

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYTIGA 250 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține abirateronă acetat 250 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 189 mg și sodiu 6,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate ovale, de culoare albă până la aproape albă (15,9 mm lungime x 9,5 mm lățime), marcate cu AA250 pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZYTIGA este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în:

- tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, *androgen deprivation therapy*) (vezi pct. 5.1)
- tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, *metastatic castration resistant prostate cancer*), la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1)
- tratamentul mCRPC la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie prescris de un profesionist din domeniul sănătății cu o specializare corespunzătoare.

Doze

Doza recomandată este de 1000 mg (patru comprimate de 250 mg) ca doză unică zilnică și nu trebuie administrată cu alimente (vezi mai jos „Mod de administrare”). Administrarea comprimatelor împreună cu alimentele crește expunerea sistemică la abirateronă (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Dozele de prednison sau prednisolon

Pentru mHSPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 5 mg de prednison sau prednisolon.

Pentru mCRPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon.

La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.

Monitorizare recomandată

Concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar. De asemenea, trebuie monitorizate lunar tensiunea arterială, potasemia și retenția de lichide. Cu toate acestea, pacienții cu risc major de insuficiență cardiacă congestivă trebuie monitorizați la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor trei luni de tratament și apoi lunar (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu hipopotasemie pre-existentă sau la cei care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu ZYTIGA, trebuie avută în vedere menținerea nivelului de potasiu al pacientului la o valoare $\geq 4,0$ mM.

La pacienții care dezvoltă toxicități de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid, tratamentul trebuie întrerupt și se va institui atitudinea medicală adecvată. Tratamentul cu ZYTIGA nu trebuie reinițiat până la remiterea simptomelor toxicității la Gradul 1 sau la nivelul inițial.

În cazul în care se omite o doză zilnică pentru oricare dintre ZYTIGA, prednison sau prednisolon, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.

Hepatotoxicitate

La pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate în timpul tratamentului (creșterea concentrațiilor alaninaminotransferazei [ALT] sau creșterea concentrațiilor aspartataminotransferazei [AST] de peste 5 ori față de limita superioară a valorilor normale [LSVN]), tratamentul trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.4). Reluarea tratamentului după revenirea testelor funcționale hepatice la valorile inițiale se poate face cu o doză redusă de 500 mg (două comprimate) o dată pe zi. Pentru pacienții la care se reia tratamentul, concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate cel puțin la interval de două săptămâni în primele trei luni și, ulterior, lunar. În cazul în care hepatotoxicitatea reapare la doza redusă de 500 mg pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă, oricând în timpul tratamentului, pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (concentrații ale ALT sau ale AST de 20 ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă, Clasa A conform clasificării Child-Pugh.

S-a dovedit că prezența insuficienței hepatice moderate (Clasa B conform clasificării Child-Pugh) crește expunerea sistemică la abirateronă de aproximativ 4 ori după administrarea pe cale orală de doze unice de 1000 mg abirateronă (vezi pct. 5.2). Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea administrării de doze multiple de abirateronă acetat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh). Nu se pot face recomandări privind ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, administrarea ZYTIGA trebuie evaluată cu atenție, astfel ca beneficiile să depășească posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). ZYTIGA nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienții cu neoplasm de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Utilizarea ZYTIGA nu este indicată la copii și adolescenți.

Mod de administrare

ZYTIGA se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie administrate la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente timp de cel puțin o oră după administrarea comprimatelor. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1
- femeii care sunt sau ar putea fi gravide (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență hepatică severă [Clasa C conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2)]
- ZYTIGA în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicat pentru administrare concomitentă cu Ra-223.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială, hipopotasemie, retenție de lichide și insuficiență cardiacă apărută ca urmare a excesului de mineralocorticoizi

ZYTIGA poate provoca hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide (vezi pct. 4.8) ca urmare a concentrației crescute de mineralocorticoizi ce rezultă din inhibarea CYP17 (vezi pct. 5.1). Administrarea concomitentă a unui corticosteroid inhibă secreția hormonului adrenocorticotrop (ACTH), determinând reducerea incidenței și severității acestor reacții adverse. Este necesară prudență în tratamentul pacienților a căror afecțiuni medicale preexistente ar putea fi agravate de creșterea tensiunii arteriale, hipopotasemiei (de exemplu pacienții tratați cu glicozide cardiace) sau de retenția de lichide (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă, angină pectorală severă sau instabilă, infarct miocardic recent sau aritmie ventriculară și cei cu insuficiență renală severă).

ZYTIGA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare. Studiile de fază 3 efectuate cu ZYTIGA au exclus pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, cu afecțiuni cardiace clinic semnificative cum sunt infarctul miocardic sau evenimentele trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) (studiul 301) sau insuficiența cardiacă clasa II până la IV (studiile 3011 și 302) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă < 50%. Pacienții cu fibrilație atrială sau cu alte aritmii cardiace care necesită tratament medical au fost excluși din studiile 3011 și 302. Nu a fost stabilită siguranța la pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) < 50% sau cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform NYHA (în studiul 301) sau cu insuficiență cardiacă clasa II până la IV conform NYHA (în studiile 3011 și 302) (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Înainte de inițierea tratamentului trebuie luată în considerare obținerea unei evaluări a funcției cardiace (de exemplu ecocardiogramă) la pacienții cu risc major de insuficiență cardiacă congestivă (de exemplu pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială necontrolată, evenimente cardiace cum sunt afecțiunile cardiace ischemice). Înainte de tratamentul cu ZYTIGA, insuficiența cardiacă trebuie tratată și funcția cardiacă optimizată. Hipertensiunea arterială, hipopotasemia și retenția de lichide trebuie corectate și controlate. În timpul tratamentului, tensiunea arterială, potasemia și retenția de lichide (creșterea greutății corporale, edeme periferice), dar și semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive trebuie monitorizate cel puțin la fiecare 2 săptămâni timp de 3 luni, apoi lunar ulterior, iar eventualele anomalii trebuie corectate. La pacienții care dezvoltă hipopotasemie în urma tratamentului cu ZYTIGA a fost observată prelungirea intervalului QT. În cazul în care se observă o reducere a funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic, evaluați funcția cardiacă așa cum este indicat din punct de vedere clinic, instituți atitudinea medicală adecvată și luați în considerare întreruperea acestui tratament (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

În cadrul studiilor clinice controlate au fost observate creșteri semnificative ale enzimelor hepatice care au determinat întreruperea tratamentului sau modificarea dozei (vezi pct. 4.8). Concentrațiile serice ale transaminazelor hepatice trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar. Dacă apar semne sau simptome clinice care sugerează hepatotoxicitate, trebuie determinate imediat concentrațiile plasmatice ale transaminazelor hepatice. În cazul în care, în orice moment, valorile ALT sau AST cresc de peste 5 ori față de LSVN, tratamentul trebuie întrerupt imediat și funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție. Reluarea tratamentului se poate face numai după revenirea testelor funcționale hepatice la valorile inițiale ale pacientului și numai cu o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Dacă oricând în timpul tratamentului pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (ALT sau AST de 20 de ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat.

Pacienții cu hepatită virală activă sau simptomatică au fost excluși din studiile clinice; ca urmare, nu există date care să susțină utilizarea ZYTIGA la acești pacienți.

Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea administrării de doze multiple de abirateronă acetat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, administrarea ZYTIGA trebuie evaluată cu atenție, astfel ca beneficiile să depășească posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). ZYTIGA nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Au fost raportate rareori, după punerea pe piață, cazuri de insuficiență hepatică acută și hepatită fulminantă, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Întreruperea administrării corticosteroizilor și abordarea terapeutică a situațiilor de stres

Se recomandă prudență și monitorizarea insuficienței corticosuprarenale care ar putea să apară la pacienții la care se întrerupe tratamentul cu prednison sau prednisolon. Dacă tratamentul cu ZYTIGA este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi (vezi informațiile de mai sus).

La pacienții tratați cu prednison sau prednisolon, care sunt expuși unor situații de stres neobișnuite, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

Densitate minerală osoasă

Reducerea densității minerale osoase poate apărea la bărbații cu neoplasm de prostată metastatic în stadiu avansat. Utilizarea ZYTIGA în asociere cu glucocorticoizi poate accentua acest efect.

Utilizare anterioară de ketoconazol

La pacienții tratați anterior cu ketoconazol pentru neoplasm de prostată pot fi anticipate rate de răspuns mai mici.

Hiperglicemie

Utilizarea glucocorticoizilor poate determina hiperglicemie, prin urmare, glicemia trebuie măsurată frecvent la pacienții cu diabet.

Utilizare împreună cu chimioterapia

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea utilizării concomitente a ZYTIGA cu chimioterapie citotoxică (vezi pct. 5.1).

Intoleranță la excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. De asemenea, acest medicament conține sodiu mai mult de 1 mmol (sau 27,2 mg) per doza de 4 comprimate. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Riscuri potențiale

Anemia și disfuncții sexuale pot apare la bărbații cu neoplasm de prostată metastatic, inclusiv cei aflați în tratament cu ZYTIGA.

Efecte asupra mușchilor scheletici

Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză la pacienții tratați cu ZYTIGA. Majoritatea cazurilor au apărut în perioada primelor 6 luni de tratament și s-au remis după întreruperea tratamentului cu ZYTIGA. Se recomandă atenție la pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute a fi asociate cu miopatie/rabdomioliză.

Interacțiuni cu alte medicamente

În timpul tratamentului se recomandă evitarea inductorilor puternici ai CYP3A4, cu excepția cazului în care nu există o altă alternativă terapeutică, din cauza riscului de scădere a expunerii la abirateronă (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de abirateronă și prednison/prednisolon cu Ra-223

Tratamentul cu abirateronă și prednison/prednisolon administrat concomitent cu Ra-223 este contraindicat (vezi pct. 4.3), din cauza unui risc crescut de fracturi și a unei tendințe de creștere a mortalității în rândul pacienților cu neoplasm de prostată asimptomatici sau cu simptome minore, așa cum a fost observat în studiile clinice.

Este recomandat ca tratamentul ulterior cu Ra-223 să nu fie inițiat pentru cel puțin 5 zile după ultima administrare a ZYTIGA în asociere cu prednison/prednisolon.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul alimentelor asupra abirateronei acetat

Administrarea împreună cu alimente crește în mod semnificativ absorbția abirateronei acetat. Eficacitatea și siguranța în contextul administrării împreună cu alimente nu au fost stabilite, prin urmare, acest medicament nu trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

Potențialul altor medicamente de a influența expunerile abirateronei

În cadrul unui studiu clinic privind interacțiunile farmacocinetice la subiecți sănătoși tratați anterior cu un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4, rifampicina, administrată în doză de 600 mg zilnic timp de 6 zile, urmată de o doză unică de acetat de abirateronă 1000 mg, valoarea plasmatică medie a ASC_{∞} pentru abirateronă a scăzut cu 55%.

