chemioterapii i u których zastosowanie chemioterapii nie było jeszcze wskazane klinicznie. Wynik 0-1 w skali BPI-SF (ang. Brief Pain Inventory-Short Form) dla najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin uznawano za brak objawów, a wynik 2-3 uznawano za objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu.

W badaniu 302 (n=1088) mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 71 lat dla pacjentów leczonych produktem ZYTIGA z prednizonem lub prednizolonem oraz 70 lat dla pacjentów otrzymujących placebo z prednizonem lub prednizolonem. Liczby pacjentów leczonych produktem ZYTIGA wg ras były następujące: biała 520 (95,4%), czarna 15 (2,8%), azjatycka 4 (0,7%) i inne 6 (1,1%). Status wydolności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0 dla 76% pacjentów i 1 dla 24% pacjentów w obu grupach. 50% pacjentów miało tylko przerzuty do kości, dodatkowe 31% pacjentów miało przerzuty do kości i tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych, a 19% pacjentów miało tylko przerzuty do tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych.

Wykluczano pacjentów z przerzutami trzewnymi. Współtowarzyszące pierwszorzędowe punkty końcowe to całkowite przeżycie i przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS). Ponadto, oprócz oceny współtowarzyszących pierwszorzędowych punktów końcowych, oceniano także korzyści z wykorzystaniem czasu do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym, czasu do włączenia chemioterapii cytotoksycznej, czasu do pogorszenia punktacji wydolności ECOG o  $\geq 1$  punkt i czasu

do progresji PSA, w oparciu o kryteria PCWG2 (ang. *Prostate Cancer Working Group-2*). Leczenie odstawiano w momencie stwierdzenia ewidentnej progresji klinicznej. Leczenie mogło być także odstawione w momencie potwierdzonej progresji radiograficznej wg uznania badacza.

Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS) oceniano z zastosowaniem sekwencyjnych badań obrazowych, definiowanych za pomocą kryteriów PCWG2 (dla uszkodzeń kości) i modyfikowanych kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (dla uszkodzeń tkanek miękkich). W analizie rPFS wykorzystywano rewidowaną centralnie radiograficzną ocenę progresji.

W zaplanowanej analizie rPFS było 401 zdarzeń, 150 (28%) pacjentów leczonych produktem ZYTIGA i 251 (46%) pacjentów otrzymujących placebo miało radiograficzne potwierdzenie progresji lub zmarło. Stwierdzono pomiędzy grupami istotne różnice w rPFS (patrz Tabela 4. i Wykres 3.).

**Tabela 4: Badanie 302: Przeżycie bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**

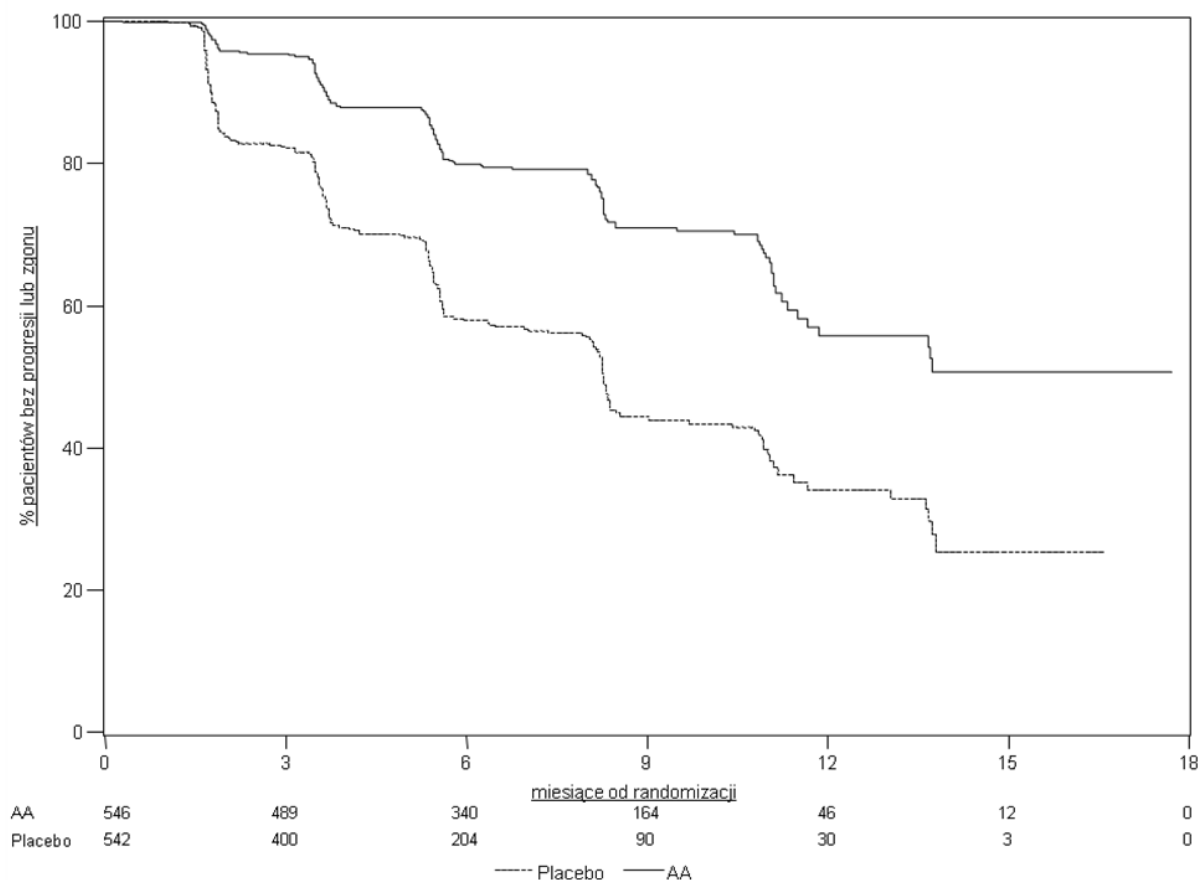
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS)</b>		
Progresja lub zgon	150 (28%)	251 (46%)
Mediana rPFS w miesiącach (95% CI)	nie osiągnięto (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
wartość p*	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka**(95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nie oceniono

\* wartość *p* pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

\*\* Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu leczniczego ZYTIGA

**Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**



AA = ZYTIGA

Nadal kontynuowano zbieranie danych od osób badanych do daty drugiej analizy pośredniej całkowitego przeżycia (ang. Overall survival, OS). Radiograficzny przegląd rPFS, przeprowadzony przez badaczy jako kontynuacja analizy czułości przedstawia Tabela 5 i Wykres 4.

607 badanych miało progresję radiograficzną lub zmarło: 271 (50%) w grupie octanu abirateronu i 336 (62%) w grupie placebo. Leczenie octanem abirateronu zmniejszyło ryzyko progresji radiograficznej lub zgonu o 47% w porównaniu z placebo (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623];  $p < 0,0001$ ). Mediana rPFS wyniosła 16,5 miesięcy w grupie octanu abirateronu i 8,3 miesięcy w grupie placebo.

**Tabela 5: Badanie 302: Przeżycie bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii (Podczas drugiej analizy pośredniej OS-Rewizja Badacza)**

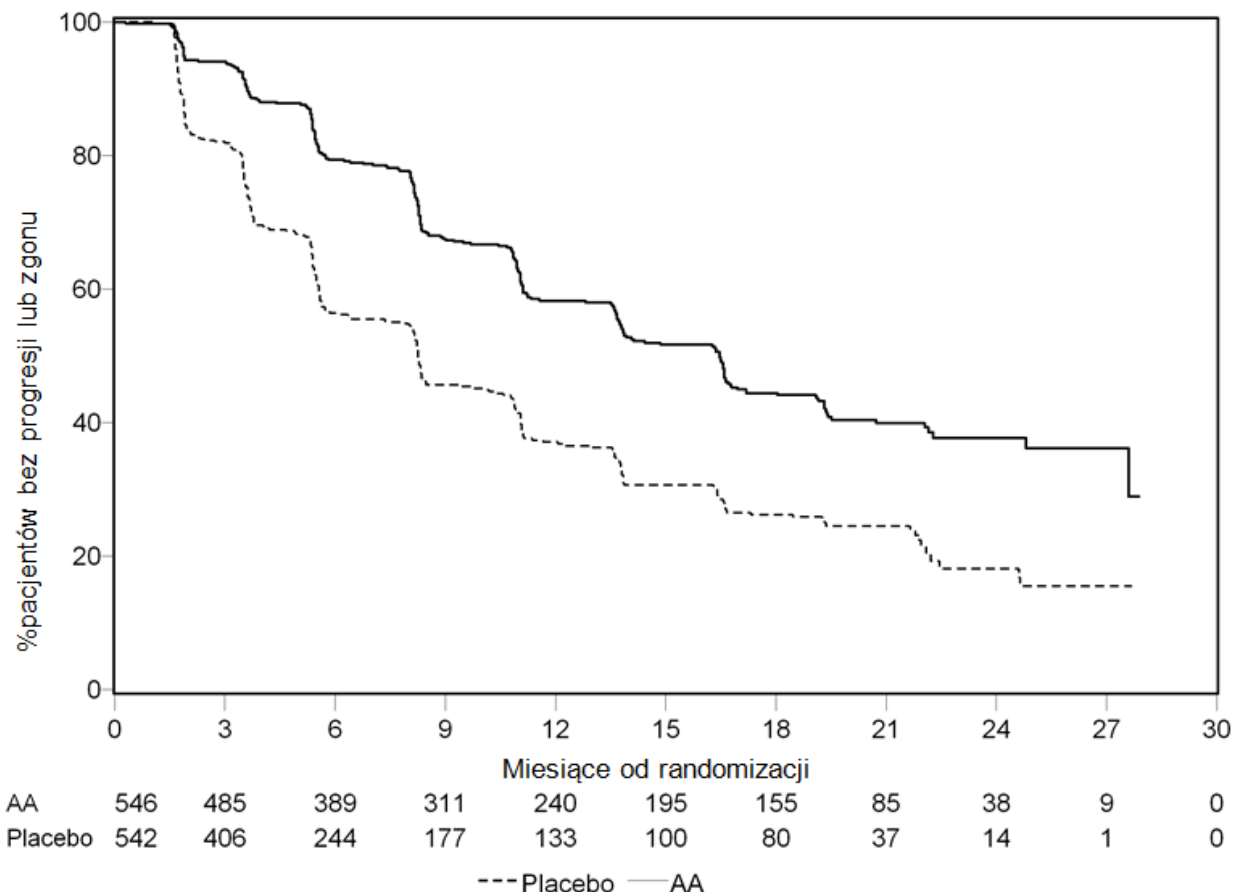
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS)</b>		
Progresja lub zgon	271 (50%)	336 (62%)
Mediana rPFS w miesiącach	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
wartość p*	$< 0,0001$	
Współczynnik ryzyka **	0,530 (0,451; 0,623)	
(95% CI)		



\* wartość  $p$  pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

\*\* Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu leczniczego ZYTIGA

**Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii (Podczas drugiej analizy pośredniej OS-Rewizja Badacza)**



AA = ZYTIGA

Planową analizę pośrednią (ang. interim analysis, IA) OS przeprowadzono po stwierdzeniu 333 zgonów. Badanie zostało odkodowane na podstawie ważności stwierdzonych korzyści klinicznych, a pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie produktem ZYTIGA. Całkowity czas przeżycia był dłuższy dla produktu ZYTIGA niż placebo, z 25% redukcją ryzyka zgonu (HR = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934],  $p = 0,0097$ ), lecz nie osiągnięto OS, a wyniki pośrednie nie osiągnęły zamierzonej wartości granicznej dla znamienności statystycznej (patrz Tabela 6). Przeżycie będzie nadal obserwowane po tej analizie pośredniej.

Planową analizę końcową OS przeprowadzono po stwierdzeniu 741 zgonów (mediana obserwacji – 49 miesięcy). Zmarło 65% (354 z 546) pacjentów leczonych produktem ZYTIGA, w porównaniu z 71% (387 z 542) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano statystycznie znamiennej różnicę w OS na korzyść grupy leczonej produktem ZYTIGA z 19,4% zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931],  $p = 0,0033$ ) oraz poprawą średniego OS o 4,4 miesiące (ZYTIGA 34,7 miesięcy, placebo 30,3 miesięcy), (patrz Tabela 6 i Wykres 5). Tę poprawę wykazano także u 44% pacjentów z grupy placebo, którzy następnie otrzymywali produkt ZYTIGA

**Tabela 6: Badanie 302: Całkowite przeżycie u pacjentów otrzymujących produkt ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**