În timpul tratamentului, se recomandă evitarea inductorilor puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital, sunătoare [*Hypericum perforatum*]), cu excepția cazului în care nu există o altă alternativă terapeutică.

În cadrul unui studiu clinic separat privind interacțiunile farmacocinetice, efectuat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii abirateronei.

Potențialul de influențare a expunerii altor medicamente

Abiraterona este un inhibitor al enzimelor hepatice CYP2D6 și CYP2C8 cu rol în metabolizarea medicamentelor.

Într-un studiu pentru stabilirea efectelor abirateronei acetat (în asociere cu prednison) cu o doză unică de dextrometorfan, un substrat pentru CYP2D6, expunerea sistemică (ASC) la dextrometorfan a crescut de aproximativ 2,9 ori. ASC_{24h} pentru dextrometorfan, metabolitul activ al dextrometorfanului, a crescut cu aproximativ 33%.

Se recomandă prudență la administrarea în asociere cu medicamente care sunt activate sau metabolizate de către CYP2D6, în special cu medicamente cu indice terapeutic îngust. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate de CYP2D6. Exemple de medicamente metabolizate de izoenzima CYP2D6 includ metoprolol, propranolol, desipramină, venlafaxină, haloperidol, risperidonă, propafenonă, flecainidă, codeină, oxycodonă și tramadol (ultimele trei medicamente necesită CYP2D6 pentru a forma metaboliții analgezici activi).

Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase asupra CYP2C8, ASC-ul pioglitazonei a crescut cu 46%, iar ASC-ul pentru M-III și M-IV, metaboliții activi ai pioglitazonei, a scăzut fiecare cu 10% atunci când pioglitazona a fost administrată împreună cu o doză unică de abirateronă acetat 1000 mg. Cu toate că aceste rezultate indică faptul că nu sunt de așteptat creșteri clinic semnificative ale expunerii atunci când ZYTIGA se administrează concomitent

cu medicamente care sunt eliminate predominant de izoenzima CYP2C8, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate asociate unui substrat al izoenzimei CYP2C8 cu un indice terapeutic îngust dacă se utilizează concomitent.

In vitro, s-a demonstrat că metaboliții principali abirateronă sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat inhibă transportorul recaptării hepatice OATP1B1 și astfel poate rezulta o creștere a concentrației medicamentelor eliminate de către OATP1B1. Nu sunt disponibile date clinice care să confirme interacțiunea pe baza transportorului.

Utilizare împreună cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT

Deoarece tratamentul de deprivare de androgeni poate prelungi intervalul QT, se recomandă prudență în cazul administrării ZYTIGA cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau cu medicamente ce pot induce torsada vârfurilor, cum sunt medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină, disopiramidă) sau din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilida) sau metadona, moxifloxacină, antipsihoticele, etc.

Utilizarea împreună cu spironolactona

Spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile antigenului specific al prostatei (PSA). Nu este recomandată utilizarea împreună cu ZYTIGA (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Nu există date la om privind utilizarea ZYTIGA în timpul sarcinii și acest medicament nu este destinat utilizării la femeile aflate la vârsta fertilă.

Contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă abiraterona sau metaboliții săi sunt prezenți în materialul seminal. Se recomandă folosirea prezervativului dacă pacientul are contact sexual cu o gravidă. Dacă pacientul are contact sexual cu o femeie aflată la vârsta fertilă, este necesară folosirea prezervativului împreună cu o altă metodă contraceptivă eficientă. Studiile la animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3).

Sarcina

ZYTIGA nu este destinat utilizării la femei și este contraindicată la gravide sau femeile care pot fi gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

ZYTIGA nu este destinat utilizării la femei.

Fertilitatea

Abiraterona a afectat fertilitatea la masculii și femeile de șobolani, dar aceste efecte au fost complet reversibile (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ZYTIGA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unei analize a reacțiilor adverse manifestate în studii agregate de fază 3 cu ZYTIGA, reacțiile adverse observate la $\geq 10\%$ dintre pacienți au fost edeme periferice, hipopotasemie, hipertensiune arterială, infecții ale tractului urinar și creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei.

Alte reacții adverse importante includ afecțiuni cardiace, hepatotoxicitate, fracturi și alveolită alergică.

Ca o consecință farmacodinamică a mecanismului său de acțiune, ZYTIGA poate provoca hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide. În studiile de fază 3, reacțiile adverse de tip mineralocorticoid anticipate au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu abirateronă acetat comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo: hipopotasemie 18% comparativ cu 8%, hipertensiune arterială 22% comparativ cu 16% și, respectiv retenție de lichide (edeme periferice) 23% comparativ cu 17%. În cazul pacienților tratați cu abirateronă acetat s-au observat hipopotasemie gradele 3 și 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) la 6% și, respectiv, 2%, dintre pacienți, hipertensiune arterială gradele 3 și 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) la 8% și, respectiv, 5% dintre pacienți și retenție de lichide (edeme periferice) gradele 3 și 4 la 1% și, respectiv, 1%, dintre pacienți. În general, reacțiile de tip mineralocorticoid au fost tratate medical cu succes. Utilizarea concomitentă a unui corticosteroid reduce incidența și severitatea acestor reacții adverse (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În studiile efectuate la pacienți cu neoplasm de prostată metastazat, în stadiu avansat, care utilizau un analog LHRH sau care au fost tratați anterior prin orhiectomie, ZYTIGA a fost administrat în doză de 1000 mg pe zi în asociere cu doze mici de prednison sau prednisolon (5 sau 10 mg pe zi, în funcție de indicație).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice și în experiența de după punerea pe piață sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse identificate în studiile clinice și după punerea pe piață

Aparate, sisteme, organe	Reacții adverse și frecvența
Infecții și infestări	foarte frecvente: infecții ale tractului urinar frecvente: sepsis
Tulburări endocrine	mai puțin frecvente: insuficiență suprarenală
Tulburări metabolice și de nutriție	foarte frecvente: hipopotasemie frecvente: hipertrigliceridemie
Tulburări cardiace	frecvente: insuficiență cardiacă*, angină pectorală, fibrilație atrială, tahicardie mai puțin frecvente: alte tipuri de aritmie cu frecvență necunoscută: infarct miocardic, prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	foarte frecvente: hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	rare: alveolită alergică ^a
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente: diaree frecvente: dispepsie
Tulburări hepatobiliare	foarte frecvente: creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau creștere a valorilor serice ale aspartataminotransferazei ^b rare: hepatită fulminantă, insuficiență hepatică acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente: erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mai puțin frecvente: miopatie, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	frecvente: hematurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	foarte frecvente: edeme periferice

Leziuni, intoxicații și complicații legate de manevre procedurale	frecvente: fracturi**
--	-----------------------

- * Insuficiența cardiacă include și insuficiența cardiacă congestivă, disfuncția ventriculară stânga și scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng
- ** Fracturile includ osteoporoza și toate tipurile de fracturi cu excepția fracturilor pe os patologic
- ^a Raportări spontane din experiența de după punerea pe piață
- ^b Creșterea valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau aspartaminotransferazei include creșterea ALT, creșterea AST și disfuncție hepatică.

Următoarele reacții adverse de gradul 3 conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la pacienții tratați cu abirateronă acetat: hipopotasemie (5%), infecții ale tractului urinar (2%), valori serice crescute ale alaninaminotransferazei și/sau aspartaminotransferazei (4%), hipertensiune arterială (6%), fracturi (2%); edeme periferice, insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, fiecare câte 1%. Hipertrigliceridemia de gradul 3 și angina pectorală și conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la < 1% dintre pacienți. Infecțiile tractului urinar, valori serice crescute ale alaninaminotransferazei și/sau aspartaminotransferazei, hipopotasemia, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și fracturile de gradul 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la < 1% dintre pacienți.

O incidență mai mare a hipertensiunii arteriale și a hipopotasemiei a fost observată în cazul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011). Hipertensiunea arterială a fost raportată la 36,7% dintre pacienți în cazul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011) comparativ cu 11,8% și 20,2% în studiul 301 și, respectiv, 302. Hipopotasemia a fost observată la 20,4% dintre pacienții din cadrul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011) comparativ cu 19,2% și 14,9% în studiul 301 și, respectiv, 302.

Incidența și severitatea evenimentelor adverse au fost mai crescute în subgrupul de pacienți cu Gradul 2 al statusului de performanță ECOG la momentul inițial și, de asemenea, în cazul pacienților vârstnici (≥ 75 de ani).

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții cardiovasculare

Cele 3 studii de fază 3 au exclus pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, afecțiuni cardiace clinic semnificative, precum infarct miocardic, sau evenimente trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angină pectorală severă sau instabilă, sau insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform NYHA (studiul 301) sau insuficiență cardiacă clasa II până la IV (studiile 3011 și 302) sau cu fracția de ejeție < 50%. Toți pacienții incluși în studiu (atât pacienții tratați cu substanța activă cât și cei la care s-a administrat placebo) au fost tratați concomitent cu terapie de deprivare androgenică, în principal prin utilizarea de analogi ai LHRH, care a fost asociată cu diabet zaharat, infarct miocardic, accident vascular cerebral și moarte subită de cauză cardiacă. În studiile de fază 3, incidența reacțiilor adverse cardiovasculare, la pacienții la care s-a administrat abirateronă acetat în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo au fost după cum urmează: fibrilație atrială 2,6% în comparație cu 2,0%, tahicardie 1,9% în comparație cu 1,0%, angină pectorală 1,7% în comparație cu 0,8%, insuficiență cardiacă 0,7% în comparație cu 0,2%, și aritmii 0,7% în comparație cu 0,5%.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu abirateronă acetat a fost raportată hepatotoxicitate manifestată prin concentrații crescute ale ALT, AST și bilirubinei totale. La nivelul studiilor clinice de fază 3, la aproximativ 6% dintre pacienții la care s-a administrat abirateronă acetat a fost raportată hepatotoxicitate de gradul 3 și 4 (de exemplu, creșterea ALT sau AST de > 5 x LSVN sau creșteri ale bilirubinemiei de > 1,5 x LSVN), în mod caracteristic în primele 3 luni după inițierea tratamentului. În cadrul studiului 3011, la 8,4% dintre pacienții tratați cu ZYTIGA s-a observat o hepatotoxicitate de grad 3 sau 4. Zece pacienți cărora li s-a administrat ZYTIGA au întrerupt tratamentul ca urmare a hepatotoxicității; doi au prezentat hepatotoxicitate de grad 2, șase au prezentat hepatotoxicitate de grad 3, iar alți doi hepatotoxicitate de grad 4. În cadrul studiului 3011 nu a decedat niciun pacient din cauza hepatotoxicității. În cadrul studiilor de fază 3, pacienții care aveau valori inițiale crescute ale ALT sau AST au fost mai predispuși să prezinte creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice comparativ cu pacienții care aveau inițial valori normale. Atunci când au fost observate creșteri ale concentrațiilor ALT sau AST > 5 x LSVN,

sau creșteri ale bilirubinemiei $> 3 \times$ LSVN, tratamentul cu abirateronă acetat a fost întrerupt sau oprit. În două cazuri s-au produs creșteri semnificative ale valorilor testelor funcționale hepatice (vezi pct. 4.4). Acești doi pacienți cu funcție hepatică inițial normală au prezentat creșteri ale ALT sau AST de 15 până la $40 \times$ LSVN și creșteri ale bilirubinemiei de 2 până la $6 \times$ LSVN. După întreruperea tratamentului, la ambii pacienți s-a înregistrat normalizarea valorilor testelor funcționale hepatice și la un pacient s-a reluat tratamentul fără reapariția acestor creșteri. În studiul 302, creșteri de gradul 3 sau 4 ale concentrațiilor ALT sau AST au fost observate la 35 (6,5%) dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat. Creșterile concentrațiilor aminotransferazelor s-au remis la toți pacienții cu excepția a 3 cazuri (2 cu metastaze hepatice multiple de novo și 1 cu creșterea concentrației AST la aproximativ 3 săptămâni după administrarea ultimei doze de abirateronă acetat). În cadrul studiilor clinice de fază 3, întreruperile tratamentului din cauza creșterii concentrațiilor ALT și AST sau a tulburărilor funcției hepatice au fost raportate la 1,1% din pacienții tratați cu abirateronă acetat și 0,6% din pacienții tratați cu placebo; nu s-au raportat decese cauzate de evenimentele de hepatotoxicitate.

În studiile clinice, riscul de hepatotoxicitate a fost atenuat prin excluderea pacienților cu hepatită sau cu anomalii semnificative ale valorilor testelor funcției hepatice la momentul inițial. Din studiul 3011 au fost excluși pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST $> 2,5 \times$ LSVN și ale bilirubinei $> 1,5 \times$ LSVN sau cei cu hepatită virală activă sau simptomatică sau cu afecțiuni hepatice cronice, care prezintă ascită sau tulburări hemoragice secundare disfuncției hepatice. Pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST $\geq 2,5 \times$ LSVN în absența metastazelor hepatice și $> 5 \times$ LSVN în prezența metastazelor hepatice au fost excluși din studiul 301. Pacienții cu metastaze hepatice care nu au fost eligibili și pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST $\geq 2,5 \times$ LSVN au fost excluși din studiul 302. Apariția valorilor modificate ale testelor funcționale hepatice la pacienții care au participat în studiile clinice a fost gestionată prompt prin solicitarea întreruperii tratamentului și permiterea reluării acestuia numai după revenirea la valorile inițiale ale testelor funcționale hepatice (vezi pct. 4.2). Tratamentul nu a fost reluat la pacienții cu creșteri ale ALT sau AST $> 20 \times$ LSVN. Siguranța reluării tratamentului la acești pacienți nu este cunoscută. Mecanismul de apariție al hepatotoxicității nu este înțeles.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența cu privire la cazurile de supradozaj cu ZYTIGA la om este limitată.

Nu există un antidot specific. În caz de supradozaj administrarea trebuie întreruptă și se vor institui măsuri suportive generale, inclusiv monitorizare pentru apariția aritmiilor, hipototazemiei și a semnelor și simptomelor retenției de lichide. De asemenea, trebuie evaluată funcția hepatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, alți antagoniști hormonal și substanțe înrudite, codul ATC: L02BX03.

Mecanism de acțiune

Abiraterona acetat (ZYTIGA) este convertită *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei androgenilor. Concret, abiraterona inhibă selectiv enzima 17α -hidroxilază/C17,20-liaza (CYP17). Această enzimă este exprimată și este necesară pentru biosinteza hormonilor androgeni în testicule, suprarenale și țesuturile tumorale de la nivelul prostatei. CYP17 catalizează conversia pregnenolonei și progesteronului la precursorii testosteronului, DHEA și androstenediona, respectiv prin

17 α -hidroxilarea și clivajul legăturii C17,20. De asemenea, inhibarea CYP17 determină creșterea producției de mineralocorticoizi de către glandele suprarenale (vezi pct. 4.4).

Carcinoamele de prostată sensibile la androgeni răspund la tratamentul care scade concentrațiile de androgeni. Terapiile de deprivare androgenică, precum tratamentul cu analogi ai LHRH sau orhiectomia, scad producția testiculară de androgen, dar nu influențează producția de androgeni de către glandele suprarenale sau la nivelul tumorii. Tratamentul cu ZYTIGA scade concentrațiile serice de testosteron la valori nedetectabile (folosind teste comerciale), atunci când se administrează în asociere cu analogi ai LHRH (sau orhiectomie).

Efecte farmacodinamice

ZYTIGA scade concentrația serică a testosteronului și a altor androgeni sub valorile obținute prin utilizarea de analogi ai LHRH în monoterapie sau prin orhiectomie. Acest efect rezultă din inhibarea selectivă a enzimei CYP17 necesară pentru biosinteza de androgeni. PSA are rol de biomarker la pacienții cu neoplasm de prostată. În cadrul unui studiu clinic de fază 3 la pacienți la care chimioterapia anterioară cu taxani a eșuat, 38% dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat au înregistrat o scădere de minimum 50% din valoarea inițială a valorilor PSA comparativ cu 10% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea a fost stabilită în trei studii clinice de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, multicentrice (studiile 3011, 302 și 301) care au inclus pacienți cu mHSPC și mCRPC. Studiul 3011 a înrolat pacienți diagnosticați recent (în primele 3 luni de la randomizare) cu mHSPC, care prezentau factori de prognostic cu risc crescut. Prognosticul cu risc crescut a fost definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc: (1) scor Gleason \geq 8; (2) prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă; (3) prezența unei metastaze viscerale cuantificabile (excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici). În brațul de studiu cu tratament activ, ZYTIGA a fost administrat în doze zilnice de 1000 mg, în asociere cu doze zilnice scăzute de 5 mg de prednison, pe lângă ADT (agonist al LHRH sau orhiectomie), ca standard terapeutic. Pacienților din grupul martor li s-a administrat ADT și placebo, atât pentru ZYTIGA, cât și pentru prednison. Studiul 302 a inclus pacienți care nu au fost tratați anterior cu docetaxel, în timp ce studiul 301 a inclus pacienți care au fost tratați anterior cu docetaxel. Pacienții au utilizat un analog al LHRH sau au fost tratați anterior prin orhiectomie. În brațul de tratament activ, ZYTIGA a fost administrat la o doză de 1000 mg pe zi în asociere cu doze mici de prednison sau prednisolon, de 5 mg de două ori pe zi. Pacienților din grupul de control li s-a administrat placebo și doze mici de prednison sau prednisolon, de 5 mg de două ori pe zi.

Modificările concentrației serice de PSA luate independent nu oferă o predicție de beneficiu clinic. Prin urmare, în toate studiile s-a recomandat ca pacienții să fie tratați în continuare cu medicamentele din studiu până la întrunirea criteriilor de întrerupere a tratamentului, după cum este menționat mai jos pentru fiecare studiu.

În toate studiile, utilizarea spironolactonei nu a fost permisă, din moment ce spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile PSA.

Studiul 3011 (pacienți diagnosticați recent cu mHSPC cu risc ridicat)

Valoarea mediană a vârstei pacienților înrolați în studiul 3011 (n=1199) a fost de 67 ani. Numărul de pacienți tratați cu ZYTIGA în funcție de rasă a fost de 832 caucazieni (69,4%), 246 asiatici (20,5%), 25 negri sau afro-americani (2,1%), 80 (6,7%) de altă rasă, 13 (1,1%) de rasă necunoscută/neraportată și 3 (0,3%) amerindieni sau nativi din Alaska. Statusul de performanță ECOG a fost 0 sau 1 pentru 97% dintre pacienți. Au fost excluși pacienții cu metastaze cerebrale diagnosticate, hipertensiune arterială necontrolată, cardiopatie semnificativă sau insuficiență cardiacă clasele II-IV NYHA. Pacienții care au beneficiat anterior de tratament farmacologic, radioterapie sau tratament chirurgical pentru neoplasmul de prostată au fost excluși din studiu, cu excepția administrării de ADT timp de până la 3 luni sau 1 cură de radioterapie paliativă sau tratament chirurgical pentru a trata simptomele care apar ca urmare a bolii metastatice. Criteriile finale principale coroborate de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică

(SFPr). Valoarea mediană a scorului pentru durere la momentul inițial, cuantificat cu ajutorul formei abreviate a Inventarului Prescurtat pentru Durere (*Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) a fost 2,0, atât în grupul cu tratament activ, cât și în grupul cu placebo. În plus față de parametrii de cuantificare a criteriilor finale principale de evaluare coroborate, beneficiul a fost estimat și din punct de vedere al intervalului de timp până la producerea evenimentului asociat sistemului osos (SRE, *skeletal-related event*), al intervalului de timp până la inițierea terapiei subsecvente pentru neoplasmul de prostată, al intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei, al intervalului de timp până la progresia durerii și al intervalului de timp până la progresia PSA. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, retragerea consimțământului, atingerea unui nivel de toxicitate inacceptabil sau deces.

Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr) a fost definită ca intervalul de timp de la randomizare și până la producerea progresiei radiologice sau a decesului din orice cauză. Progresia radiologică a inclus progresia potrivit scintigrafiei osoase (în conformitate cu criteriile PCWG2 - *Prostate Cancer Working Group-2* modificate) sau progresia leziunilor de țesuturi moi potrivit TC sau IRM (în conformitate cu criteriile RECIST 1.1).

A fost observată o diferență semnificativă între grupurile de tratament din perspectiva SFPr (vezi Tabelul 2 și Figura 1).