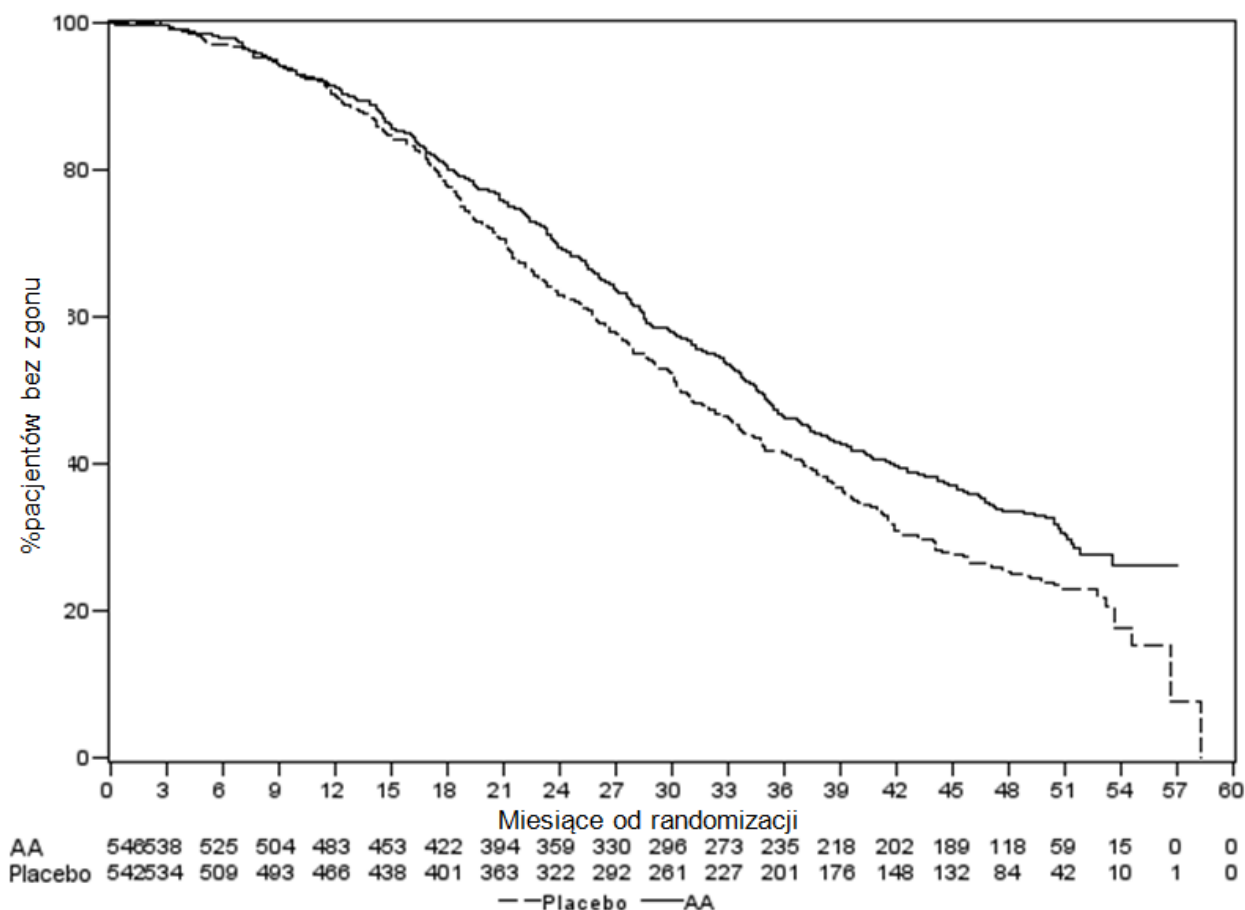
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>Placebo (N=542)</b>
<b>Analiza pośrednia przeżycia</b>		
Zgony (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana przeżycia w miesiącach (95% CI)	Nie oceniono (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
wartość p*	0,0097	
Współczynnik ryzyka **(95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Analiza końcowa przeżycia</b>		
Zgony (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana całkowitego przeżycia w miesiącach (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
wartość p*	0,0033	
Współczynnik ryzyka **(95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nie oceniono

\* wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

\*\* Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu leczniczego ZYTIGA

**Wykres 5: Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii, analiza końcowa**



AA = ZYTIGA

Oprócz stwierdzonej poprawy w całkowitym czasie przeżycia i rPFS, wykazano korzyści z terapii produktem ZYTIGA vs. placebo we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych zgodnie z poniższym:

Czas do progresji PSA wg kryteriów PCWG2: mediana czasu do progresji PSA wyniosła 11,1 miesiący dla pacjentów otrzymujących produkt ZYTIGA i 5,6 miesiący dla pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420, 0,568],  $p < 0,0001$ ). Czas do progresji PSA był około dwukrotnie dłuższy podczas terapii produktem ZYTIGA (HR=0,488). Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią PSA był większy w grupie ZYTIGA niż w grupie placebo (62% vs. 24%;  $p < 0,0001$ ). U pacjentów z mierzalną chorobą tkanek miękkich, podczas leczenia produktem ZYTIGA zaobserwowano znaczące zwiększenie liczby całkowitych lub częściowych odpowiedzi guzów na leczenie.

Czas do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym: mediana czasu do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym gruczołu krokowego w czasie analizy końcowej wyniosła 33,4 miesiące u pacjentów stosujących produkt ZYTIGA, a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 23,4 miesiące (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846];  $p < 0,0001$ ).

Czas do włączenia cytotoksycznej chemioterapii: mediana czasu do włączenia cytotoksycznej chemioterapii wyniosła 25,2 miesiący u pacjentów stosujących produkt ZYTIGA, a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 16,8 miesiący (HR = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Czas do pogorszenia punktacji wydolności ECOG o  $\geq 1$  punkt: mediana czasu do pogorszenia punktacji wydolności ECOG o  $\geq 1$  punkt wyniosła 12,3 miesiący u pacjentów stosujących produkt ZYTIGA, a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 10,9 miesiący (HR = 0,821; 95% CI: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ).

Następujące punkty końcowe wykazały statystycznie znamienne przewagę terapii produktem ZYTIGA:

**Obiektywna odpowiedź:** obiektywną odpowiedź definiuje się jako proporcja badanych osób z mierzalną chorobą, uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST (wymagana wyjściowa wielkość węzła chłonnego  $\geq 2$  cm, by uznać ją za zmianę docelową). Odsetek badanych z mierzalną chorobą w punkcie wyjścia, którzy mieli obiektywną odpowiedź, wyniósł 36% w grupie ZYTIGA i 16% w grupie placebo ( $p < 0,0001$ ).

**Ból:** leczenie produktem ZYTIGA znacząco zmniejszyło ryzyko progresji średniego nasilenia bólu o 18% w porównaniu z placebo ( $p=0,0490$ ). Mediana czasu do progresji wyniosła 26,7 miesiący w grupie ZYTIGA i 18,4 miesiący w grupie placebo.

Czas do pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku): leczenie produktem ZYTIGA zmniejszyło ryzyko pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku) o 22% w porównaniu z placebo ( $p=0,0028$ ). Mediana czasu do pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku) wyniosła 12,7 miesiący w grupie ZYTIGA i 8,3 miesiący w grupie placebo.

#### *Badanie 301 (pacjenci otrzymujący wcześniej chemioterapię)*

Do badania 301 włączono pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel. Nie było wymagane, by pacjenci wykazywali progresję choroby w trakcie leczenia docetakselem, gdyż toksyczność tej chemioterapii może skutkować przerwaniem leczenia. U pacjentów kontynuowano podawanie badanych leków aż do progresji PSA (potwierdzone 25% zwiększenie wartości w stosunku do wartości wyjściowych/najniższych [nadir]) wspólnie z progresją radiograficzną, definiowaną wg protokołu i progresją w zakresie objawów klinicznych. Pacjentów z wcześniejszą terapią raka gruczołu krokowego ketokonazolem wyłączono z badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był całkowity czas przeżycia.

Mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 69 lat (zakres 39 – 95). Liczba pacjentów leczonych produktem ZYTIGA wg grup rasowych była następująca: rasa biała 737 (93,2%), rasa czarna 28 (3,5%), rasa azjatycka 11 (1,4%) i inni 14 (1,8%). Jedenaście procent włączonych pacjentów miało punktację wydolności w skali ECOG wynoszącą 2; 70% miało wyniki radiograficzne wskazujące na postęp choroby z lub bez progresji PSA; 70% otrzymało wcześniej jeden cykl cytotoksycznej

chemioterapii, a 30% otrzymało dwa cykle. U 11% pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA występowały przerzuty do wątroby.

W planowej analizie przeprowadzonej po 552 zgonach stwierdzono, że zmarło 42% (333 z 797) pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA w porównaniu z 55% (219 z 398) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano istotną statystycznie poprawę w medianie całkowitego czasu przeżycia u pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA (patrz Tabela 7).

**Tabela 7: Całkowity czas przeżycia pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**

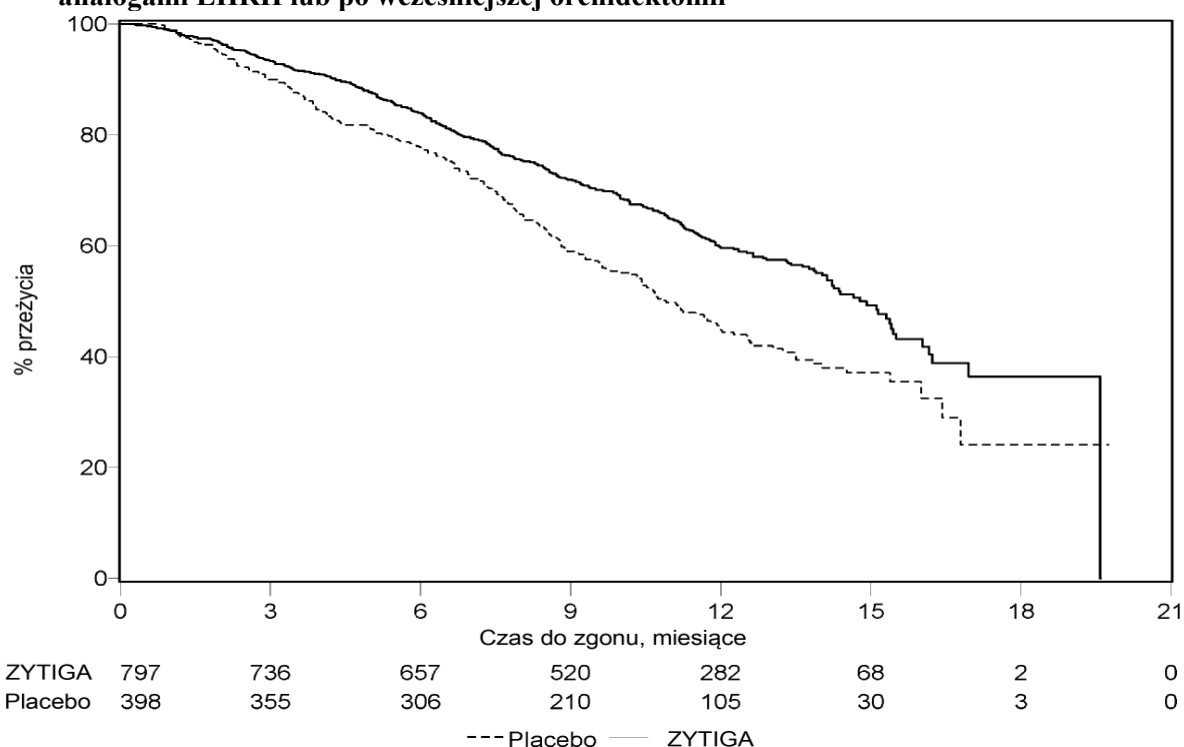
	<b>ZYTIGA (N=797)</b>	<b>Placebo (N=398)</b>
<b>Pierwotna analiza przeżywalności</b>		
Zgony (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana całkowitego czasu przeżycia w miesiącach (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
wartość $p^a$	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Zaktualizowana pierwotna analiza przeżywalności</b>		
Zgony (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana całkowitego czasu przeżycia w miesiącach (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> wartość  $p$  pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali wydolności ECOG (0-1 vs. 2), punktacji bólu (nieobecny vs. obecny), liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs. 2), i rodzaju progresji choroby (tylko PSA vs. radiograficzna).

<sup>b</sup> Współczynnik ryzyka pochodzi ze stratyfikowanego proporcjonalnego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu leczniczego ZYTIGA

We wszystkich ocenianych punktach czasowych, po kilku początkowych miesiącach leczenia, większy odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA pozostawał przy życiu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz Wykres 6).

**Wykres 6: Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**



Analizy przeżycia w podgrupach zgodnie wykazały korzyści z terapii produktem leczniczym ZYTIGA (Patrz Wykres 7).

**Wykres 7: Całkowity czas przeżycia w podgrupach: współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności**

Zmienna	Podgrupa	Mediana (miesiące)		Współczynnik ryzyka	95% CI	N
		ZYTIGA	placebo			
Wszyscy badani	Wszyscy	14,8	10,9	0,66	(0,56; 0,79)	1195
Wyjściowy wynik ECOG	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53; 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53; 1,24)	127
Wyjściowe BPI	< 4	16,2	13	0,64	(0,50; 0,82)	659
	≥4	12,6	8,9	0,68	(0,53; 0,85)	536
Liczba wcześniejszych kursów chemioterapii	1	15,4	11,5	0,63	(0,51; 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55; 0,99)	362
Rodzaj progresji	Tylko PSA	NE	12,3	0,59	(0,42; 0,82)	363
	Radiograficzna	14,2	10,4	0,69	(0,56; 0,84)	832
Choroba trzewna na początku	Tak	12,6	8,4	0,70	(0,52; 0,94)	353
	Nie	15,4	11,2	0,62	(0,50; 0,76)	842

0,5 0,75 1 1,5

na korzyść produktu ← → na korzyść placebo

ZYTIGA

BPI = Skala bólu; CI = przedział ufności; ECOG = skala wydolności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); HR = współczynnik ryzyka; NE = brak możliwości oceny

Oprócz stwierdzonej poprawy całkowitego czasu przeżycia, wszystkie drugorzędowe punkty końcowe badania faworyzowały produkt leczniczy ZYTIGA i były znamienne statystycznie po dostosowaniu do testów wielokrotnych, jak następuje:

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy ZYTIGA wykazali znacznie większą całkowitą częstość odpowiedzi PSA (definiowaną jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie z punktu wyjścia) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, 38% vs. 10%,  $p < 0,0001$ .

Mediana czasu do progresji PSA wynosiła 10,2 miesiące dla pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA i 6,6 miesiące dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,580; 95% CI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Mediana czasu przeżycia bez radiograficznej progresji wynosiła 5,6 miesiące dla pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA i 3,6 miesiące dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Ból

Odsetek pacjentów z palacją objawów bólowych był znamienne statystycznie większy w grupie produktu leczniczego ZYTIGA niż w grupie placebo (44% vs. 27%,  $p=0,0002$ ). Respondent palacji objawów bólowych był definiowany jako pacjent, który uzyskiwał co najmniej 30% zmniejszenie wyniku BPI-SF nasilenia najgorszego bólu w porównaniu do wartości wyjściowych, w ciągu ostatnich 24 godzin, bez żadnego zwiększenia punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwu następujących po sobie badaniach w odstępie czterotygodniowym. Palację objawów bólowych analizowano tylko u pacjentów ( $n=512$ ) z wyjściową punktacją bólu  $\geq 4$  i co najmniej jednym wynikiem oceny bólu uzyskanym po badaniu wstępnym.

Mniejszy odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA miał progresję bólu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) i 18 miesiącu (35% vs. 46%). Progresję bólu definiowano jako zwiększenie z punktu wyjścia o  $\geq 30\%$  wyniku BPI-SF nasilenia najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, bez zmniejszenia punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwu następujących po sobie wizytach lub zwiększenie o  $\geq 30\%$  punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwu następujących po sobie wizytach. Czas do progresji bólu w 25. percentylu wynosił 7,4 miesiące w grupie produktu leczniczego ZYTIGA, w porównaniu do 4,7 miesiące w grupie placebo.