Tabelul 2: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică - analiză stratificată; Populația în Intenție de Tratament (Studiul PCR3011)

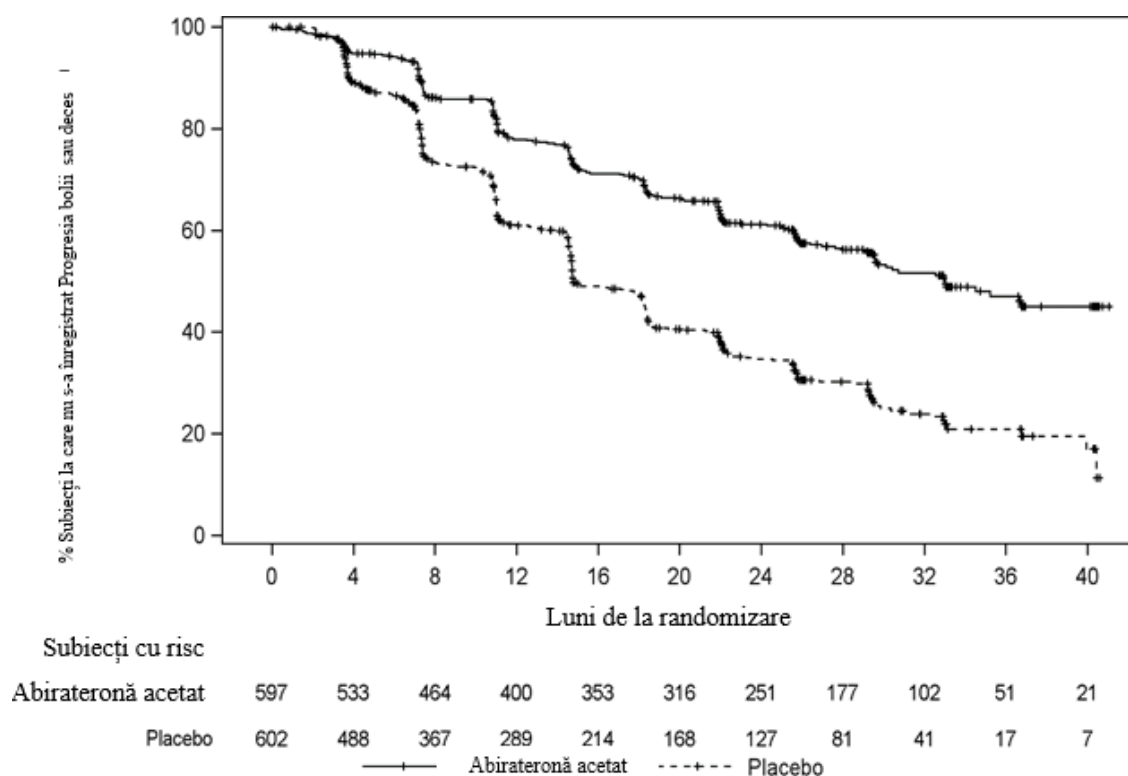
	AA-P	Placebo
Subiecți randomizați	597	602
Eveniment	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurat	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Intervalul de timp până la eveniment (luni)		
Mediana (Î 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Interval	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Notă: + = observație cenzurată, NE = nu s-a estimat. Progresia radiologică și decesul sunt luate în considerare în definirea evenimentului SFPr. AA-P = subiecți cărora li s-a administrat abirateronă acetat și prednison.

^a Valoarea p este obținută în cadrul unui test log-rank stratificat în funcție de scorul PS ECOG (0/1 sau 2) și cel al leziunilor viscerale (absent sau prezent).

^b Indicele de risc (HR) provine dintr-un model stratificat al riscului proporțional. Indice de risc <1 favorizează AA-P.

Figura 1: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică; Populația în Intenție de Tratament (Studiul PCR3011)



O îmbunătățirea semnificativă statistic a supraviețuirii globale, în favoarea AA-P plus ADT, a fost observată în condițiile unei reduceri cu 38% a riscului de deces comparativ cu placebo plus ADT (HR = 0,621%; ÎI 95%: 0,509, 0,756; $p < 0,0001$), depășind limita prespecificată pentru supraviețuirea globală la analiza interimară 1 de 0,010 (vezi Tabelul 3 și Figura 2).

Tabelul 3: Supraviețuirea globală, analiza stratificată; Populația în Intenție de Tratament (Studiul PCR3011)

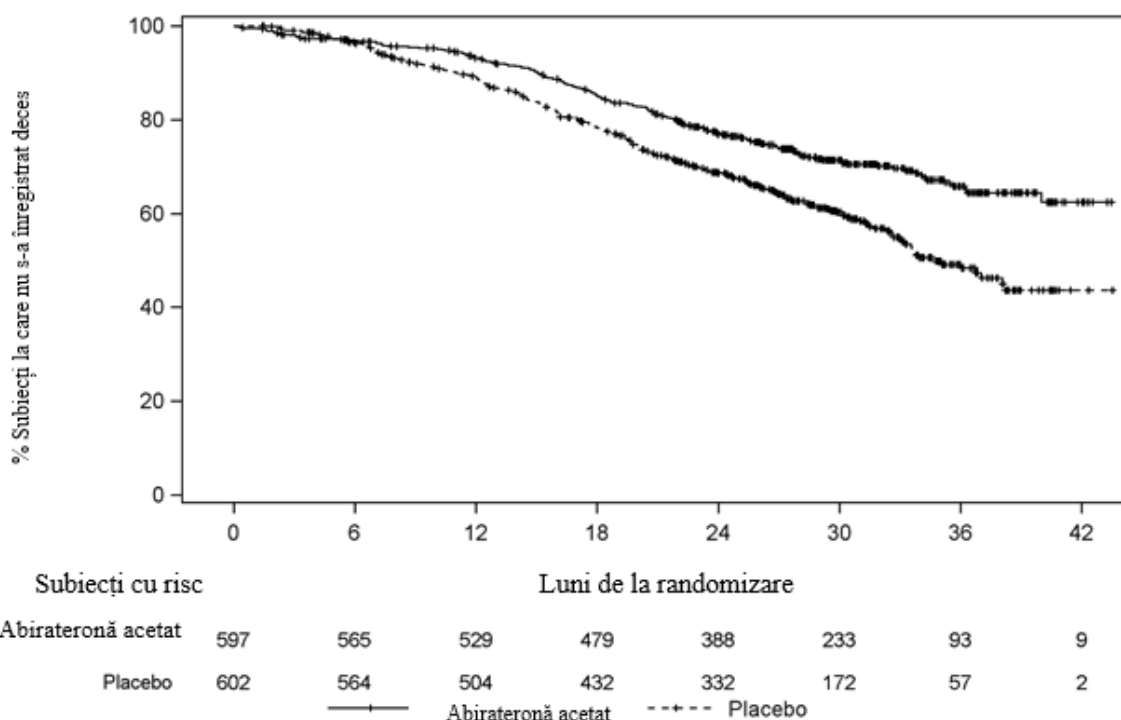
	AA-P	Placebo
Subiecți randomizați	597	602
Eveniment	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Cenzurat	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Supraviețuirea globală (luni)		
Mediana (ÎI 95%)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Interval	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
Valoarea p^a	< 0,0001	
Indice de risc (ÎI 95%) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Notă: + = observație cenzurată, NE = nu s-a estimat. AA-P = subiecți cărora li s-au administrat abirateronă acetat și prednison

^a Valoarea p este obținută în cadrul unui test log-rank stratificat în funcție de scorul PS ECOG (0/1 sau 2) și cel al leziunilor viscerale (absent sau prezent).

^b Indicele de risc provine dintr-un model stratificat al riscului proporțional. Indice de risc <1 este în favoarea AA-P.

Figura 2: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea globală; Populația în Intenție de tratament (Studiul PCR3011)



Analizele subgrupurilor favorizează în mod constant tratamentul cu ZYTIGA. Efectul tratamentului AA-P asupra SFPr și a supraviețuirii globale, la nivelul subgrupurilor prespecificate, a fost favorabil pentru și în concordanță cu populația totală inclusă în studiu, cu excepția subgrupului cu scor ECOG egal cu 2, în care nu s-a observat nicio tendință către beneficiu terapeutic; totuși, dimensiunea redusă a eșantionului (n=40) restricționează obținerea unei concluzii relevante.

Pe lângă îmbunătățirile observate în supraviețuirea globală și SFPr, s-a demonstrat existența unui beneficiu terapeutic aferent tratamentului cu ZYTIGA, comparativ cu administrarea de placebo, din perspectiva tuturor parametrilor de cuantificare a criteriului secundar de evaluare definit prospectiv, după cum urmează:

Intervalul de timp până la producerea evenimentului legat de sistemul osos (SRE): Riscul producerii evenimentelor legate de sistemul osos a scăzut cu 30% (HR = 0,703; ÎI 95%: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Valoarea mediană a intervalului de timp până la producerea SRE nu a fost atinsă în brațele de tratament cu ZYTIGA sau administrare de placebo.

Intervalul de timp până la progresia PSA conform criteriilor PCWG2: Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia PSA a fost de 33,2 luni pentru pacienții tratați cu ZYTIGA și de 7,4 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,299; ÎI 95%: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

Intervalul de timp până la inițierea terapiei subsecvente: Valoarea mediană a intervalului de timp până la inițierea terapiei subsecvente, la momentul analizei interimare, nu a fost atinsă la pacienții tratați cu ZYTIGA și a fost de 7,4 luni în cazul pacienților la care s-a administrat placebo (HR = 0,415; ÎI 95%: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

Intervalul de timp până la inițierea chimioterapiei: Valoarea mediană a intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei nu a fost atinsă la pacienții tratați cu ZYTIGA și a fost de 38,9 luni în cazul pacienților la care s-a administrat placebo (HR = 0,443; ÎI 95%: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Intervalul de timp până la progresia durerii: Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia durerii nu a fost atinsă la pacienții tratați cu ZYTIGA și a fost de 16,6 luni în cazul pacienților la care s-a administrat placebo (HR = 0,695; Î 95%: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Majoritatea criteriilor finale exploratorii de evaluare a favorizat tratamentul cu abirateronă acetat și prednison (AA-P), în raport cu administrarea placebo.

Studiul 302 (pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie)

Acest studiu a inclus pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie și care au fost asimptomatici sau ușor simptomatici și la care chimioterapia nu a fost indicată din punct de vedere clinic. Un scor de 0-1 în Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) de agravare a durerii în ultimele 24 de ore a fost considerat asimptomatic, iar un scor de 2-3 a fost considerat ușor simptomatic.

În studiul 302 (n=1088), vârsta mediană a pacienților incluși a fost de 71 de ani pentru pacienții tratați cu ZYTIGA plus prednison sau prednisolon și de 70 de ani pentru pacienții la care s-a administrat placebo plus prednison sau prednisolon. Numărul de pacienți tratați cu ZYTIGA în funcție de grupul rasial a fost de 520 (95,4%) caucazieni, 15 (2,8%) negrii, 4 (0,7%) asiatici și 6 (1,1%) altă rasă. Statusul de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) a fost 0 pentru 76% dintre pacienți și 1 pentru 24% dintre pacienții din ambele brațe de tratament. Cincizeci la sută dintre pacienți prezentau numai metastaze osoase, un procent suplimentar de 31% dintre pacienți prezentau metastaze osoase și ale țesuturilor moi sau ale ganglionilor limfatici, iar 19% dintre pacienți aveau doar metastaze ale țesuturilor moi sau ale ganglionilor limfatici. Pacienții cu metastaze viscerale au fost excluși. Obiectivele finale co-principale cu privire la eficacitate au fost supraviețuirea globală și supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr). În plus față de evaluarea obiectivelor finale co-principale, beneficiul a fost de asemenea evaluat din punct de vedere al intervalului de timp până la utilizarea opioidelor pentru durerea din cancer, al intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice, al intervalului de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct și al intervalului de timp până la progresia PSA pe baza criteriilor Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Tratamentele din studiu au fost întrerupte la momentul progresiei clinice confirmate. De asemenea, tratamentele puteau fi întrerupte la momentul progresiei radiologice confirmate, la discreția investigatorului.

Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr) a fost evaluată utilizând studii de imagistică secvențială după cum sunt definite de criteriile PCWG2 (pentru leziuni osoase) și criteriile modificate RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pentru leziuni ale țesuturilor moi). Analiza SFPr a utilizat evaluarea radiologică a progresiei revizuită central.

La analiza planificată a SFPr au existat 401 evenimente, 150 (28%) dintre pacienții tratați cu ZYTIGA și 251 (46%) dintre pacienții la care s-a administrat cu placebo prezentau dovezi radiologice ale progresiei sau decedaseră. S-a observat o diferență semnificativă între grupurile de tratament în ceea ce privește SFPr (vezi Tabelul 4 și Figura 3).

Tabelul 4: Studiul 302: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA fie placebo în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

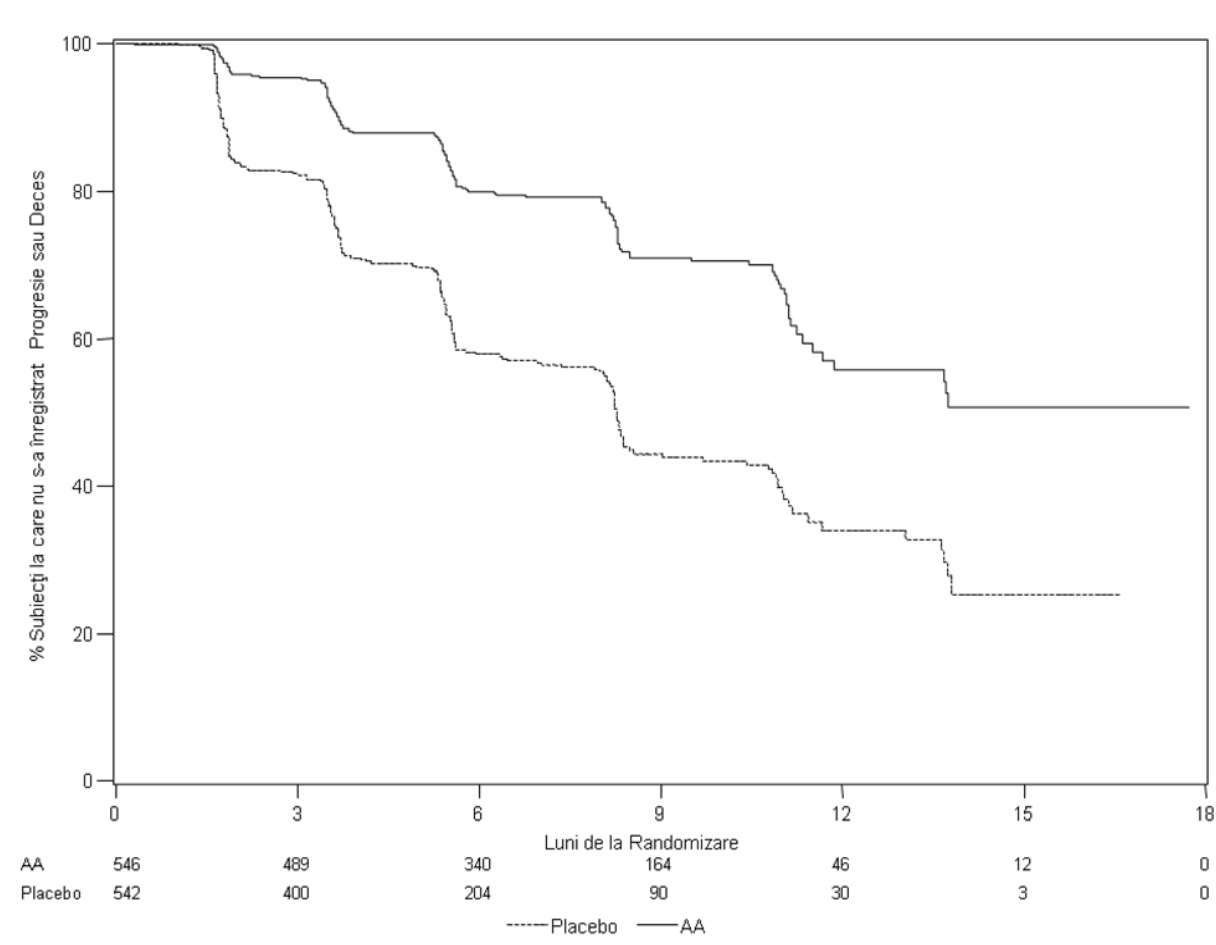
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr)		
Progresie sau deces	150 (28%)	251 (46%)
Mediana SFPr exprimată în luni (Î 95%)	Nu s-a atins (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valoarea p*	< 0,0001	
Indice de risc** (Î 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= Nu s-a estimat

* Valoarea p este obținută dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indice de risc < 1 este în favoarea ZYTIGA

Figura 3: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară



AA=ZYTIGA

Cu toate acestea, datele subiecților s-au colectat în continuare până la data celei de-a doua analize interimare privind supraviețuirea globală (SG). Analiza radiologică a SFPr efectuată de investigator ca analiză de urmărire a sensibilității este prezentată în Tabelul 5 și Figura 4.

Șase sute șapte (607) subiecți prezentau progresie radiologică sau decedaseră: 271 (50%) din grupul de tratament cu abirateronă acetat și 336 (62%) din grupul placebo. Tratamentul cu abirateronă acetat a redus riscul de progresie radiologică sau deces cu 47% în comparație cu placebo (HR=0,530; ÎI 95%: [0,451; 0,623], p<0,0001). Mediana SFPr a fost de 16,5 luni în grupul de tratament cu abirateronă acetat și de 8,3 luni la grupul placebo.

Tabelul 5: Studiul 302: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară (la a doua analiză interimară a SG- Analiza Investigatorului)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr)		
Progresie sau deces	271 (50%)	336 (62%)
Mediana SFPr exprimată în luni (ÎI 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)

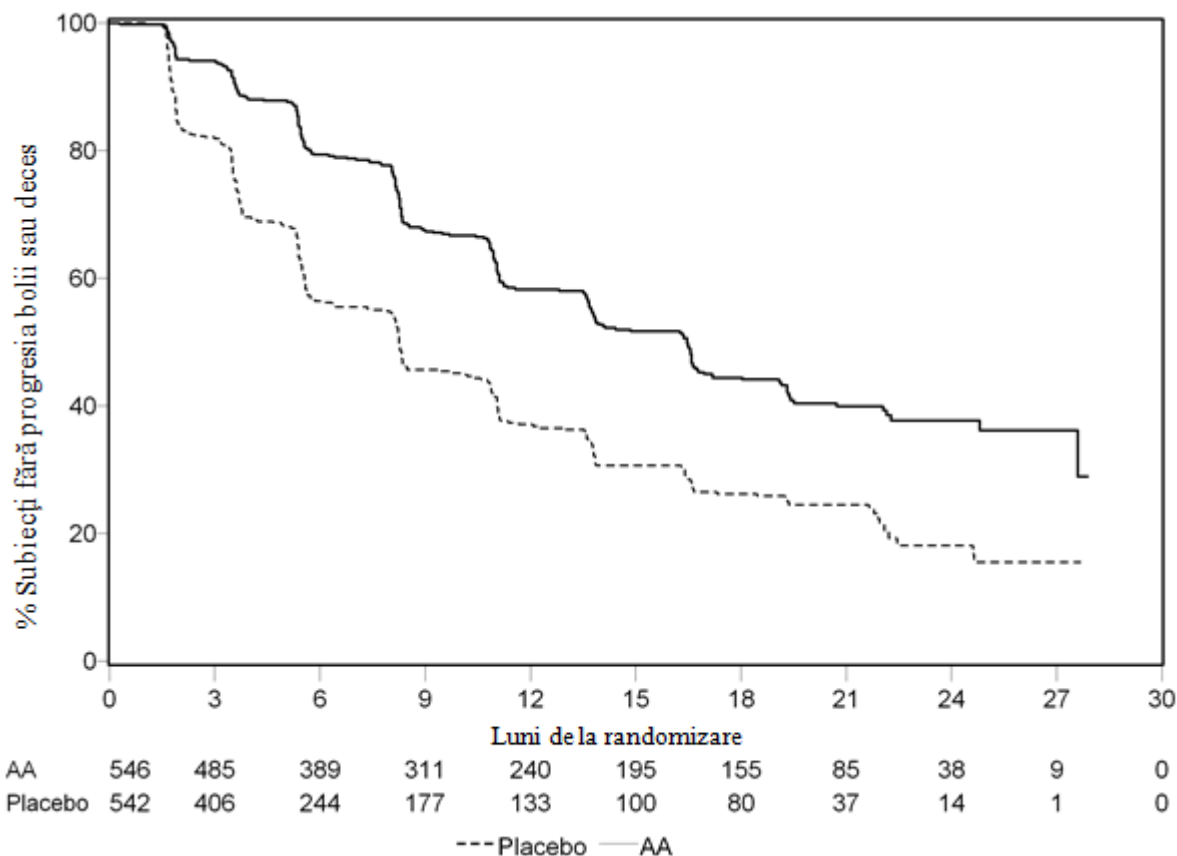
Valoarea p*
Indice de risc** (Î 95%)

< 0,0001
0,530 (0,451; 0,623)

* Valoarea p este obținută dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indice de risc < 1 este în favoarea ZYTIGA

Figura 4: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară (la a doua analiză interimară a SG - Analiza Investigatorului)



AA=ZYTIGA

O analiză interimară (AI) planificată privind SG s-a efectuat după ce au fost observate 333 de decese. S-a renunțat la caracterul orb al studiului pe baza magnitudinii beneficiului clinic observat, iar pacienților din grupul placebo li s-a administrat tratament cu ZYTIGA. Supraviețuirea globală a fost mai mare pentru ZYTIGA decât pentru placebo, cu o reducere de 25% a riscului de deces (Rata de risc = 0,752; Î 95%: [0,606; 0,934], p=0.0097), dar SG nu a fost matură și rezultatele interimare nu au întrunit valoarea pre-specificată de oprire pentru semnificație statistică (vezi Tabelul 4). A continuat să fie urmărită supraviețuirea și după această AI.