### Zdarzenia dotyczące kośćca

U mniejszego odsetka pacjentów w grupie produktu leczniczego ZYTIGA występowały zdarzenia dotyczące kośćca w porównaniu do grupy placebo po 6 miesiącach (18% vs. 28%), 12 miesiącach (30% vs. 40%), i 18 miesiącach (35% vs. 40%) terapii. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia dotyczącego kośćca w 25-tym percentylu w grupie produktu leczniczego ZYTIGA był dwukrotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej: 9,9 miesiące w porównaniu do 4,9 miesiące. Zdarzenia dotyczące kośćca obejmowały: złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, paliatywną radioterapię kości lub zabiegi chirurgiczne kości.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ZYTIGA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zaawansowanym raku gruczołu krokowego. Zastosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Zbadano farmakokinetykę abirateronu i octanu abirateronu po podaniu octanu abirateronu u zdrowych osób, pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oraz u osób bez raka z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Octan abirateronu jest szybko zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów (patrz punkt 5.1).

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo octanu abirateronu, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2 godziny.

Podawanie octanu abirateronu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [ $C_{max}$ ] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie produktu leczniczego ZYTIGA z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego produktu leczniczego ZYTIGA nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Należy go przyjmować, co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Znakowany  $^{14}C$ -abirateron wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 630 l, co sugeruje, że abirateron podlega znacznej dystrybucji w tkankach obwodowych.

### Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego octanu  $^{14}C$ - abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy.

### Eliminacja

Na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin. Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu  $^{14}C$ - abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej znajduje się w kale, a około 5% w moczu.

Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmieniony octan abirateronu i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

### Zaburzenia czynności wątroby

Zbadano farmakokinetykę octanu abirateronu u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa Child-Pugh A i B) oraz w grupie kontrolnej zdrowych osób. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg zwiększało się odpowiednio o 11% i 260% u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu wydłużył się do około 18 godzin u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i do około 19 godzin u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

W innym badaniu oceniano farmakokinetykę abirateronu u osób (n=8) z wcześniej występującymi ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C Child-Pugh) oraz w grupie kontrolnej u 8 zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyła się o około 600%, a wolna frakcja leku zwiększyła się o 80% u osób z ciężkimi zaburzeniami wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zastosowanie octanu abirateronu należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie należy stosować octanu abirateronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność podczas leczenia, może być konieczne zawieszenie leczenia lub dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Zaburzenia czynności nerek

Porównano farmakokinetykę octanu abirateronu u pacjentów z końcowym stadium choroby nerek, stabilnych na hemodializie z dopasowaną grupą kontrolną osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg nie zwiększyło się u dializowanych pacjentów z końcowym stadium choroby nerek. Nie jest konieczne zmniejszanie podawanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

We wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt stwierdzano znaczne zmniejszenie stężeń krążącego testosteronu. Skutkiem czego, występowało zmniejszenie masy narządów oraz zmiany morfologiczne i (lub) histopatologiczne w narządach rozrodczych, nadnerczach, przysadce i sutkach. Wszystkie zmiany były całkowicie lub częściowo odwracalne. Zmiany w narządach rozrodczych oraz narządach wrażliwych na androgeny są zgodne z farmakologią abirateronu. Wszystkie związane z leczeniem zmiany hormonalne były odwracalne lub ustępowały po okresie 4 tygodni.

W badaniach nad płodnością, zarówno u samców jak i samic szczurów, octan abirateronu zmniejszał płodność, co było całkowicie odwracalne w ciągu 4 do 16 tygodni od przerwania podawania octanu abirateronu.

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój u szczurów, octan abirateronu wpływał na ciążę, m.in. skutkowało zmniejszeniem masy płodu i przeżycia. Stwierdzano wpływ na zewnętrzne narządy płciowe, chociaż octan abirateronu nie był teratogeny.

W tych badaniach płodności i toksycznego wpływu na rozwój, przeprowadzonych na szczurach, wszystkie działania były związane z farmakologicznym działaniem abirateronu.

Oprócz zmian w narządach rozrodczych, stwierdzonych we wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt, nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości. Octan abirateronu nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy (Tg.rasH2). W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości u szczurów, octan abirateronu zwiększał częstość występowania nowotworów komórek interstycjalnych w jądrach. To odkrycie uważa się za związane z działaniem farmakologicznym abirateronu i specyficzne dla szczurów. Octan abirateronu nie był rakotwórczy u samic szczurów.

Substancja czynna, abirateron stanowi zagrożenie dla środowiska wodnego, w szczególności dla ryb.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Powidon (K29/K32)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu laurylosiarczan



## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Okrągłe białe butelki z HDPE, z zamknięciem z polipropylenu, zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierające 120 tabletek. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

W oparciu o mechanizm działania, ten produkt leczniczy może działać szkodliwie na płód; dlatego kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę nie powinny dotykać produktu bez środków ochronnych, np. rękawiczek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 5.3).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/714/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYTIGA, 500 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg octanu abirateronu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 253,2 mg laktozy i 13,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Owalne powlekane tabletki w kolorze fioletowym, o długości 20 mm i szerokości 10 mm z wytłoczonym oznakowaniem „AA” po jednej stronie i „500” po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

- leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT) (patrz punkt 5.1)
- leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (patrz punkt 5.1)
- leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być zalecany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (dwie tabletki 500 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem (patrz poniżej „Sposób podawania”). Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron (patrz punkty 4.5 i 5.2).

#### *Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu*

W leczeniu mHSPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

W leczeniu mCRPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

### *Zalecana obserwacja*

Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże, pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem ZYTIGA, należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie  $\geq 4,0$  mM.

U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia  $\geq 3$ . w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem ZYTIGA, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.

W przypadku pominięcia dawki dobowej, zarówno produktu leczniczego ZYTIGA, jak i prednizonu lub prednizolonu, należy wznowić leczenie zwykle stosowaną dawką dobową następnego dnia.

### *Hepatotoksyczność*

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy [GGN] ), należy natychmiast wstrzymać leczenie (patrz punkt 4.4). Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce 500 mg (jedna tabletką) raz na dobę. U pacjentów, u których wznowiono leczenie, należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy przynajmniej co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać go ponownie.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, klasy A wg Child-Pugh.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w populacji dzieci i młodzieży.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy ZYTIGA podaje się doustnie.

Tabletki należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1).
- Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa C wg Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2)].
- Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów

ZYTIGA może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów (patrz punkt 4.8) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów, wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastoju płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebyłym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

Produkt ZYTIGA należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Badania fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA nie obejmowały pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 0311 i 302) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50%. Z badań 301 i 302 wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi arytmiami komorowymi, wymagającymi leczenia. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) < 50% lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (w badaniu 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (w badaniach 301 i 302) (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, nieopanowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia produktem ZYTIGA należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. U pacjentów z hipokaliemią podczas leczenia produktem ZYTIGA stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca (patrz punkt 4.2).

#### Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki (patrz punkt 4.8). Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz

w surowicy. Jeśli kiedykolwiek aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się ponad 5 krotnie powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznówić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu leczniczego ZYTIGA w tej populacji.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby i nadostrego zapalenia wątroby, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

#### Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów (patrz informacja powyżej).

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

#### Gęstość kości

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.

#### Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.

#### Hiperglikemia

Stosowanie glikokortykosteroidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

#### Hipoglikemia

Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu produktu leczniczego ZYTIGA z prednizonem/prednizolonem pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (patrz punkt 4.5); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie cukru we krwi.

#### Stosowanie podczas chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu ZYTIGA jednocześnie stosowanego z cytotoksyczną chemioterapią (patrz punkt 5.1).

### Nietolerancja substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera również ponad 1,18 mmola (lub 27 mg) sodu w dawce dwóch tabletek. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

### Ryzyko związane ze stosowaniem

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w tym u pacjentów przyjmujących produkt ZYTIGA, mogą wystąpić niedokrwistość i zaburzenia czynności seksualnych.

### Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych produktem ZYTIGA zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a po odstawieniu produktu ZYTIGA rabdomioliza ustąpiła. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi związanymi z występowaniem miopatii/rabdomiolizy.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5).

### Skojarzenie abirateronu i prednizonu/prednizolonu z Ra-223

W badaniach klinicznych stwierdzono, że leczenie abirateronem i prednizonem/prednizolonem, w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ze względu na zwiększone ryzyko złamań i tendencję do zwiększonej śmiertelności u pacjentów bezobjawowych lub z niewielkimi objawami z rakiem gruczołu krokowego.

Zaleca się, aby kolejna terapia Ra-223 nie była rozpoczynana przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ jedzenia na octan abirateronu

Podawanie z jedzeniem znacząco zwiększa wchłanianie octanu abirateronu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu podawanego razem z jedzeniem, dlatego nie wolno tego produktu leczniczego podawać razem z jedzeniem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

#### *Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na ekspozycję na abirateron*

W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, przeprowadzonym u zdrowych osób otrzymujących wcześniej ryfampicynę – silny induktor CYP3A4 w dawce 600 mg na dobę przez 6 dni, podanie pojedynczej dawki 1000 mg octanu abirateronu, skutkowało zmniejszeniem średniego  $AUC_{\infty}$  abirateronu w osoczu o 55%.

Podczas terapii należy unikać stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np.: fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyny, ryfapentyny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]), chyba że nie istnieje alternatywne leczenie.

W innym badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych przeprowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, nie miało istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę abirateronu.

#### *Możliwość wpływu na ekspozycję na inne produkty lecznicze*

Abirateron jest inhibitorem metabolizmu wątrobowych enzymów CYP2D6 i CYP2C8.

W badaniu określającym wpływ octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę dekstrometorfanu będącego substratem CYP2D6, całkowite narażenie na dekstrometorfan (AUC) zwiększyło się około 2,9 razy.  $AUC_{24}$  dekstrometorfanu, czynnego metabolitu dekstrometorfanu, zwiększyło się o około 33%.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z produktami leczniczymi z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanych przez CYP2D6. Przykłady produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol (ostatnie trzy produkty lecznicze wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo).

W badaniu interakcji lekowych dotyczących cytochromu CYP2C8, przeprowadzonym u zdrowych osób, AUC pioglitazonu zwiększyło się o 46%, a AUC czynnych metabolitów pioglitazonu M-III i M-IV zmniejszyły się o 10%, gdy pioglitazon podawano z pojedynczą dawką 1000 mg octanu abirateronu. Należy obserwować pacjentów czy nie występują u nich objawy toksyczności, związane z jednocześnie stosowanymi substratami CYP2C8 z wąskim indeksem terapeutycznym. Przykładami produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C8 są pioglitazon i repaglinid (patrz punkt 4.4).

W warunkach *in vitro*, główne metabolity: siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, hamowały wychwyt wątrobowy nośnikiem OATP1B1, co może skutkować zwiększeniem stężeń produktów leczniczych eliminowanych przez OATP1B1. Brak dostępnych danych klinicznych potwierdzających interakcje z tym nośnikiem.

#### *Stosowanie z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT*

Ponieważ terapia supresji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu ZYTIGA z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes, takimi jak: leki przeciwartymiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne, itp.

#### *Stosowanie ze spironolaktonem*

Spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. prostate specific antigen, PSA). Nie zaleca się stosowania z produktem ZYTIGA (patrz punkt 5.1).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ZYTIGA u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet w wieku rozrodczym.

### Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo czy abirateron lub jego metabolity są wykrywalne w nasieniu. Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą będącą w ciąży. W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w okresie rozrodczym, konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

### Ciąża

Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet i jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub mogących zająć w ciążę (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Karmienie piersią

Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet.



## Płodność

Abirateron wpływał na płodność u samców i samic szczurów, lecz te działania były całkowicie przemijające (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ZYTIGA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

W analizie działań niepożądanych połączonych danych z badań fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA, działania niepożądane, które stwierdzono u  $\geq 10\%$  pacjentów to: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

ZYTIGA może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach fazy 3 oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych octanem abirateronu niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 18% vs. 8%, nadciśnienie 22% vs. 16% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 23% vs. 17%. U pacjentów leczonych octanem abirateronu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 4.0) (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) u odpowiednio 6% vs. 1%, nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 4.0) u odpowiednio 7% i 5% oraz zastój płynów (obrzęk obwodowy) stopni 3. i 4. u odpowiednio 1% vs. 1%. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejsza częstość i nasilenie tych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy stosowali analogi LHRH lub byli wcześniej leczeni za pomocą orchidektomii, podawano produkt leczniczy ZYTIGA w dawce 1000 mg na dobę, w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (5 lub 10 mg na dobę, w zależności od wskazania).

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: *bardzo często* ( $\geq 1/10$ ), *często* ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), *niezbyt często* ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), *rzadko* ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), *bardzo rzadko* ( $< 1/10000$ ) i *częstość nieznana* (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane i częstość</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	bardzo często: infekcja dróg moczowych często: posocznica
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	niezbyt często: niewydolność nadnerczy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicydemia

<b>Zaburzenia serca</b>	często: niewydolność serca*, dusznica bolesna, migotanie przedsionków, częstoskurcz niezbyt często: inne arytmie częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	bardzo często: nadciśnienie tętnicze krwi
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	bardzo często: biegunka często: niestrawność
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej <sup>b</sup> rzadko: nadostre zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	często: wysypka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	niezbyt często: miopatia, rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	często: krwimocz
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	bardzo często: obrzęk obwodowy
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	często: złamania**

\* Niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej

\*\* Złamania obejmują osteoporozę i wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi

<sup>a</sup> Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

<sup>b</sup> Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej obejmuje zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i nieprawidłową czynność wątroby.

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) wystąpiły u pacjentów leczonych octanem abirateronu: hipokaliemia u 5%; infekcje dróg moczowych u 2%, zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT u 4%, nadciśnienie tętnicze u 6%, złamania u 2%; oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęk obwodowy, niewydolność serca i migotanie przedsionków.

Hipertriglicydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) i dusznica bolesna wystąpiły u < 1% pacjentów. Infekcje dróg moczowych stopnia 4. wg CTCAE (wersja 4.0), zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT, hipokaliemia, niewydolność serca, migotanie przedsionków i złamania wystąpiły u < 1% pacjentów.

Większą częstość nadciśnienia i hipokaliemii obserwowano w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011). Nadciśnienie stwierdzono u 36,7% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011) w porównaniu do 11,8% i 20,2%, odpowiednio w badaniach 301 i 302.