Analiza finală planificată pentru SG s-a efectuat după ce au fost observate 741 decese (urmărirea mediană a fost de 49 luni). Au decedat 65% (354 din 546) dintre pacienții tratați cu ZYTIGA comparativ cu 71% (387 din 542) dintre pacienții tratați cu placebo. A fost demonstrat un beneficiu semnificativ statistic al SG în favoarea grupului tratat cu ZYTIGA printr-o reducere cu 19,4% a riscului de deces (Rata de risc=0,806; Î 95%: [0,697; 0,931], p=0,0033) și o îmbunătățire a SG mediane de 4,4 luni (34,7 luni pentru ZYTIGA și 30,3 luni pentru placebo) (vezi Tabelul 6 și Figura 5). Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă la 44% dintre pacienții din brațul placebo au primit ZYTIGA ca tratament ulterior.

Tabelul 6: Studiul 302: Supraviețuirea globală la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

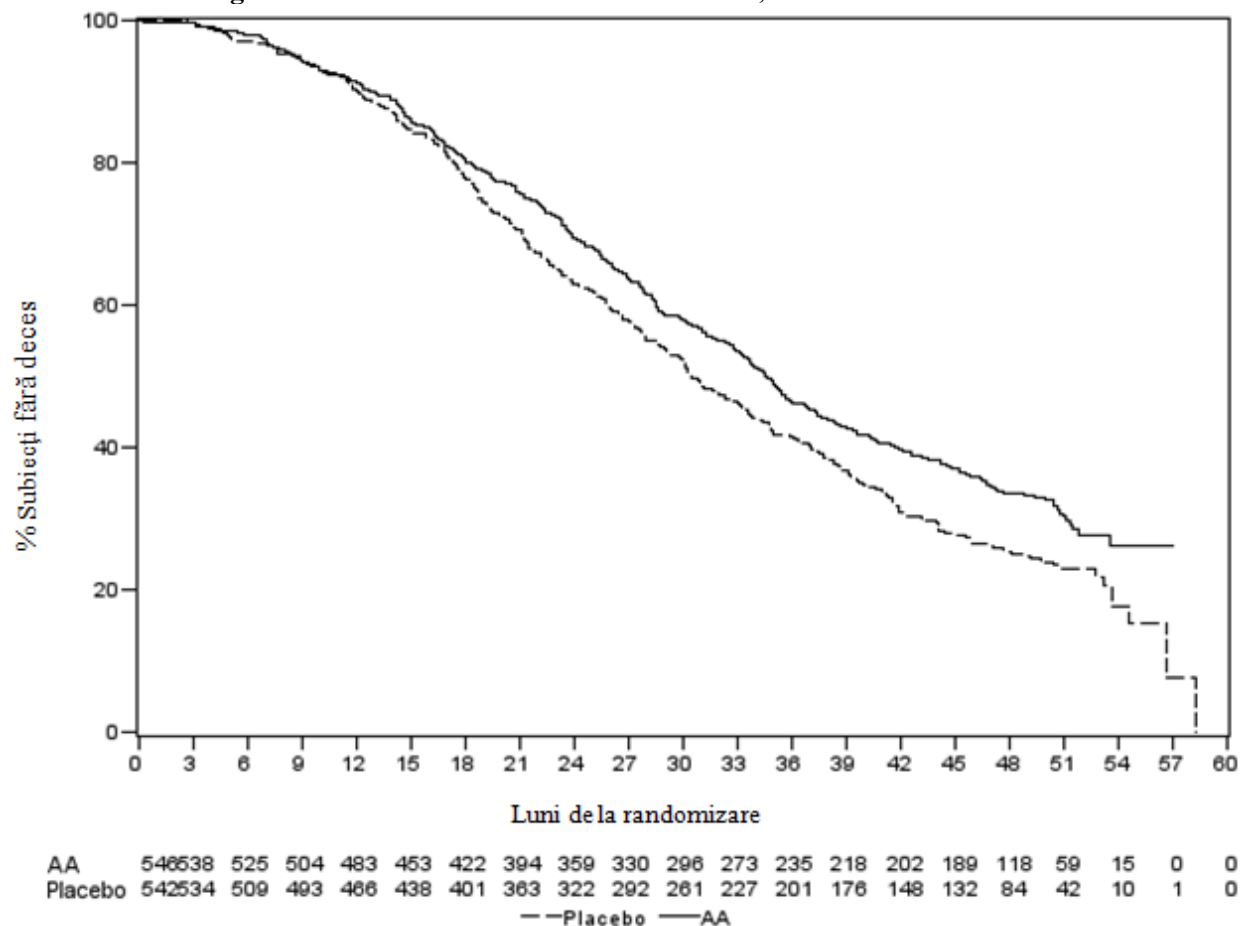
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Analiza interimară a supraviețuirii		
Decese (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana supraviețuirii (luni) (Î 95%)	Nu s-a atins (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valoarea p*		0,0097
Indice de risc** (Î 95%)		0,752 (0,606; 0,934)
Analiza finală a supraviețuirii		
Decese	354 (65%)	387 (71%)
Supraviețuirea globală mediană în luni (Î 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valoare p*		0,0033
Indice de risc**		0,806 (0,697; 0,931)

NE=Nu s-a estimat

* Valoarea p este obținută dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indice de risc < 1 în favoarea ZYTIGA

Figura 5: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară, analiza finală



AA=ZYTIGA

În plus față de îmbunătățirile observate în ceea ce privește supraviețuirea globală și SFPr, beneficiul ZYTIGA a fost demonstrat în comparație cu tratamentul cu placebo pentru toate măsurile obiectivelor finale secundare, după cum urmează:

Durata de timp până la progresia PSA pe baza criteriilor PCWG2: Mediana intervalului de timp până la progresia PSA a fost de 11,1 luni pentru pacienții la care a fost administrat ZYTIGA și de 5,6 luni pentru pacienții la care a fost administrat placebo (HR=0,488; ÎI 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Durata de timp până la progresia PSA a fost aproximativ dublă în cazul tratamentului cu ZYTIGA (HR=0,488). Proporția subiecților cu un răspuns confirmat PSA a fost mai mare în grupul ZYTIGA în comparație cu grupul placebo (62% comparativ cu 24%; $p < 0,0001$). La subiecții cu boală măsurabilă a țesuturilor moi, valori semnificativ crescute ale răspunsurilor tumorale complete și parțiale au fost observate în cazul tratamentului cu ZYTIGA.

Intervalul de timp până la utilizarea opiaceelor pentru durerea din cancer: Mediana intervalului de timp până la utilizarea opiaceelor pentru durerea asociată neoplasmului de prostată la momentul analizei finale a fost de 33,4 luni pentru pacienții la care s-a administrat ZYTIGA și a fost de 23,4 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR=0,721; ÎI 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Intervalul de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice: Mediana intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice a fost de 25,2 luni pentru pacienții la care s-a administrat ZYTIGA și de 16,8 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR=0,580; ÎI 95%: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Intervalul de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct: Mediana intervalului de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct a fost de 12,3 luni pentru pacienții la care s-a administrat ZYTIGA și de 10,9 pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR=0,821; ÎI 95%: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Următoarele obiective finale ale studiului au demonstrat un avantaj statistic semnificativ în favoarea tratamentului cu ZYTIGA:

Răspuns obiectiv: Răspunsul obiectiv a fost definit ca procentul de subiecți cu boală măsurabilă care au obținut un răspuns complet sau parțial în conformitate cu criteriile RECIST (dimensiunea nodulilor limfatici la momentul inițial trebuia să fie ≥ 2 cm pentru a fi considerați o leziune țintă). Procentul de subiecți cu boală măsurabilă la momentul inițial care au înregistrat un răspuns obiectiv a fost de 36% în grupul ZYTIGA și de 16% în grupul placebo ($p < 0,0001$).

Durere: Tratamentul cu ZYTIGA a redus semnificativ riscul de progresie a mediei intensității durerii cu 18% în comparație cu placebo ($p=0,0490$). Mediana intervalului de timp până la progresie a fost de 26,7 luni în grupul ZYTIGA și de 18,4 luni în grupul placebo.

Intervalul de timp până la scăderea scorului FACT-P (Scor total): Tratamentul cu ZYTIGA a redus riscul de scădere a scorului FACT-P (Scor total) cu 22% în comparație cu placebo ($p=0,0028$). Mediana intervalului de timp până la scăderea scorului FACT-P (Scor total) a fost de 12,7 luni în grupul ZYTIGA și de 8,3 luni în grupul placebo.

Studiul 301 (pacienți care au primit anterior chimioterapie)

Studiul 301 a inclus pacienți la care a fost administrat anterior docetaxel. Nu a fost necesară demonstrarea progresiei bolii sub docetaxel, deoarece toxicitatea apărută în urma acestei chimioterapii ar fi putut determina întreruperea tratamentului.

Pacienții au continuat tratamentele din studiu până la înregistrarea unei progresii a valorilor PSA (creștere confirmată de 25% față de valoarea inițială a pacientului/limita inferioară), împreună cu progresia radiologică și progresia simptomatică sau clinică definite prin protocol. Pacienții tratați anterior cu ketoconazol pentru neoplasm de prostată au fost excluși din acest studiu. Obiectivul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală.

Vârsta mediană a pacienților incluși în studiu a fost de 69 de ani (interval 39-95 ani). Numărul pacienților tratați cu ZYTIGA pe distribuția rasială a fost de 737 (93,2%) de pacienți caucazieni, 28 (3,5%) de pacienți de culoare, 11 (1,4%) pacienți asiatici și 14 (1,8%) pacienți aparținând altor rase. Unsprezece la sută dintre pacienții incluși în studiu au avut un scor de performanță ECOG de 2; 70% au avut dovezi radiologice de progresie a bolii, cu sau fără progresie a PSA; la 70% s-a administrat anterior un singur regim de chimioterapie citotoxică iar la 30% s-au administrat două astfel de regimuri chimioterapice. Metastazele hepatice au fost prezente la 11% dintre pacienții tratați cu ZYTIGA.