Hipokaliemię zaobserwowano u 20,4% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011), w porównaniu do 19,2% i 14,9%, odpowiednio w badaniach 301 i 302.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych były większe w podgrupach pacjentów z wyjściowym statusem wydolności ECOG2, a także u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Sercowo-naczyniowe działania niepożądane*

Trzy badania fazy 3 przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca, potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 3011 i 302) wg NYHA lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%.

Wszyscy włączeni pacjenci (zarówno w grupie czynnie leczonej oraz w grupie placebo) otrzymywali jednocześnie supresję androgenową, głównie z zastosowaniem analogów LHRH, których stosowanie wiązało się z wystąpieniem cukrzycy, zawału mięśnia sercowego, incydentów mózgowo-

naczyniowych i nagłego zgonu z przyczyn kardiologicznych. Częstość sercowo-naczyniowych działań niepożądanych w badaniach 3 fazy u pacjentów stosujących octan abirateronu, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była następująca: migotanie przedsionków 2,6% vs. 2,0%, tachykardia 1,9% vs. 1,0%, dławica piersiowa 1,7% vs. 0,8%, niewydolność serca 0,7% vs. 0,2% i arytmia 0,7% vs. 0,5%.

#### *Hepatotoksyczność*

U pacjentów stosujących octan abirateronu stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością AlAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. W badaniach klinicznych fazy 3, stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3 i 4 (np. AlAT lub AspAT zwiększone o  $> 5$  x powyżej górnej granicy normy [GGN] lub bilirubina zwiększona o  $> 1,5$  x GGN) u około 6% pacjentów, którzy otrzymywali octan abirateronu, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. W badaniu 3011, stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3 lub 4 u 8,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA. Dziesięciu pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA z powodu hepatotoksyczności; dwóch miało hepatotoksyczność stopnia 2, sześciu hepatotoksyczność stopnia 3, a dwóch hepatotoksyczność stopnia 4. Nie było zgonu z powodu hepatotoksyczności w badaniu 3011. W badaniach fazy 3, pacjenci, u których wyjściowe wartości AlAT lub AspAT były podwyższone, częściej doświadczali zwiększenia testów czynnościowych wątroby, niż pacjenci rozpoczynający leczenie z prawidłowymi wartościami. Gdy stwierdzano zwiększenie AlAT lub AspAT o  $> 5$  x GGN lub zwiększenie bilirubiny o  $> 3$  x GGN, stosowanie octanu abirateronu było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4). Tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby doświadczyło zwiększenia AlAT lub AspAT od 15 do 40 x GGN i zwiększenia bilirubiny od 2 do 6 x GGN. Po odstawieniu octanu abirateronu, u obu pacjentów testy czynnościowe wątroby powróciły do normy, a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania się wyników testów. W badaniu 302 stwierdzono zwiększenie AlAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. u 35 (6,5%) pacjentów leczonych octanem abirateronu. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło w wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (u 2 z nowymi przerzutami do wątroby, a u 1 ze zwiększeniem AspAT, po około 3 tygodniach od podania ostatniej dawki octanu abirateronu). W badaniach fazy 3, rezygnacje z leczenia z powodu zwiększenia AlAT i AspAT lub nieprawidłowej czynności wątroby stwierdzono u 1,1% pacjentów leczonych octanem abirateronu i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Nie było przypadków zgonów z powodu hepatotoksyczności.

Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zmniejszone wskutek wyłączenia pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub znaczącymi odstępstwami od normy testów czynnościowych wątroby. Z badania 3011 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT  $\geq 2,5$  x GGN, bilirubiny  $> 1,5$  x GGN oraz pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby lub przewlekłą chorobą wątroby; wodobrzusze lub zaburzenia krwotoczne jako następstwa dysfunkcji wątroby były wykluczane z badania. Z badania 301 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT  $\geq 2,5$  x GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i  $> 5$  x GGN w razie obecności przerzutów do wątroby. Z badania 302 wykluczano pacjentów z przerzutami do wątroby oraz z wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT  $\geq 2,5$  x GGN. Ujawnienie się nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych skutkowało zdecydowanym postępowaniem, wymagającym przerwania leczenia i zezwoleniem na wznowienie terapii dopiero po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2). Pacjentów ze zwiększeniem AlAT lub AspAT o  $> 20$  x GGN nie leczono ponownie. Nieznane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest poznany.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu ZYTIGA u ludzi.

Nie ma swoistego antidotum. W razie przedawkowania, leczenie należy przerwać i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące, w tym obserwację czynności serca pod kątem niemierności, hipokaliemii i objawów przedmiotowych i podmiotowych zastoju płynów. Należy również ocenić czynność wątroby.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, Kod ATC: L02BX03

#### Mechanizm działania

Octan abirateronu (ZYTIGA) jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 $\alpha$ -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4).

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. PSA służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy 3, u pacjentów którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych octanem abirateronu, *versus* 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oceniano w trzech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych 3 fazy z kontrolą placebo (badania 3011, 302 i 301) u pacjentów z mHSPC i mCRPC. Do badania 3011 włączono pacjentów z nowym rozpoznaniem mHSPC (w okresie 3 miesięcy od randomizacji), którzy mieli czynniki prognostyczne wysokiego ryzyka. Czynniki wysokiego ryzyka określono jako posiadanie co najmniej 2 z 3 następujących czynników ryzyka: (1) suma Gleason'a  $\geq 8$ ; (2) obecność 3 lub więcej zmian w Rtg kości; (3) obecność mierzalnych przerzutów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). W ramieniu z czynnym leczeniem podawano produkt leczniczy ZYTIGA w dawce 1000 mg na dobę, w skojarzeniu z małą dawką prednizonu 5 mg raz na dobę i supresją androgenową (agonista LHRH lub orchidektomia), co było standardem leczenia. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali supresję androgenową i placebo zamiast produktu leczniczego ZYTIGA i prednizonu. Do badania 302 włączono pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali docetakselu; podczas gdy do badania 301 włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel. Pacjenci stosowali analogi LHRH lub mieli wykonaną wcześniej orchidektomię. W czynnie leczonej

grupie badanych, produkt leczniczy ZYTIGA podawano w dawce 1000 mg na dobę, w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę. Grupa kontrolna otrzymywała placebo i małą dawkę prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę.

Zmiany stężenia PSA w osoczu, niezależnie od parametru, nie zawsze wskazują na korzystne rezultaty kliniczne. Dlatego we wszystkich badaniach zalecano, aby pacjenci kontynuowali leczenie do momentu spełnienia kryteriów wykluczenia, podanych poniżej dla każdego badania.

Stosowanie spironolaktonu było niedozwolone we wszystkich badaniach, gdyż spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie PSA.

### **Badanie 3011 (pacjenci z nowym rozpoznaniem mHSPC wysokiego ryzyka)**

W badaniu 3011 (n=1199), mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 67 lat. Liczba pacjentów leczonych produktem ZYTIGA wg grup rasowych była następująca: biała 832 (69,4%), azjatycka 246 (20,5%), czarna lub afroamerykańska 25 (2,1%), inna 80 (6,7%), nieznana/nie zgłoszona 13 (1,1%) oraz Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski 3 (0,3%). Status wydolności ECOG wynosił 0 lub 1 u 97% pacjentów. Pacjenci ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, poważną chorobą serca lub niewydolnością serca klasy II do IV NYHA zostali wykluczeni z badania. Pacjenci wcześniej leczeni na raka gruczołu krokowego farmakoterapią, radioterapią lub chirurgicznie, zostali wykluczeni z badania, z wyjątkiem tych poddanych terapii ADT do 3 miesięcy lub 1 cyklowi radioterapii paliatywnej lub terapii chirurgicznej, w celu leczenia objawów wynikających z przerzutów. Równorzędnymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były przeżycie całkowite (OS) przeżycie bez progresji radiograficznej (rPFS). Mediana wyjściowej skali bólu, oceniana za pomocą skróconego formularza bólu (BPI-SF), wyniosła 2,0 w obu grupach terapeutycznych i w grupie placebo. Oprócz powyższych punktów końcowych oceniono także korzyści w zakresie czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z kośćcem (SRE), czasu do następnej terapii raka gruczołu krokowego, czasu do rozpoczęcia chemioterapii, czasu do progresji bólowej i czasu do progresji PSA. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia nietolerowanej toksyczności lub zgonu.

Przeżycie bez progresji radiograficznej definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji radiograficznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresja radiograficzna obejmowała progresję w RTG kości (zgodnie ze zmodyfikowanym PCWG2) lub progresję zmian w tkankach miękkich w TK lun NMR (zgodnie z RECIST 1.1).

Stwierdzono istotną różnicę w rPFS pomiędzy grupami terapeutycznymi (patrz Tabela 2 i Wykres 1).

**Tabela 2: Przeżycie bez progresji radiograficznej - analiza stratyfikacyjna: populacja z zamiarem leczenia (ITT) (badanie PCR 3011)**

	AA-P	Placebo
Osoby randomizowane	597	602
Zdarzenie	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Ocenzurowano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Czas do zdarzenia (miesiące)		
Mediana (95% CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Zakres	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Wartość p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394; 0,550)	

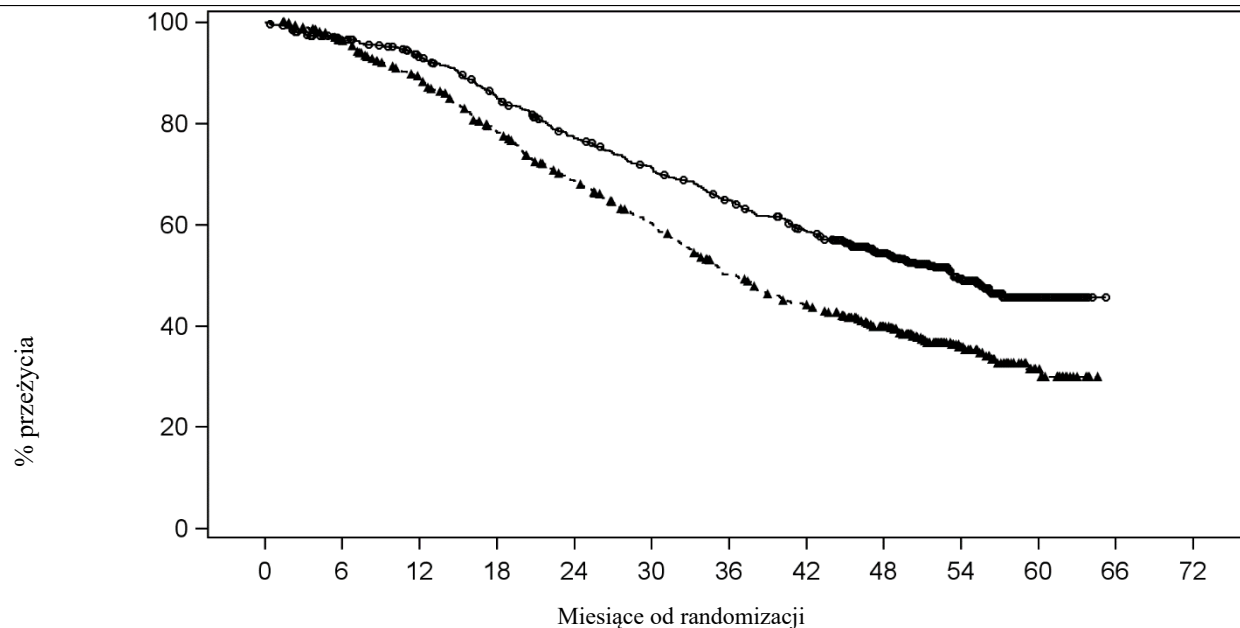
Uwaga: += obserwacja ocenzurowana, NE= brak możliwości oceny. Progresja radiograficzna i zgon były brane pod uwagę w definiowaniu zdarzenia rPFS. AA-P = Osoby które otrzymywały octan abirateronu i prednizon.

<sup>a</sup> Wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego według punktacji ECOG PS (0/1 lub 2) i zmian trzewnych (nieobecność lub obecność).

<sup>b</sup> Współczynnik ryzyka pochodzi ze stratyfikowanego proporcjonalnego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka <1 na korzyść AA-P.



**Wykres 2: Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia; Populacja ITT z analizy badania PCR3011**



Liczba osób w badaniu	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Octan abirateronu	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
Placebo	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

Analizy podgrup spójnie wykazują korzyści leczenia produktem leczniczym ZYTIGA. Wyniki leczenia AA-P na rPFS i OS w ustalonych wcześniej podgrupach były korzystne i spójne z całkowitą populacją badania, z wyjątkiem podgrupy z wynikiem 2 ECOG, gdzie nie stwierdzono korzystnego trendu, jednakże niewielka liczba badanych (n=40) ogranicza możliwości wyciągnięcia wiążących wniosków.

Oprócz stwierdzonej poprawy w przeżyciu całkowitym i rPFS, wykazano korzyści stosowania produktu leczniczego ZYTIGA w porównaniu z placebo, we wszystkich prospektywnie zdefiniowanych drugorzędowych punktach końcowych.

#### *Badanie 302 (pacjenci, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii)*

Do badania włączono pacjentów bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, którzy wcześniej nie stosowali chemioterapii i u których zastosowanie chemioterapii nie było jeszcze wskazane klinicznie. Wynik 0-1 w skali BPI-SF (ang. Brief Pain Inventory-Short Form) dla najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin uznawano za brak objawów, a wynik 2-3 uznawano za objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu.

W badaniu 302 (n=1088) mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 71 lat dla pacjentów leczonych produktem ZYTIGA z prednizonem lub prednizolonem oraz 70 lat dla pacjentów otrzymujących placebo z prednizonem lub prednizolonem. Liczby pacjentów leczonych produktem ZYTIGA wg ras były następujące: biała 520 (95,4%), czarna 15 (2,8%), azjatycka 4 (0,7%) i inne 6 (1,1%). Status wydolności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0 dla 76% pacjentów i 1 dla 24% pacjentów w obu grupach. 50% pacjentów miało tylko przerzuty do kości, dodatkowe 31% pacjentów miało przerzuty do kości i tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych, a 19% pacjentów miało tylko przerzuty do tkanek miękkich lub do węzłów chłonnych.

Wykluczano pacjentów z przerzutami trzewnymi. Współtowarzyszące pierwszorzędowe punkty końcowe to całkowite przeżycie i przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS). Ponadto, oprócz oceny współtowarzyszących pierwszorzędowych punktów końcowych, oceniano także korzyści z wykorzystaniem czasu do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym, czasu do włączenia chemioterapii cytotoksycznej, czasu do pogorszenia punktacji wydolności ECOG o  $\geq 1$  punkt i czasu

do progresji PSA, w oparciu o kryteria PCWG2 (ang. *Prostate Cancer Working Group-2*) (). Leczenie odstawiano w momencie stwierdzenia ewidentnej progresji klinicznej. Leczenie mogło być także odstawione w momencie potwierdzonej progresji radiograficznej wg uznania badacza.

Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS) oceniano z zastosowaniem sekwencyjnych badań obrazowych definiowanych za pomocą kryteriów PCWG2 (dla uszkodzeń kości) i modyfikowanych kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (dla uszkodzeń tkanek miękkich). W analizie rPFS wykorzystywano rewidowaną centralnie radiograficzną ocenę progresji.

W zaplanowanej analizie rPFS było 401 zdarzeń, 150 (28%) pacjentów leczonych produktem ZYTIGA i 251 (46%) pacjentów otrzymujących placebo miało radiograficzne potwierdzenie progresji lub zmarło. Stwierdzono pomiędzy grupami istotne różnice w rPFS (patrz Tabela 4 i Wykres 3).

**Tabela 4: Badanie 302: Przeżycie bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS)</b>		
Progresja lub zgon	150 (28%)	251 (46%)
Mediana rPFS w miesiącach (95% CI)	nie osiągnięto (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
wartość p*	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka**(95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

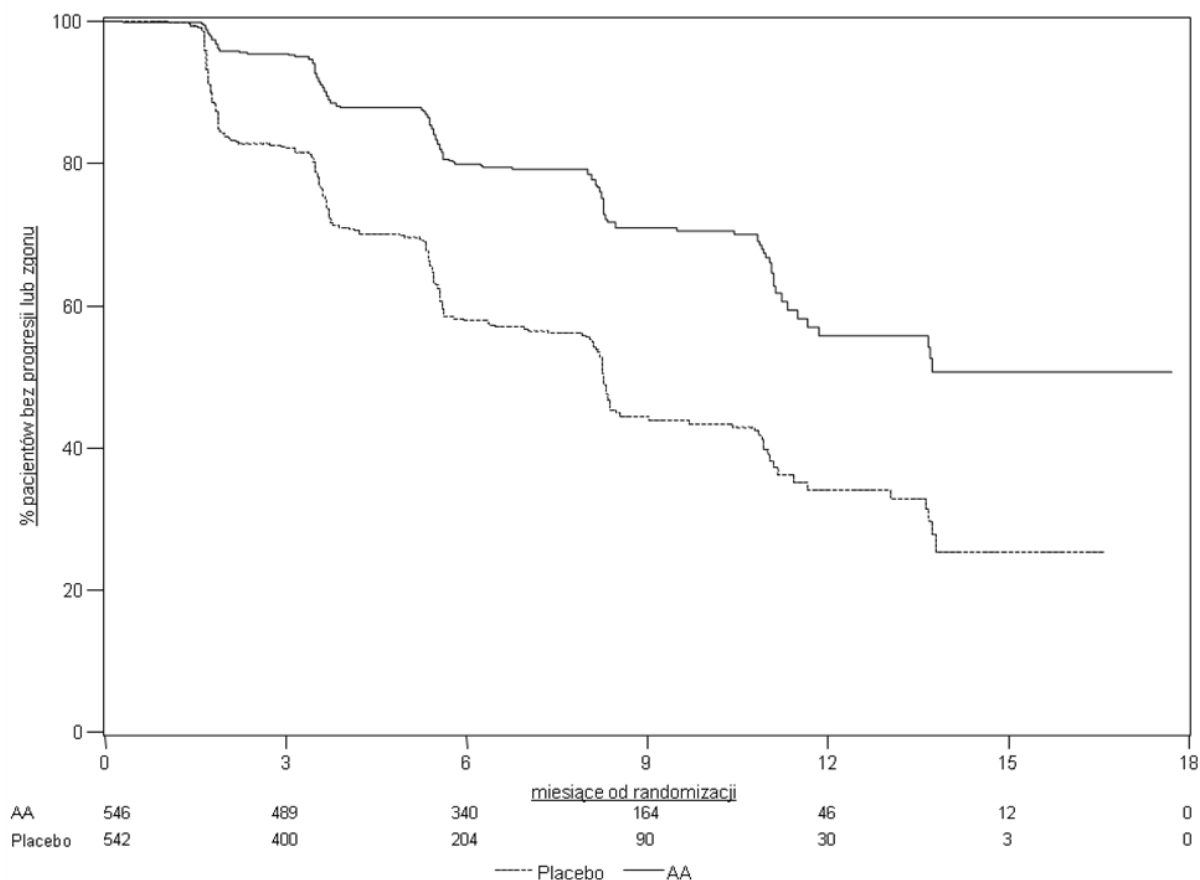
NE = nie oceniono

\* wartość *p* pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

\*\* Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu leczniczego ZYTIGA



**Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**



AA = ZYTIGA

Nadal kontynuowano zbieranie danych od osób badanych do daty drugiej analizy pośredniej całkowitego przeżycia (ang. Overall survival, OS). Radiograficzny przegląd rPFS, przeprowadzony przez badaczy jako kontynuacja analizy czułości przedstawia Tabela 5 i Wykres 4.

607 badanych miało progresję radiograficzną lub zmarło: 271 (50%) w grupie octanu abirateronu i 336 (62%) w grupie placebo. Leczenie octanem abirateronu zmniejszyło ryzyko progresji radiograficznej lub zgonu o 47% w porównaniu z placebo (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623];  $p < 0,0001$ ). Mediana rPFS wyniosła 16,5 miesięcy w grupie octanu abirateronu i 8,3 miesięcy w grupie placebo.

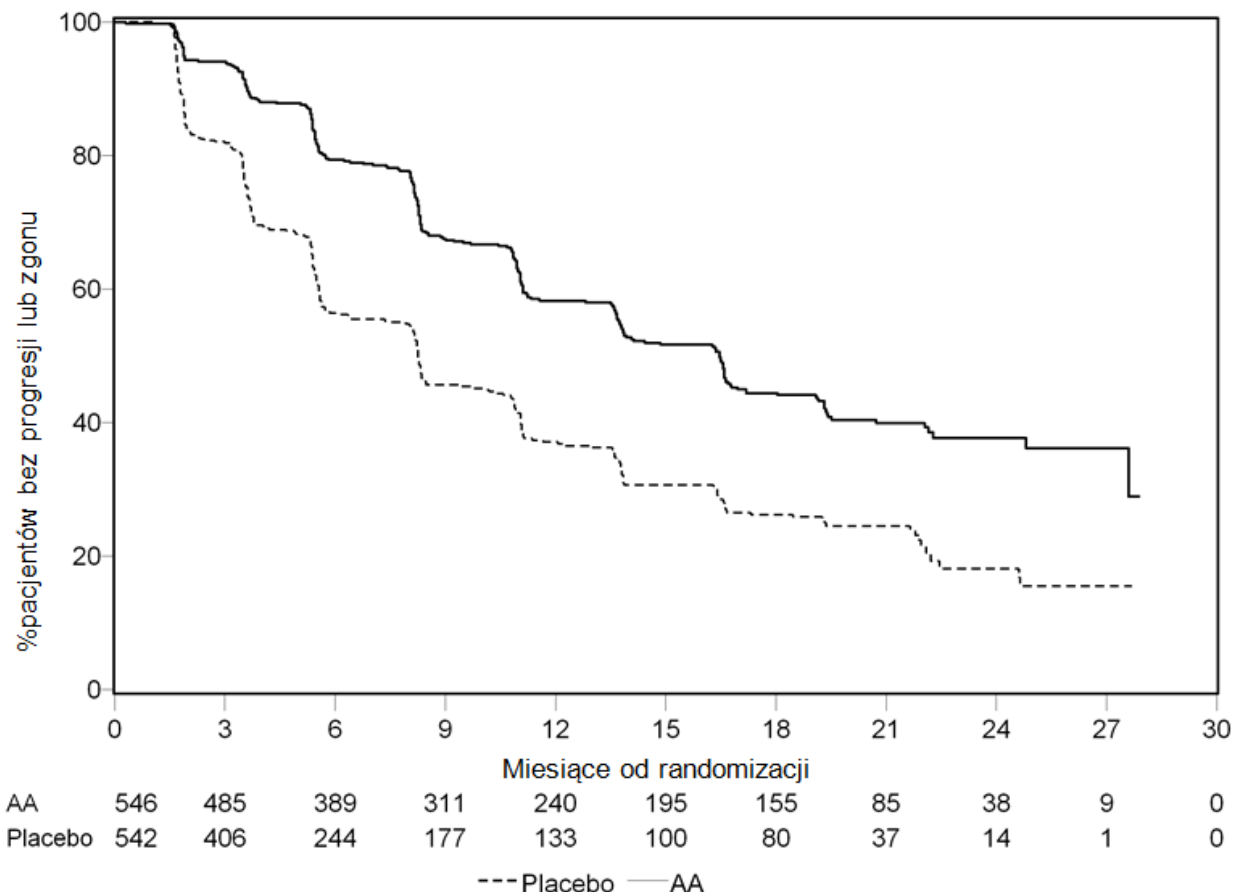
**Tabela 5: Badanie 302: Przeżycie bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii (Podczas drugiej analizy pośredniej OS-Rewizja Badacza)**

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Przeżycie bez radiograficznej progresji (rPFS)</b>		
Progresja lub zgon	271 (50%)	336 (62%)
Mediana rPFS w miesiącach	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
wartość p*	$< 0,0001$	
Współczynnik ryzyka ** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

\* wartość  $p$  pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

\*\* Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu leczniczego ZYTIGA

**Wykres 4: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji radiograficznej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii (Podczas drugiej analizy pośredniej OS-Rewizja Badacza)**



AA = ZYTIGA

Planową analizę pośrednią (ang. interim analysis, IA) OS przeprowadzono po stwierdzeniu 333 zgonów. Badanie zostało odkodowane na podstawie ważności stwierdzonych korzyści klinicznych, a pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie produktem ZYTIGA. Całkowity czas przeżycia był dłuższy dla produktu ZYTIGA niż placebo, z 25% redukcją ryzyka zgonu (HR = 0,752; 95 % CI: [0,606; 0,934],  $p = 0,0097$ ), lecz nie osiągnięto OS a wyniki pośrednie nie osiągnęły zamierzonej wartości granicznej dla znamienności statystycznej (patrz Tabela 6). Przeżycie będzie nadal obserwowane po tej analizie pośredniej.

Planową analizę końcową OS przeprowadzono po stwierdzeniu 741 zgonów (mediana obserwacji – 49 miesięcy). Zmarło 65% (354 z 546) pacjentów leczonych produktem ZYTIGA, w porównaniu z 71% (387 z 542) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano statystycznie znamiennej różnicę w OS na korzyść grupy leczonej produktem ZYTIGA z 19,4% zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931],  $p = 0,0033$ ) oraz poprawą średniego OS o 4,4 miesiące (ZYTIGA 34,7 miesiące, placebo 30,3 miesiące)(patrz Tabela 6 i Wykres 5). Tę poprawę wykazano także u 44% pacjentów z grupy placebo, którzy następnie otrzymywali produkt ZYTIGA

**Tabela 6: Badanie 302: Całkowite przeżycie u pacjentów otrzymujących produkt ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**

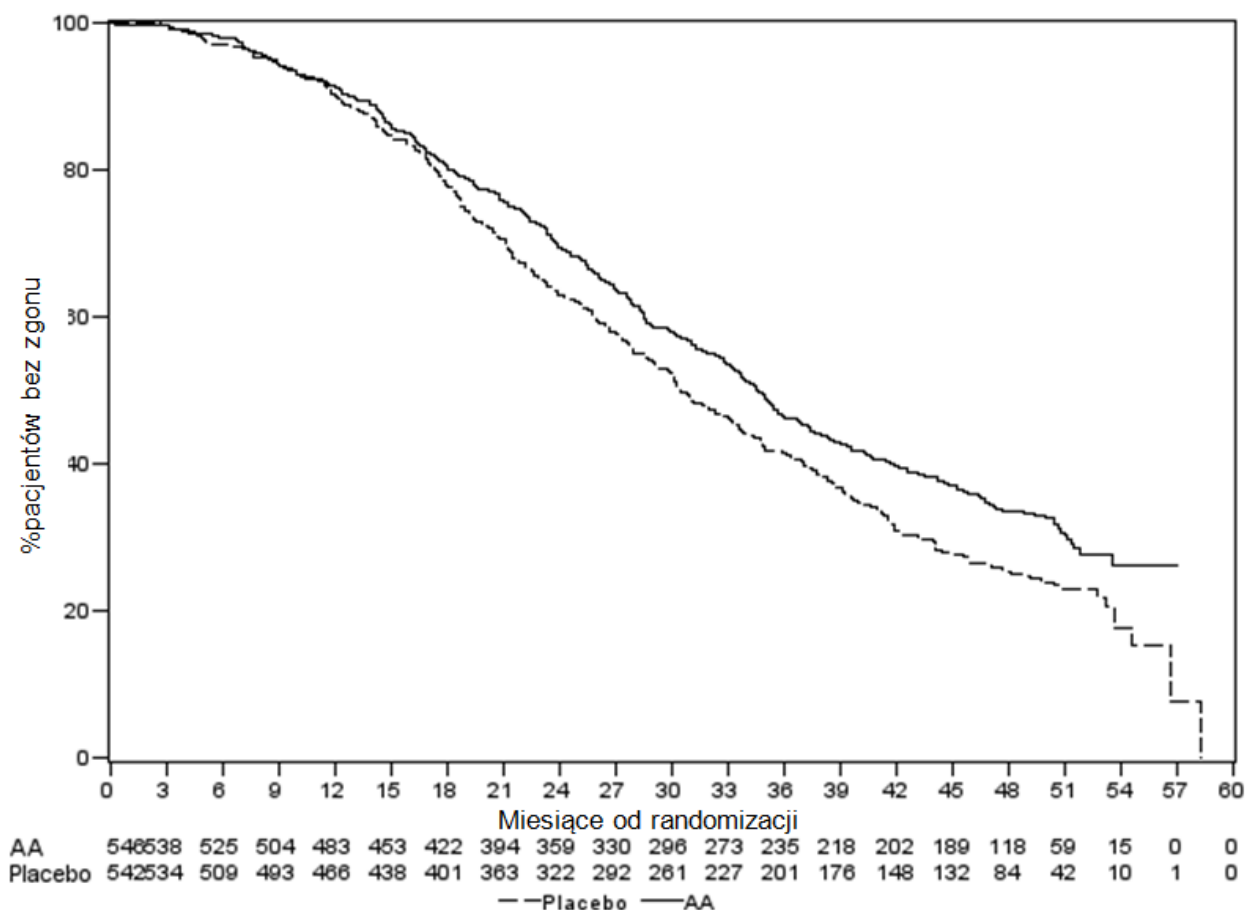
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>Placebo (N=542)</b>
<b>Analiza pośrednia przeżycia</b>		
Zgony (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana przeżycia w miesiącach (95% CI)	Nie oceniono (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
wartość p*	0,0097	
Współczynnik ryzyka **(95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Analiza końcowa przeżycia</b>		
Zgony (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana całkowitego przeżycia w miesiącach (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
wartość p*	0,0033	
Współczynnik ryzyka **(95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nie oceniono