Într-o analiză planificată efectuată după ce au fost constatate 552 de decese, 42% (333 din 797) dintre pacienții tratați cu ZYTIGA decedaseră, comparativ cu 55% (219 din 398) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. La pacienții tratați cu ZYTIGA s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale mediane (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Supraviețuirea generală la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

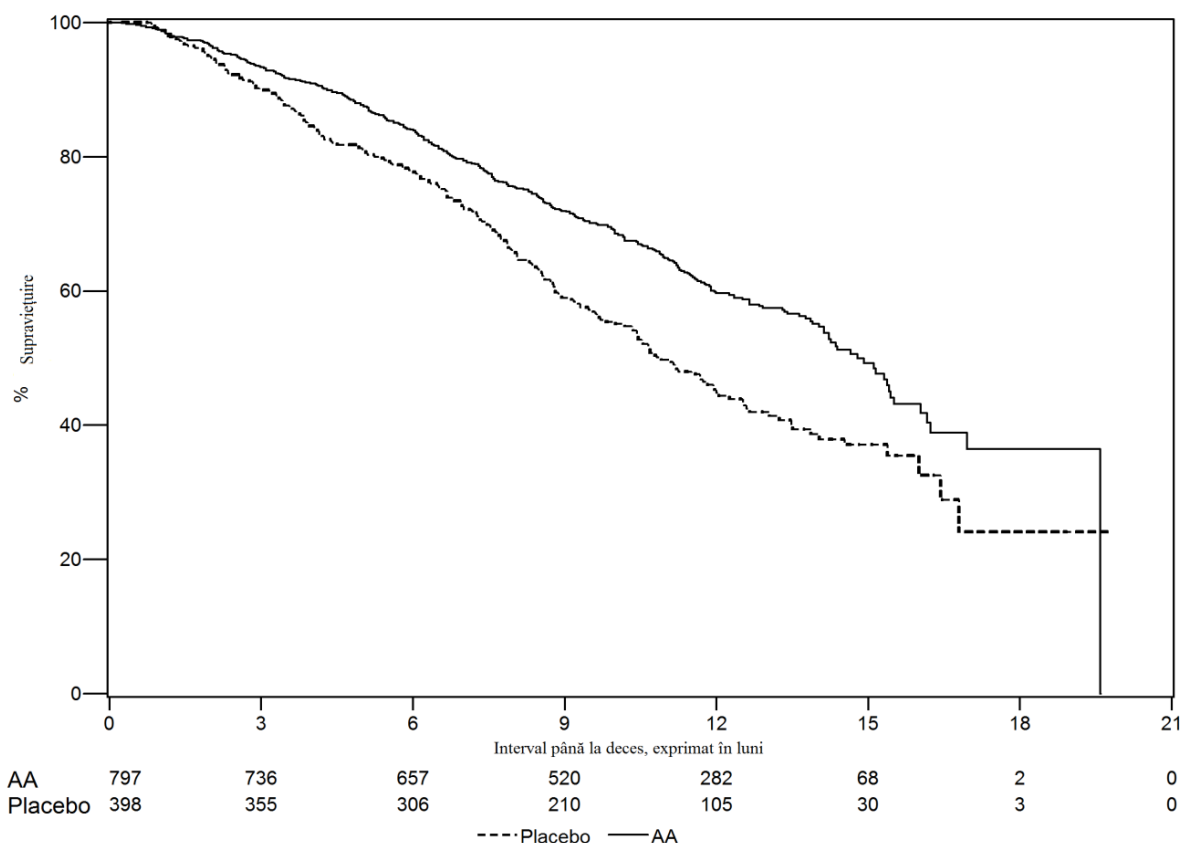
	ZYTIGA (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analiza principală privind supraviețuirea		
Decese (%)	333 (42%)	219 (55%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Analiza actualizată privind supraviețuirea		
Decese (%)	501 (63%)	274 (69%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Valoarea p provine dintr-un test logaritmic stratificat în funcție de scorul statusului de performanță conform ECOG (0-1 față de 2), scorul pentru durere (absentă față de prezentă), numărul de tratamente chimioterapice anterioare (1 față de 2), și tipul de progresie a bolii (numai PSA față de radiografică).

^b Indicele de risc provine dintr-un model de riscuri proporționale stratificate. indice de risc < 1 este în favoarea ZYTIGA

La toate punctele din timp la care s-a realizat evaluarea după primele câteva luni de la inițierea tratamentului, un procent mai mare de pacienți tratați cu ZYTIGA au rămas în viață, comparativ cu procentul de pacienți la care s-a administrat placebo (vezi Figura 6).

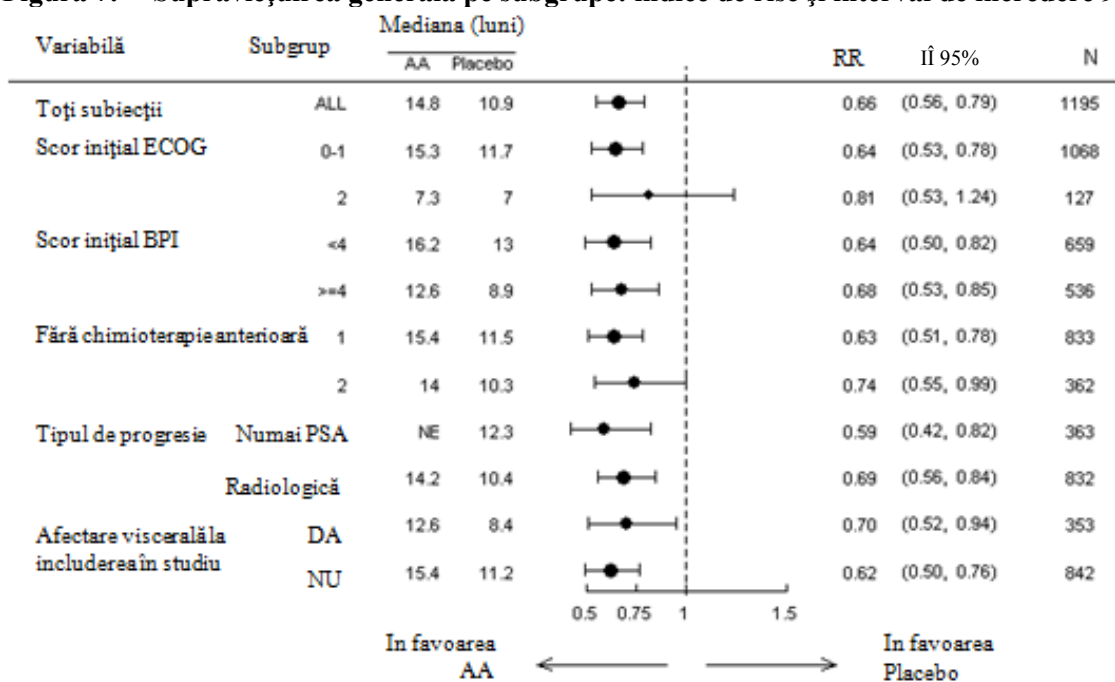
Figura 6: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea pacienților la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară



AA=ZYTIGA

Analizele privind supraviețuirea pe subgrupe au demonstrat un beneficiu semnificativ privind supraviețuirea pentru tratamentul cu ZYTIGA (vezi Figura 7).

Figura 7: Supraviețuirea generală pe subgrupe: indice de risc și interval de încredere 95%



AA = ZYTIGA; BPI = brief pain inventory (formularul de evaluare a durerii); Î = interval de încredere; ECOG = scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group; HR=indice de risc; NE = neevaluabil.

În plus față de îmbunătățirea observată în ceea ce privește supraviețuirea globală, toate criteriile de evaluare finale secundare ale studiului au favorizat ZYTIGA și au fost semnificative statistic după ajustarea pentru teste multiple, după cum urmează:

Pacienții cărora li s-a administrat ZYTIGA au demonstrat o rată totală de răspuns a PSA (definită ca o reducere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială) semnificativ mai mare comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, 38% față de 10%, $p < 0,0001$.

Durata mediană de progresie a PSA a fost de 10,2 luni pentru pacienții tratați cu ZYTIGA și de 6,6 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,580; Î 95%: [0,462;0,728], $p < 0,0001$).

Supraviețuirea mediană fără progresie radiologică a fost de 5,6 luni pentru pacienții tratați cu ZYTIGA și de 3,6 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,673; Î 95%: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Durerea

Procentul de pacienți care au resimțit ameliorarea durerii a fost semnificativ statistic mai mare în grupul tratat cu ZYTIGA comparativ cu grupul placebo (44% față de 27%, $p = 0,0002$). Pacienții care au răspuns la tratament, adică la care durerea s-a ameliorat au fost definiți ca pacienți care au înregistrat în ultimele 24 ore o reducere de minimum 30% față de valoarea inițială a celui mai mare scor BPI-SF de evaluare a intensității durerii, fără nicio creștere a scorului de utilizare a analgezicelor, observată la două evaluări consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. Numai pacienții cu un scor de durere inițial ≥ 4 și cei cu cel puțin încă un scor de evaluare a durerii după valoarea inițială (N = 512) au fost evaluați în ceea ce privește ameliorarea durerii.

La 6 luni (22% față de 28%), 12 luni (30% față de 38%) și 18 luni (35% față de 46%) un procent mai mic de pacienți tratați cu ZYTIGA au înregistrat o progresie a durerii comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Progresia durerii a fost definită ca o creștere în ultimele 24 ore a celui mai mare scor BPI-SF de evaluare a intensității durerii $\geq 30\%$ față de valoarea inițială, fără nicio scădere a scorului de utilizare a analgezicelor, observată la două evaluări consecutive, sau o creștere $\geq 30\%$ a scorului de utilizare a analgezicelor observată la două vizite consecutive. Timpul până la progresia durerii la percentila 25 a fost de 7,4 luni în grupul tratat cu ZYTIGA, comparativ cu 4,7 luni în grupul placebo.

Evenimente osoase asociate

La un procent mai mic de pacienți din grupul tratat cu ZYTIGA s-au înregistrat evenimente osoase, comparativ cu grupul placebo la 6 luni (18% față de 28%), 12 luni (30% față de 40%) și la 18 luni (35% față de 40%). Timpul până la primul eveniment musculo-scheletic la percentila 25 din grupul tratat cu ZYTIGA fost dublu față de grupul de control, și anume 9,9 luni comparativ cu 4,9 luni. Un eveniment osos a fost definit ca fiind o fractură patologică, compresie medulară, radioterapie paleativă la nivelul osului, sau intervenții chirurgicale la nivel osos.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ZYTIGA la toate subgrupele de copii și adolescenți cu neoplasm de prostată în stadiu avansat. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea de abirateronă acetat, farmacocinetica abirateronei și abirateronei acetat a fost studiată la subiecți sănătoși, la pacienți cu neoplasm de prostată metastatic în stadiu avansat și la subiecți fără neoplazii dar cu insuficiență hepatică sau renală. Abiraterona acetat este rapid convertită *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei de androgeni (vezi pct. 5.1).

Absorbție

După administrarea orală de abirateronă acetat în condiții de repaus alimentar, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime de abirateronă este de aproximativ 2 ore.

Administrarea de abirateronă acetat împreună cu alimente, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar, are ca rezultat o creștere de până la de 10 ori (ASC) și de până la de 17 ori (C_{max}) a expunerii sistemice medii la abirateronă, în funcție de conținutul în grăsimi al alimentelor. Având în vedere variația normală a conținutului și compoziției alimentelor la o masă, administrarea de ZYTIGA în timpul mesei poate determina expuneri foarte variabile. Prin urmare, ZYTIGA nu trebuie administrat împreună cu alimente. Aceasta trebuie administrat la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumat niciun aliment timp de cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA. Comprimetele trebuie înghițite întregi, cu apă (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La om, legarea abirateronei marcată cu ^{14}C de proteinele plasmatice este de 99,8%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 5630 l, sugerând că abiraterona se distribuie în proporție mare în țesuturile periferice.