\* wartość p pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali sprawności ECOG (0 lub 1)

\*\* Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu leczniczego ZYTIGA

**Wykres 5: Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii, analiza końcowa**



AA = ZYTIGA

Oprócz stwierdzonej poprawy w całkowitym czasie przeżycia i rPFS, wykazano korzyści z terapii produktem ZYTIGA vs. placebo we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych zgodnie z poniższym:

Czas do progresji PSA wg kryteriów PCWG2: mediana czasu do progresji PSA wyniosła 11,1 miesiący dla pacjentów otrzymujących produkt ZYTIGA i 5,6 miesiący dla pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420, 0,568],  $p < 0,0001$ ). Czas do progresji PSA był około dwukrotnie dłuższy podczas terapii produktem ZYTIGA (HR=0,488). Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią PSA był większy w grupie ZYTIGA niż w grupie placebo (62% vs. 24%;  $p < 0,0001$ ). U pacjentów z mierzalną chorobą tkanek miękkich, podczas leczenia produktem ZYTIGA zaobserwowano znaczące zwiększenie liczby całkowitych lub częściowych odpowiedzi guzów na leczenie.

Czas do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym: mediana czasu do zastosowania opioidów w bólu nowotworowym gruczołu krokowego w czasie analizy końcowej wyniosła 33,4 miesiące u pacjentów stosujących produkt ZYTIGA, a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 23,4 miesiące (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846];  $p < 0,0001$ ).

Czas do włączenia cytotoksycznej chemioterapii: mediana czasu do włączenia cytotoksycznej chemioterapii wyniosła 25,2 miesiący u pacjentów stosujących produkt ZYTIGA a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 16,8 miesiący (HR = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Czas do pogorszenia punktacji wydolności ECOG o  $\geq 1$  punkt: mediana czasu do pogorszenia punktacji wydolności ECOG o  $\geq 1$  punkt wyniosła 12,3 miesiący u pacjentów stosujących produkt ZYTIGA, a u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła 10,9 miesiący (HR = 0,821; 95% CI: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ).

Następujące punkty końcowe wykazały statystycznie znamienne przewagę terapii produktem ZYTIGA:

Obiektywna odpowiedź: obiektywną odpowiedź definiuje się jako proporcja badanych osób z mierzalną chorobą, uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST (wymagana wyjściowa wielkość węzła chłonnego  $\geq 2$  cm by uznać ją za zmianę docelową). Odsetek badanych z mierzalną chorobą w punkcie wyjścia, którzy mieli obiektywną odpowiedź, wyniósł 36% w grupie ZYTIGA i 16% w grupie placebo ( $p < 0,0001$ ).

Ból: leczenie produktem ZYTIGA znacząco zmniejszyło ryzyko progresji średniego nasilenia bólu o 18% w porównaniu z placebo ( $p=0,0490$ ). Mediana czasu do progresji wyniosła 26,7 miesiący w grupie ZYTIGA i 18,4 miesiący w grupie placebo.

Czas do pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku): leczenie produktem ZYTIGA zmniejszyło ryzyko pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku) o 22% w porównaniu z placebo ( $p=0,0028$ ). Mediana czasu do pogorszenia FACT-P (całkowitego wyniku) wyniosła 12,7 miesiący w grupie ZYTIGA i 8,3 miesiący w grupie placebo.

#### *Badanie 301 (pacjenci otrzymujący wcześniej chemioterapię)*

Do badania 301 włączono pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel. Nie było wymagane, by pacjenci wykazywali progresję choroby w trakcie leczenia docetakselem, gdyż toksyczność tej chemioterapii może skutkować przerwaniem leczenia. U pacjentów kontynuowano podawanie badanych leków aż do progresji PSA (potwierdzone 25% zwiększenie wartości w stosunku do wartości wyjściowych/najniższych [nadir]) wspólnie z progresją radiograficzną, definiowaną wg protokołu i progresją w zakresie objawów klinicznych. Pacjentów z wcześniejszą terapią raka gruczołu krokowego ketokonazolem wyłączono z badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był całkowity czas przeżycia.

Mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 69 lat (zakres 39 – 95). Liczba pacjentów leczonych produktem ZYTIGA wg grup rasowych była następująca: rasa biała 737 (93,2%), rasa czarna 28 (3,5%), rasa azjatycka 11 (1,4%) i inni 14 (1,8%). Jedenaście procent włączonych pacjentów miało punktację wydolności w skali ECOG wynoszącą 2; 70% miało wyniki radiograficzne wskazujące na postęp choroby z lub bez progresji PSA; 70% otrzymało wcześniej jeden cykl cytotoksycznej

chemioterapii, a 30% otrzymało dwa cykle. U 11% pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA występowały przerzuty do wątroby.

W planowej analizie przeprowadzonej po 552 zgonach stwierdzono, że zmarło 42% (333 z 797) pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA w porównaniu z 55% (219 z 398) pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano istotną statystycznie poprawę w medianie całkowitego czasu przeżycia u pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA (patrz Tabela 7).

**Tabela 7: Całkowity czas przeżycia pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**

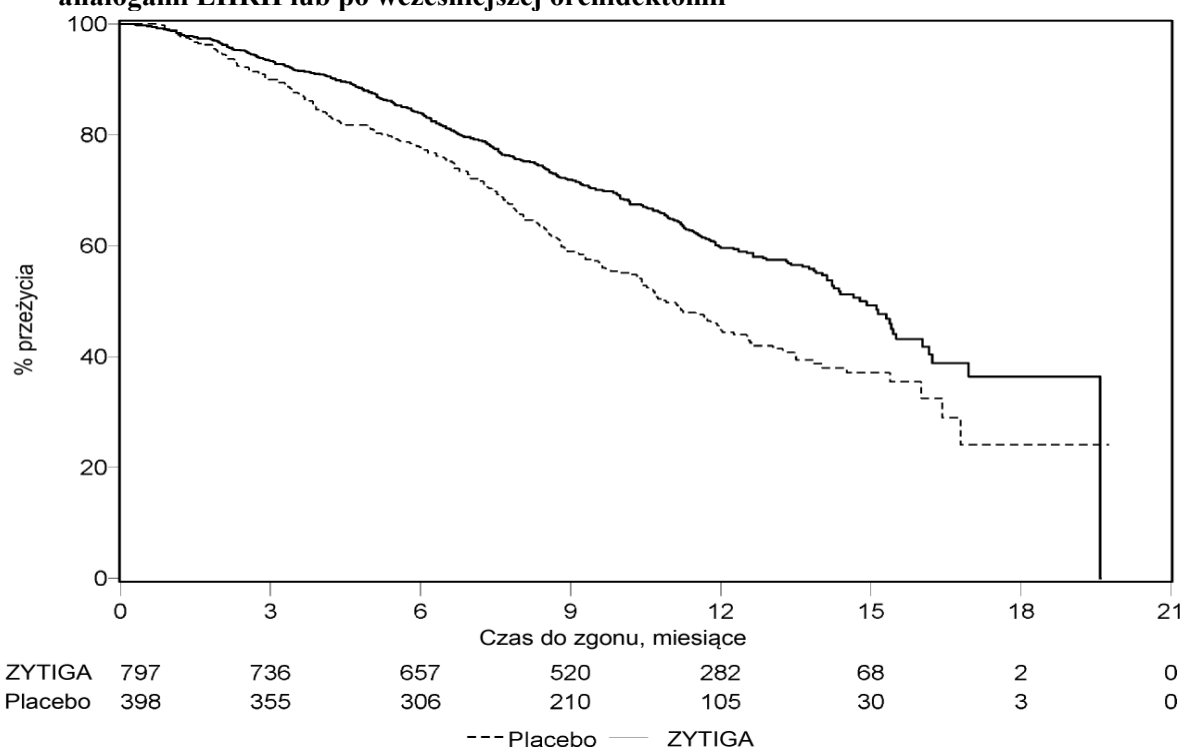
	<b>ZYTIGA (N=797)</b>	<b>Placebo (N=398)</b>
<b>Pierwotna analiza przeżywalności</b>		
Zgony (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana całkowitego czasu przeżycia w miesiącach (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
wartość $p^a$	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Zaktualizowana pierwotna analiza przeżywalności</b>		
Zgony (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana całkowitego czasu przeżycia w miesiącach (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> wartość  $p$  pochodzi z logarytmicznego testu rang stratyfikowanego wg punktacji skali wydolności ECOG (0-1 vs. 2), punktacji bólu (nieobecny vs. obecny), liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs. 2), i rodzaju progresji choroby (tylko PSA vs. radiograficzna).

<sup>b</sup> Współczynnik ryzyka pochodzi ze stratyfikowanego proporcjonalnego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść produktu leczniczego ZYTIGA

We wszystkich ocenianych punktach czasowych, po kilku początkowych miesiącach leczenia, większy odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA pozostawał przy życiu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz Wykres 6).

**Wykres 6: Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ZYTIGA lub placebo w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz analogami LHRH lub po wcześniejszej orchidektomii**



Analizy przeżycia w podgrupach zgodnie wykazały korzyści z terapii produktem leczniczym ZYTIGA (Patrz Wykres 7).

**Wykres 7: Całkowity czas przeżycia w podgrupach: współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności**

Zmienna	Podgrupa	Mediana (miesiące)		Współczynnik ryzyka	95% CI	N
		ZYTIGA	placebo			
Wszyscy badani	Wszyscy	14,8	10,9	0,66	(0,56; 0,79)	1195
Wyjściowy wynik ECOG	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53; 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53; 1,24)	127
Wyjściowe BPI	< 4	16,2	13	0,64	(0,50; 0,82)	659
	≥4	12,6	8,9	0,68	(0,53; 0,85)	536
Liczba wcześniejszych kursów chemioterapii	1	15,4	11,5	0,63	(0,51; 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55; 0,99)	362
Rodzaj progresji	Tylko PSA	NE	12,3	0,59	(0,42; 0,82)	363
	Radiograficzna	14,2	10,4	0,69	(0,56; 0,84)	832
Choroba trzewna na początku	Tak	12,6	8,4	0,70	(0,52; 0,94)	353
	Nie	15,4	11,2	0,62	(0,50; 0,76)	842

0,5 0,75 1 1,5

na korzyść produktu ← → na korzyść placebo

ZYTIGA

BPI = Skala bólu; CI = przedział ufności; ECOG = skala wydolności ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); HR = współczynnik ryzyka; NE = brak możliwości oceny

Oprócz stwierdzonej poprawy całkowitego czasu przeżycia, wszystkie drugorzędowe punkty końcowe badania faworyzowały produkt leczniczy ZYTIGA i były znamienne statystycznie po dostosowaniu do testów wielokrotnych, jak następuje:

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy ZYTIGA wykazali znacznie większą całkowitą częstość odpowiedzi PSA (definiowaną jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie z punktu wyjścia) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, 38% vs. 10%,  $p < 0,0001$ .

Mediana czasu do progresji PSA wynosiła 10,2 miesiące dla pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA i 6,6 miesiące dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,580; 95% CI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Mediana czasu przeżycia bez radiograficznej progresji wynosiła 5,6 miesiące dla pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA i 3,6 miesiące dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Ból

Odsetek pacjentów z palacją objawów bólowych był znamienne statystycznie większy w grupie produktu leczniczego ZYTIGA niż w grupie placebo (44% vs. 27%,  $p=0,0002$ ). Respondent palacji objawów bólowych był definiowany jako pacjent, który uzyskiwał co najmniej 30% zmniejszenie wyniku BPI-SF nasilenia najgorszego bólu w porównaniu do wartości wyjściowych, w ciągu ostatnich 24 godzin, bez żadnego zwiększenia punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwu następujących po sobie badaniach w odstępie czterotygodniowym. Palację objawów bólowych analizowano tylko u pacjentów ( $n=512$ ) z wyjściową punktacją bólu  $\geq 4$  i co najmniej jednym wynikiem oceny bólu uzyskanym po badaniu wstępnym.

Mniejszy odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA miał progresję bólu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) i 18 miesiącu (35% vs. 46%). Progresję bólu definiowano jako zwiększenie z punktu wyjścia o  $\geq 30\%$  wyniku BPI-SF nasilenia najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, bez zmniejszenia punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwu następujących po sobie wizytach lub zwiększenie o  $\geq 30\%$  punktacji zastosowania leków przeciwbólowych, stwierdzone w dwu następujących po sobie wizytach. Czas do progresji bólu w 25. percentylu wynosił 7,4 miesiące w grupie produktu leczniczego ZYTIGA, w porównaniu do 4,7 miesiące w grupie placebo.

### Zdarzenia dotyczące kośćca

U mniejszego odsetka pacjentów w grupie produktu leczniczego ZYTIGA występowały zdarzenia dotyczące kośćca w porównaniu do grupy placebo po 6 miesiącach (18% vs. 28%), 12 miesiącach (30% vs. 40%), i 18 miesiącach (35% vs. 40%) terapii. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia dotyczącego kośćca w 25-tym percentylu w grupie produktu leczniczego ZYTIGA był dwukrotnie dłuższy niż w grupie kontrolnej: 9,9 miesiące w porównaniu do 4,9 miesiące. Zdarzenia dotyczące kośćca obejmowały: złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, paliatywną radioterapię kości lub zabiegi chirurgiczne kości.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ZYTIGA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zaawansowanym raku gruczołu krokowego. Zastosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Zbadano farmakokinetykę abirateronu i octanu abirateronu po podaniu octanu abirateronu u zdrowych osób, pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oraz u osób bez raka z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Octan abirateronu jest szybko zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów (patrz punkt 5.1).

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo octanu abirateronu, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2 godziny.

Podawanie octanu abirateronu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [ $C_{max}$ ] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie produktu leczniczego ZYTIGA z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego produktu leczniczego ZYTIGA nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Należy go przyjmować, co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Znakowany  $^{14}C$ -abirateron wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 630 l, co sugeruje, że abirateron podlega znacznej dystrybucji w tkankach obwodowych.

### Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego octanu  $^{14}C$ - abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy.

### Eliminacja

Na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin. Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu  $^{14}C$ - abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej znajduje się w kale a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmienny octan abirateronu i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

### Zaburzenia czynności wątroby

Zbadano farmakokinetykę octanu abirateronu u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa Child-Pugh A i B) oraz w grupie kontrolnej zdrowych osób. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg zwiększało się odpowiednio o 11% i 260% u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu wydłużył się do około 18 godzin u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i do około 19 godzin u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

W innym badaniu oceniano farmakokinetykę abirateronu u osób (n=8) z wcześniej występującymi ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C Child-Pugh) oraz w grupie kontrolnej u 8 zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyła się o około 600% a wolna frakcja leku zwiększyła się o 80% u osób z ciężkimi zaburzeniami wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zastosowanie octanu abirateronu należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie należy stosować octanu abirateronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność podczas leczenia, może być konieczne zawieszenie leczenia lub dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).



### Zaburzenia czynności nerek

Porównano farmakokinetykę octanu abirateronu u pacjentów z końcowym stadium choroby nerek, stabilnych na hemodializie z dopasowaną grupą kontrolną osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg nie zwiększyło się u dializowanych pacjentów z końcowym stadium choroby nerek. Nie jest konieczne zmniejszanie podawanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

We wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt stwierdzano znaczne zmniejszenie stężeń krążącego testosteronu. Skutkiem czego, występowało zmniejszenie masy narządów oraz zmiany morfologiczne i (lub) histopatologiczne w narządach rozrodczych, nadnerczach, przysadce i sutkach. Wszystkie zmiany były całkowicie lub częściowo odwracalne. Zmiany w narządach rozrodczych oraz narządach wrażliwych na androgeny są zgodne z farmakologią abirateronu. Wszystkie związane z leczeniem zmiany hormonalne były odwracalne lub ustępowały po okresie 4 tygodni.

W badaniach nad płodnością, zarówno u samców jak i samic szczurów, octan abirateronu zmniejszał płodność, co było całkowicie odwracalne w ciągu 4 do 16 tygodni od przerwania podawania octanu abirateronu.

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój u szczurów, octan abirateronu wpływał na ciążę, m.in. skutkowało zmniejszeniem masy płodu i przeżycia. Stwierdzano wpływ na zewnętrzne narządy płciowe, chociaż octan abirateronu nie był teratogeny.

W tych badaniach płodności i toksycznego wpływu na rozwój, przeprowadzonych na szczurach, wszystkie działania były związane z farmakologicznym działaniem abirateronu.

Oprócz zmian w narządach rozrodczych, stwierdzonych we wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt, nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości. Octan abirateronu nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy (Tg.rasH2). W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości u szczurów, octan abirateronu zwiększał częstość występowania nowotworów komórek interstycjalnych w jądrach. To odkrycie uważa się za związane z działaniem farmakologicznym abirateronu i specyficzne dla szczurów. Octan abirateronu nie był rakotwórczy u samic szczurów.

Substancja czynna, abirateron wykazuje zagrożenie dla środowiska wodnego, w szczególności dla ryb.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (silikonowana)

Kroskarmeloza sodowa

Hypromelloza 2910 (15 mPa.S)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu laurylosiarczan

#### Otoczka tabletki

Żelaza tlenek czarny (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Makrogol 3350  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek

#### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

#### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z PVdC/PE/PVC/aluminum zawierający 14 tabletek powlekanych w kartonowej kopercie.  
Każde pudełko zawiera 4-kartonowe koperty (56 tabletek powlekanych).  
Blister z PVdC/PE/PVC/aluminum zawierający 12 tabletek powlekanych w kartonowej kopercie.  
Każde pudełko zawiera 5 kartonowych kopert (60 tabletek powlekanych).

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 5.3).

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/714/002 – 56 tabletek powlekanych (4-kartonowe koperty po 14 tabletek)  
EU/1/11/714/003 – 60 tabletek powlekanych (5 kartonowych kopert po 12 tabletek)

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ  
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA  
I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA  
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO  
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSURs tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO 250 mg**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZYTIGA 250 mg tabletki  
octan abirateronu

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletka zawiera 250 mg octanu abirateronu.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę i sól.  
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 tabletek.

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy przyjąć lek ZYTIGA co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę nie powinny dotykać produktu leczniczego ZYTIGA bez rękawiczek ochronnych.

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/714/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ZYTIGA 250 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI 250 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZYTIGA 250 mg tabletki  
octan abirateronu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę zawiera 250 mg octanu abirateronu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę i sól.  
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy przyjąć lek ZYTIGA co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę nie powinny dotykać produktu leczniczego ZYTIGA bez rękawiczek ochronnych.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/714/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO 500 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZYTIGA 500 mg tabletki powlekane  
octan abirateronu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg octanu abirateronu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę i sól.  
Więcej informacji w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

56 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy przyjąć lek ZYTIGA co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/714/002 (56 tabletek powlekanych)  
EU/1/11/714/003 (60 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ZYTIGA 500 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONOWA KOPERTA 500 mg (30 dni)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZYTIGA 500 mg tabletki powlekane  
octan abirateronu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg octanu abirateronu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

12 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Proszę wypełnić kalendarzyk

Data rozpoczęcia:

Dzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy przyjąć lek ZYTIGA co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu.

Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

Nie należy rozkruszać tabletek.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/714/003

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ZYTIGA 500 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**KARTONOWA KOPERTA 500 mg (28 dni)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZYTIGA 500 mg tabletki powlekane  
octan abirateronu

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletkę powlekana zawiera 500 mg octanu abirateronu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy przyjąć lek ZYTIGA co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu.

Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

Nie należy rozkruszać tabletek.

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/11/714/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ZYTIGA 500 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA BLISTRACH LUB PASKACH**

**BLISTER 500 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZYTIGA 500 mg tabletki powlekane  
octan abirateronu

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Janssen-Cilag International NV

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### ZYTIGA, 250 mg, tabletki octan abirateronu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ZYTIGA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZYTIGA
3. Jak stosować lek ZYTIGA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZYTIGA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ZYTIGA i w jakim celu się go stosuje

ZYTIGA jest lekiem zawierającym octan abirateronu. Jest stosowany u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami do innych części ciała. ZYTIGA hamuje wytwarzanie testosteronu w organizmie; to może spowolnić rozwój raka gruczołu krokowego - prostaty.

Gdy lek ZYTIGA jest stosowany na wczesnym etapie choroby reagującej na terapię hormonalną, jest on podawany razem z terapią zmniejszającą stężenie testosteronu (terapia supresji androgenowej).

W trakcie stosowania tego leku lekarz prowadzący zaleci także stosowanie innego leku o nazwie prednizon lub prednizolon. Ma to na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi, gromadzenia nadmiaru wody w organizmie (zastoju płynów) lub zmniejszenia stężenia potasu we krwi.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZYTIGA

##### Kiedy nie stosować leku ZYTIGA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na abirateron lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienione w punkcie 6);
- u kobiet, szczególnie w ciąży. Lek ZYTIGA stosuje się wyłącznie u mężczyzn;
- jeśli pacjent ma ciężkie uszkodzenie wątroby;
- w skojarzeniu z lekiem Ra-223 (stosowanym w leczeniu raka gruczołu krokowego).

Nie należy stosować tego leku, jeśli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma problemy z wątrobą;

- jeśli pacjent ma nadciśnienie, niewydolność serca lub niskie stężenie potasu we krwi (niskie stężenie potasu we krwi może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzenia rytmu serca);
- jeśli pacjent miał inne choroby serca lub naczyń krwionośnych;
- jeśli pacjent ma nieregularny lub przyspieszony rytm serca;
- jeśli pacjent ma duszność;
- jeśli masa ciała pacjenta zwiększyła się w krótkim czasie;
- jeśli pacjent ma obrzęk stóp, kostek lub nóg;
- jeśli pacjent przyjmował w przeszłości lek ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego;
- konieczność przyjmowania tego leku z prednizonem lub prednizolonem;
- możliwość wystąpienia działań niepożądanych dotyczących kości;
- jeśli pacjent ma duże stężenie cukru we krwi.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent ma jakiegokolwiek zaburzenia serca lub naczyń krwionośnych, w tym zaburzenia rytmu serca (arytmia), lub stosuje leki na te stany.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent ma zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz, ciężkie nudności lub wymioty, które mogą być objawami zaburzeń czynności wątroby. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność wątroby, która może prowadzić do zgonu.

Może wystąpić zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie popędu płciowego, osłabienie mięśni i (lub) ból mięśni.

Lek ZYTIGA nie może być podawany w skojarzeniu z Ra-223 z powodu możliwego zwiększenia ryzyka złamań kości lub zgonu.

Jeśli pacjent ma zamiar przyjmować Ra-223 po terapii lekiem ZYTIGA i prednizonem/prednizolonem, należy odczekać 5 dni zanim rozpocznie się leczenie Ra-223.

W razie wątpliwości czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Badania krwi**

ZYTIGA może wpływać na czynność wątroby, a pacjent może nie mieć żadnych objawów. Podczas stosowania leku lekarz prowadzący będzie okresowo zlecał badania krwi w celu sprawdzenia wpływu leku na wątrobę.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie stosuje się u dzieci i młodzieży. Jeśli lek ZYTIGA zostanie przypadkowo połknięty przez dziecko, należy niezwłocznie udać się do szpitala zabierając ze sobą ulotkę dla pacjenta, by pokazać ją lekarzowi na izbie przyjęć.

### **ZYTIGA a inne leki**

Przed zażyciem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady u lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Jest to ważne, gdyż ZYTIGA może nasilać działanie wielu leków, w tym leków nasercowych, uspokajających, niektórych leków przeciwcukrzycowych, leków ziołowych (np. ziele dziurawca zwyczajnego) i innych. Lekarz może zmienić dawki tych leków. Również inne leki mogą zwiększać lub zmniejszać działanie leku ZYTIGA. Może to skutkować działaniami niepożądanymi lub niewłaściwym działaniem leku ZYTIGA.

Supresja androgenowa może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca. Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje leki:

- stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron i sotalol);

- mogące zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca [np. metadon (lek przeciwbólowy i stosowany w leczeniu uzależnień), moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne (stosowane w ciężkich zaburzeniach psychicznych)].

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wyżej wymienionych leków.

#### **Stosowanie leku ZYTIGA z jedzeniem**

- Leku nie wolno zażywać razem z jedzeniem (patrz punkt 3, „Jak stosować lek ZYTIGA”).
- Zażycie leku ZYTIGA z jedzeniem może powodować działania niepożądane.

#### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

**Leku ZYTIGA nie stosuje się u kobiet.**

- **Lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, jeśli jest przyjmowany przez kobietę w ciąży.**
- **Kobiety, które są w ciąży lub mogą być w ciąży, powinny stosować rękawiczki ochronne, gdy muszą dotykać lub posługiwać się lekiem ZYTIGA.**
- **Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą, która może zajść w ciążę, należy używać prezerwatywy lub innej skutecznej metody antykoncepcji.**
- **Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą będącą w ciąży, należy używać prezerwatywy, by chronić nienarodzone dziecko.**

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami i obsługiwania maszyn.

#### **Lek ZYTIGA zawiera laktozę i sól**

- ZYTIGA zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że występuje u niego nietolerancja pewnych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zażyciem tego leku.
- Ten lek zawiera także około 27 mg sodu w dawce dobowej, składającej się z czterech tabletek. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

### **3. Jak stosować lek ZYTIGA**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Ile leku należy zażywać**

Zalecana dawka to 1000 mg (cztery tabletki) przyjmowane raz na dobę.

#### **Stosowanie leku**

- Należy przyjmować doustnie.
- **Leku ZYTIGA nie wolno zażywać razem z jedzeniem.**
- **Należy przyjąć lek ZYTIGA co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu** (patrz punkt 2, „Stosowanie leku ZYTIGA z jedzeniem”).
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
- Nie należy rozkruszać tabletek.
- Lek ZYTIGA przyjmuje się razem z lekiem o nazwie prednizon lub prednizolon. Należy zażywać prednizon lub prednizolon zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Należy przyjmować prednizon lub prednizolon codziennie podczas stosowania leku ZYTIGA.
- Ilość stosowanego prednizonu lub prednizolonu może być zmieniona w razie nagłej potrzeby. Lekarz prowadzący informuje pacjenta, jeśli zajdzie konieczność zmiany dawki przyjmowanego prednizonu lub prednizolonu. Nie należy przerywać zażywania prednizonu lub prednizolonu bez konsultacji z lekarzem.

Lekarz prowadzący może przepisać także inne leki pacjentowi, który przyjmuje lek ZYTIGA i prednizon lub prednizolon.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ZYTIGA**

Jeśli pacjent zażyje więcej leku niż powinien zażyć, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do szpitala.

#### **Pominięcie zastosowania leku ZYTIGA**

- Jeśli pacjent zapomni zażyć lek ZYTIGA, prednizon lub prednizolon, należy zażyć zwykłą dawkę następnego dnia.
- Jeśli pacjent zapomni zażyć lek ZYTIGA, prednizon lub prednizolon przez okres dłuższy niż jeden dzień, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

#### **Przerwanie stosowania leku ZYTIGA**

Nie należy przerywać zażywania leku ZYTIGA lub prednizonu lub prednizolonu bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Należy przerwać zażywanie leku ZYTIGA i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów:**

- Osłabienie siły mięśni, drżenie (drżenie) mięśni lub kołatanie serca (palpitacje). Mogą być to objawy niskiego stężenia potasu we krwi.

#### **Inne działania niepożądane stwierdzane:**

**Bardzo często** (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

Obrzęki nóg lub stóp, niskie stężenie potasu we krwi, podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby, wysokie ciśnienie tętnicze, zakażenia dróg moczowych, biegunka.

**Często** (mogą występować u najwyżej 1 na 10 pacjentów):

Wysokie stężenie lipidów we krwi, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków), niewydolność serca, szybki rytm serca, ciężkie zakażenie - posocznica (sepsa), złamania kości, niestrawność, krew w moczu, wysypka.

**Niezbędnie często** (mogą występować u najwyżej 1 na 100 pacjentów):

Zaburzenia czynności nadnerczy (związane z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej), nieprawidłowy rytm serca (arytmia), osłabienie mięśni i (lub) ból mięśni.

**Rzadko** (mogą występować u najwyżej 1 na 1000 pacjentów):

Podrażnienie płuc (zwane także alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych).

Ostra niewydolność wątroby.

**Częstość nieznana** (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych):

Zawał serca, zmiany w EKG (wydłużenie odstępu QT) oraz ciężkie reakcje alergiczne, powodujące trudności z przetykaniem lub oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, lub swędzącą wysypkę.

Może nastąpić utrata masy kostnej u mężczyzn leczonych z powodu raka gruczołu krokowego.

Lek ZYTIGA w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem może nasilać to działanie.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek ZYTIGA

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym lub etykiecie butelki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Ten lek nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek ZYTIGA

- Substancją czynną leku jest octan abirateronu. Każda tabletką zawiera 250 mg octanu abirateronu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, powidon (K29/K32), krzemionka koloidalna bezwodna oraz sodu laurylosiarczan (patrz punkt 2 „Lek ZYTIGA zawiera laktozę i sól”).

### Jak wygląda lek ZYTIGA i co zawiera opakowanie

- Lek ZYTIGA występuje w postaci owalnych tabletek w kolorze białym do złamanej bieli (o długości 15,9 mm i szerokości 9,5 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „AA250” po jednej stronie.
- Tabletki są dostarczane w butelce z zakrętką z tworzywa sztucznego, zabezpieczoną przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera 120 tabletek. Każde pudełko zawiera jedną butelkę.

### Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Belgia

### Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
janssen@jacbe.jnj.com  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
lt@its.jnj.com  
Tel: +370 5 278 68 88

#### България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
jjsafety@its.jnj.com  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
janssen@jacbe.jnj.com  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11



**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel. +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
jacdk@its.jnj.com  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
jancil@its.jnj.com  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
ee@its.jnj.com  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Janssen-Cilag, S.A.  
contacto@its.jnj.com  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**  
Janssen-Cilag  
medisource@its.jnj.com  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
janssen@vistor.is  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Janssen-Cilag SpA  
janssenita@its.jnj.com  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
janssen@jacnl.jnj.com  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
jacno@its.jnj.com  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.+48 22 237 60 00

**Portugal**  
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
jacfi@its.jnj.com  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
jacse@its.jnj.com  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
lv@its.jnj.com  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### ZYTIGA, 500 mg, tabletki powlekane octan abirateronu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ZYTIGA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZYTIGA
3. Jak stosować lek ZYTIGA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZYTIGA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ZYTIGA i w jakim celu się go stosuje

ZYTIGA jest lekiem zawierającym octan abirateronu. Jest stosowany u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami do innych części ciała. ZYTIGA hamuje wytwarzanie testosteronu w organizmie; to może spowolnić rozwój raka gruczołu krokowego - prostaty.

Gdy lek ZYTIGA jest stosowany na wczesnym etapie choroby reagującej na terapię hormonalną, jest on podawany razem z terapią zmniejszającą stężenie testosteronu (terapia supresji androgenowej).

W trakcie stosowania tego leku lekarz prowadzący zaleci także stosowanie innego leku o nazwie prednizon lub prednizolon. Ma to na celu zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi, gromadzenia nadmiaru wody w organizmie (zastoju płynów) lub zmniejszenia stężenia potasu we krwi.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZYTIGA

##### Kiedy nie stosować leku ZYTIGA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na abirateron lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienione w punkcie 6);
- u kobiet, szczególnie w ciąży. Lek ZYTIGA stosuje się wyłącznie u mężczyzn;
- jeśli pacjent ma ciężkie uszkodzenie wątroby;
- w skojarzeniu z lekiem Ra-223 (stosowanym w leczeniu raka gruczołu krokowego).

Nie należy stosować tego leku, jeśli którakolwiek powyższa sytuacja dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania tego leku należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma problemy z wątrobą;

- jeśli pacjent ma nadciśnienie, niewydolność serca lub niskie stężenie potasu we krwi (niskie stężenie potasu we krwi może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzenia rytmu serca);
- jeśli pacjent miał inne choroby serca lub naczyń krwionośnych;
- jeśli pacjent ma nieregularny lub przyspieszony rytm serca;
- jeśli pacjent ma duszność;
- jeśli masa ciała pacjenta zwiększyła się w krótkim czasie;
- jeśli pacjent ma obrzęk stóp, kostek lub nóg;
- jeśli pacjent przyjmował w przeszłości lek ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego;
- konieczność przyjmowania tego leku z prednizonem lub prednizolonem;
- możliwość wystąpienia działań niepożądanych dotyczących kości;
- jeśli pacjent ma duże stężenie cukru we krwi.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent ma jakiegokolwiek zaburzenia serca lub naczyń krwionośnych, w tym zaburzenia rytmu serca (arytmia), lub stosuje leki na te stany.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent ma zażółcenie skóry lub oczu, ciemny mocz, ciężkie nudności lub wymioty, które mogą być objawami zaburzeń czynności wątroby. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność wątroby, która może prowadzić do zgonu.

Może wystąpić zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie popędu płciowego, osłabienie mięśni i (lub) ból mięśni.

Lek ZYTIGA nie może być podawany w skojarzeniu z Ra-223 z powodu możliwego zwiększenia ryzyka złamań kości lub zgonu.

Jeśli pacjent ma zamiar przyjmować Ra-223 po terapii lekiem ZYTIGA i prednizonem/prednizolonem, należy odczekać 5 dni zanim rozpocznie się leczenie Ra-223.

W razie wątpliwości czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Badania krwi**

ZYTIGA może wpływać na czynność wątroby, a pacjent może nie mieć żadnych objawów. Podczas stosowania leku lekarz prowadzący będzie okresowo zlecał badania krwi w celu sprawdzenia wpływu leku na wątrobę.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie stosuje się u dzieci i młodzieży. Jeśli lek ZYTIGA zostanie przypadkowo połknięty przez dziecko, należy niezwłocznie udać się do szpitala zabierając ze sobą ulotkę dla pacjenta, by pokazać ją lekarzowi na izbie przyjęć.

### **ZYTIGA a inne leki**

Przed zażyciem jakiegokolwiek leku należy zasięgnąć porady u lekarza lub farmaceuty.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Jest to ważne, gdyż ZYTIGA może nasilać działanie wielu leków, w tym leków nasercowych, uspokajających, niektórych leków przeciwcukrzycowych, leków ziołowych (np. ziele dziurawca zwyczajnego) i innych. Lekarz może zmienić dawki tych leków. Również inne leki mogą zwiększać lub zmniejszać działanie leku ZYTIGA. Może to skutkować działaniami niepożądanymi lub niewłaściwym działaniem leku ZYTIGA.

Supresja androgenowa może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca. Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje leki:

- stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron i sotalol);

- mogące zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca [np. metadon (lek przeciwbólowy i stosowany w leczeniu uzależnień), moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne (stosowane w ciężkich zaburzeniach psychicznych)].

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wyżej wymienionych leków.

#### **Stosowanie leku ZYTIGA z jedzeniem**

- Leku nie wolno zażywać razem z jedzeniem (patrz punkt 3, „Jak stosować lek ZYTIGA”).
- Zażycie leku ZYTIGA z jedzeniem może powodować działania niepożądane.

#### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

**Leku ZYTIGA nie stosuje się u kobiet.**

- **Lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, jeśli jest przyjmowany przez kobietę w ciąży.**
- **Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą, która może zajść w ciążę, należy używać prezerwatywy lub innej skutecznej metody antykoncepcji.**
- **Jeśli pacjent odbywa stosunki płciowe z kobietą będącą w ciąży, należy używać prezerwatywy, by chronić nienarodzone dziecko.**

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami i obsługiwania maszyn.

#### **Lek ZYTIGA zawiera laktozę i sól**

- ZYTIGA zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że występuje u niego nietolerancja pewnych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zażyciem tego leku.
- Ten lek zawiera także około 27 mg sodu w dawce dobowej, składającej się z dwóch tabletek. Należy wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

### **3. Jak stosować lek ZYTIGA**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Ile leku należy zażywać**

Zalecana dawka to 1000 mg (dwie tabletki) przyjmowane raz na dobę.

#### **Stosowanie leku**

- Należy przyjmować doustnie.
- **Leku ZYTIGA nie wolno zażywać razem z jedzeniem.**
- **Należy przyjąć lek ZYTIGA co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu** (patrz punkt 2, „Stosowanie leku ZYTIGA z jedzeniem”).
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
- Nie należy rozkruszać tabletek.
- Lek ZYTIGA przyjmuje się razem z lekiem o nazwie prednizon lub prednizolon. Należy zażywać prednizon lub prednizolon zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Należy przyjmować prednizon lub prednizolon codziennie podczas stosowania leku ZYTIGA.
- Ilość stosowanego prednizonu lub prednizolonu może być zmieniona w razie nagłej potrzeby. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jeśli zajdzie konieczność zmiany dawki przyjmowanego prednizonu lub prednizolonu. Nie należy przerywać zażywania prednizonu lub prednizolonu bez konsultacji z lekarzem.

Lekarz prowadzący może przepisać także inne leki pacjentowi, który przyjmuje lek ZYTIGA i prednizon lub prednizolon.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ZYTIGA**

Jeśli pacjent zażyje więcej leku niż powinien zażyć, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do szpitala.

### **Pominięcie zastosowania leku ZYTIGA**

- Jeśli pacjent zapomni zażyć lek ZYTIGA, prednizon lub prednizolon, należy zażyć zwykłą dawkę następnego dnia.
- Jeśli pacjent zapomni zażyć lek ZYTIGA, prednizon lub prednizolon przez okres dłuższy niż jeden dzień, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Przerwanie stosowania leku ZYTIGA**

Nie należy przerywać zażywania leku ZYTIGA lub prednizonu lub prednizolonu bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Należy przerwać zażywanie leku ZYTIGA i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z objawów:**

- Osłabienie siły mięśni, drżenie (drżenie) mięśni lub kołatanie serca (palpitacje). Mogą być to objawy niskiego stężenia potasu we krwi.

### **Inne działania niepożądane stwierdzane:**

**Bardzo często** (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

Obrzęki nóg lub stóp, niskie stężenie potasu we krwi, podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby, wysokie ciśnienie tętnicze, zakażenia dróg moczowych, biegunka.

**Często** (mogą występować u najwyżej 1 na 10 pacjentów):

Wysokie stężenie lipidów we krwi, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków), niewydolność serca, szybki rytm serca, ciężkie zakażenie - posocznica (sepsa), złamania kości, niestrawność, krew w moczu, wysypka.

**Niezbyt często** (mogą występować u najwyżej 1 na 100 pacjentów):

Zaburzenia czynności nadnerczy (związane z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej), nieprawidłowy rytm serca (arytmia), osłabienie mięśni i (lub) ból mięśni.

**Rzadko** (mogą występować u najwyżej 1 na 1000 pacjentów):

Podrażnienie płuc (zwane także alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych).

Ostra niewydolność wątroby.

**Częstość nieznana** (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych):

Zawał serca, zmiany w EKG (wydłużenie odstępu QT) oraz ciężkie reakcje alergiczne, powodujące trudności z przełykaniem lub oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, lub swędząca wysypkę.

Może nastąpić utrata masy kostnej u mężczyzn leczonych z powodu raka gruczołu krokowego.

Lek ZYTIGA w skojarzeniu z prednizonem i prednizolonem może nasilać to działanie.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek ZYTIGA

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym, kartonowej kopercie i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Ten lek nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek ZYTIGA

- Substancją czynną leku jest octan abirateronu. Każda tabletkowa powlekana zawiera 500 mg octanu abirateronu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna (silikonowana), kroskarmeloza sodowa, hypromelloza 2910 (15 mPa.S), laktoza jednowodna, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna oraz sodu laurylosiarczan (patrz punkt 2 „Lek ZYTIGA zawiera laktozę i sól”). Otoczka tabletki zawiera: żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol 3350, alkohol poliwinylowy, talk i tytanu dwutlenek.

### Jak wygląda lek ZYTIGA i co zawiera opakowanie

- Lek ZYTIGA występuje w postaci owalnych tabletek powlekanych w kolorze fioletowym (o długości 20 mm i szerokości 10 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „AA” po jednej stronie i „500” po drugiej stronie. Każde 28-dniowe pudełko kartonowe zawiera 56 tabletek powlekanych w 4-kartonowych kopertach po 14 tabletek. Każde 30-dniowe pudełko kartonowe zawiera 60 tabletek powlekanych w 5-kartonowych kopertach po 12 tabletek.

### Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Belgia

### Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
janssen@jacbe.jnj.com  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
lt@its.jnj.com  
Tel: +370 5 278 68 88

#### България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
jjsafety@its.jnj.com  
Тел.: +359 2 489 94 00

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
janssen@jacbe.jnj.com  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel. +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
jacdk@its.jnj.com  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
jancil@its.jnj.com  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
ee@its.jnj.com  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Janssen-Cilag, S.A.  
contacto@its.jnj.com  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**  
Janssen-Cilag  
medisource@its.jnj.com  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
janssen@vistor.is  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Janssen-Cilag SpA  
janssenita@its.jnj.com  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD.  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
janssen@jacnl.jnj.com  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
jacno@its.jnj.com  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.+48 22 237 60 00

**Portugal**  
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
jacfi@its.jnj.com  
Puh/Tel: +358 207 531 300



**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
jacse@its.jnj.com  
Tel: +46 8 626 50 00

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
lv@its.jnj.com  
Tel: +371 678 93561

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>