Metabolizare

După administrarea orală de abirateronă acetat marcată cu ^{14}C , sub formă de capsule, abiraterona acetat este hidrolizată la abirateronă, care este supusă ulterior metabolizării, incluzând sulfatare, hidroxilare și oxidare, în principal la nivel hepatic. Majoritatea radioactivității circulante (aproximativ 92%) se găsește sub formă de metaboliți ai abirateronei. Din 15 metaboliți detectabili, doi metaboliți principali, abiraterona sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat, fiecare reprezintă aproximativ 43% din radioactivitatea totală.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a abirateronei este de aproximativ 15 ore pe baza datelor provenite de la subiecți sănătoși. După administrarea orală a 1000 mg abirateronă acetat marcată cu ^{14}C , aproximativ 88% din doza radioactivă se regăsește în materiile fecale și aproximativ 5% în urină. Principalii compuși prezenți în materiile fecale sunt abiraterona acetat și abiraterona nemodificate (aproximativ 55% și, respectiv 22% din doza administrată).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica abirateronei acetat a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică, ușoară sau moderată (Clasa A și respectiv B conform clasificării Child-Pugh) preexistentă și la subiecții sănătoși incluși în grupul de control. Expunerea sistemică la abirateronă după administrarea unei doze orale unice de 1000 mg a crescut cu aproximativ 11% și 260% la subiecții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară și, respectiv, moderată. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a abirateronei este prelungit la aproximativ 18 ore la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și la aproximativ 19 ore la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

În cadrul unui alt studiu clinic a fost evaluat profilul farmacocinetic al abirateronei la subiecții cu insuficiență hepatică severă preexistentă (n=8) (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) și la 8 subiecți sănătoși, martori cu funcție hepatică normală. ASC la abirateronă a crescut cu aproximativ 600%, iar fracția liberă a medicamentului a crescut cu 80% la subiecții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții care au prezentat funcție hepatică normală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă. Utilizarea abirateronei acetat trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată astfel ca beneficiile să depășească posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 4.4). Abiraterona acetat nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

La pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate în timpul tratamentului, poate fi necesară întreruperea tratamentului și ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

Farmacocinetica abirateronei acetat a fost comparată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal incluși într-un program stabil de hemodializă cu farmacocinetica la subiecții cu funcție renală normală, incluși în grupul de control. După administrarea unei doze orale unice de 1000 mg, expunerea sistemică la abirateronă nu a crescut la subiecții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă. Administrarea la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală severă, nu necesită reducerea dozei (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienții cu neoplasm de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă prudență la acești pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile privind evaluarea toxicității la animale, concentrațiile de testosteron circulant au fost reduse semnificativ. Ca urmare, s-a observat scăderea în greutate a organelor și modificări morfologice și/sau histopatologice la nivelul organelor de reproducere și al glandelor suprarenale, hipofizei și glandei mamare. Toate modificările au demonstrat reversibilitate completă sau parțială. Modificările la nivelul organelor de reproducere și organelor sensibile la androgeni sunt în concordanță cu farmacologia abirateronei. Toate modificările hormonale asociate tratamentului au dispărut ori s-au rezolvat după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni.

În cadrul studiilor pentru evaluarea fertilității atât la masculi cât și la femele de șobolan, abiraterona acetat a avut un efect de reducere a fertilității, care a fost complet reversibil după 4 - 16 săptămâni de la oprirea tratamentului cu abiraterona acetat.

În cadrul unui studiu privind evaluarea toxicității asupra dezvoltării la șobolan, abiraterona acetat a afectat sarcina, inclusiv a redus greutatea fetală și supraviețuirea. Cu toate că au fost observate efecte asupra organelor genitale externe, abiraterona acetat nu a fost teratogen.

În toate aceste studii privind toxicitatea asupra fertilității și dezvoltării efectuate la șobolan, toate efectele au fost corelate cu activitatea farmacologică a abirateronei.

Cu excepția modificărilor la nivelul organelor de reproducere observate în toate studiile privind evaluarea toxicității la animale, datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității și a potențialului carcinogen. Abiraterona acetat nu a prezentat un potențial carcinogenic într-un studiu cu durată de 6 luni la șoareci transgenici (Tg.rasH2). Într-un studiu privind carcinogenicitatea cu durată de 24 luni la șobolan, abiraterona acetat a crescut incidența neoplasmelor celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor. Se consideră că acest rezultat este asociat cu acțiunea farmacologică a abirateronei și specifică șobolanului. Abiraterona acetat nu a fost carcinogenică la femelele șobolan.

Substanța activă, abiraterona, prezintă un risc pentru mediul acvatic, în special pentru pești.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Povidonă (K29/K32)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD, rotunde, de culoare albă, închise cu un sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă, ce conțin 120 comprimate. Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Din cauza mecanismului său de acțiune, acest medicament poate dăuna fătului în curs de dezvoltare; ca urmare, gravidele sau femeile care ar putea fi gravide nu trebuie să-l manipuleze fără protecție, de exemplu mănuși.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 5.3)

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/714/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 Septembrie 2011
Data ultimei reautorizări: 26 mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYTIGA 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține abirateronă acetat 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 253,2 mg și sodiu 13,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, de culoare violet (20 mm lungime și 10 mm lățime), marcate cu “AA” pe una dintre fețe și cu “500” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZYTIGA este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în:

- tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT) (vezi pct. 5.1)
- tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, *metastatic castration resistant prostate cancer*), la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1)
- tratamentul mCRPC la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie prescris de un profesionist din domeniul sănătății cu o specializare corespunzătoare.

Doze

Doza recomandată este de 1000 mg (două comprimate de 500 mg) ca doză unică zilnică și nu trebuie administrată cu alimente (vezi mai jos „Mod de administrare”). Administrarea comprimatelor împreună cu alimentele crește expunerea sistemică la abirateronă (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Dozele de prednison sau prednisolon

Pentru mHSPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 5 mg de prednison sau prednisolon.

Pentru mCRPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon.

La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.

Monitorizare recomandată

Concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar. De asemenea, trebuie monitorizate lunar tensiunea arterială, potasemia și retenția de lichide. Cu toate acestea, pacienții cu risc major de insuficiență cardiacă congestivă trebuie monitorizați la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor trei luni de tratament și apoi lunar (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu hipopotasemie pre-existentă sau la cei care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu ZYTIGA, trebuie avută în vedere menținerea nivelului de potasiu al pacientului la o valoare $\geq 4,0$ mM.

La pacienții care dezvoltă toxicități de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid, tratamentul trebuie întrerupt și se va institui atitudinea medicală adecvată. Tratamentul cu ZYTIGA nu trebuie reinițiat până la remiterea simptomelor toxicității la Gradul 1 sau la nivelul inițial.

În cazul în care se omite o doză zilnică pentru oricare dintre ZYTIGA, prednison sau prednisolon, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.

Hepatotoxicitate

La pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate în timpul tratamentului (creșterea concentrațiilor alaninaminotransferazei [ALT] sau creșterea concentrațiilor aspartataminotransferazei [AST] de peste 5 ori față de limita superioară a valorilor normale [LSVN]), tratamentul trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.4). Reluarea tratamentului după revenirea testelor funcționale hepatice la valorile inițiale se poate face cu o doză redusă de 500 mg (un comprimat) o dată pe zi. Pentru pacienții la care se reia tratamentul, concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate cel puțin la interval de două săptămâni în primele trei luni și, ulterior, lunar. În cazul în care hepatotoxicitatea reapare la doza redusă de 500 mg pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă, oricând în timpul tratamentului, pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (concentrații ale ALT sau ale AST de 20 ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă, Clasa A conform clasificării Child-Pugh.

S-a dovedit că prezența insuficienței hepatice moderate (Clasa B conform clasificării Child-Pugh) crește expunerea sistemică la abirateronă de aproximativ 4 ori după administrarea pe cale orală de doze unice de 1000 mg abirateronă (vezi pct. 5.2). Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea administrării de doze multiple de abirateronă acetat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh). Nu se pot face recomandări privind ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, administrarea ZYTIGA trebuie evaluată cu atenție, astfel ca beneficiile să depășească posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). ZYTIGA nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienții cu neoplasm de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Utilizarea ZYTIGA nu este indicată la copii și adolescenți.

Mod de administrare

ZYTIGA se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie administrate la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente timp de cel puțin o oră după administrarea comprimatelor. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1
- femeii care sunt sau ar putea fi gravide (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență hepatică severă [Clasa C conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2)]
- ZYTIGA în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicat pentru administrare concomitentă cu Ra-223.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială, hipopotasemie, retenție de lichide și insuficiență cardiacă apărută ca urmare a excesului de mineralocorticoizi

ZYTIGA poate provoca hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide (vezi pct. 4.8) ca urmare a concentrației crescute de mineralocorticoizi ce rezultă din inhibarea CYP17 (vezi pct. 5.1). Administrarea concomitentă a unui corticosteroid inhibă secreția hormonului adrenocorticotrop (ACTH), determinând reducerea incidenței și severității acestor reacții adverse. Este necesară prudență în tratamentul pacienților a căror afecțiuni medicale preexistente ar putea fi agravate de creșterea tensiunii arteriale, hipopotasemiei (de exemplu pacienții tratați cu glicozide cardiace) sau de retenția de lichide (de exemplu pacienții cu insuficiență cardiacă), angină pectorală severă sau instabilă, infarct miocardic recent sau aritmie ventriculară și cei cu insuficiență renală severă.

ZYTIGA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare. Studiile de fază 3 efectuate cu ZYTIGA au exclus pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, cu afecțiuni cardiace clinic semnificative cum sunt infarctul miocardic sau evenimentele trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) (studiul 301) sau insuficiența cardiacă clasa II până la IV (studiile 3011 și 302) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă < 50%. Pacienții cu fibrilație atrială sau cu alte aritmii cardiace care necesită tratament medical au fost excluși din studiile 3011 și 302. Nu a fost stabilită siguranța la pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) < 50% sau cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform NYHA (în studiul 301) sau cu insuficiență cardiacă clasa II până la IV conform NYHA (în studiile 3011 și 302) (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Înainte de inițierea tratamentului trebuie luată în considerare obținerea unei evaluări a funcției cardiace (de exemplu ecocardiogramă) la pacienții cu risc major de insuficiență cardiacă congestivă (de exemplu pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială necontrolată, evenimente cardiace cum sunt afecțiunile cardiace ischemice). Înainte de tratamentul cu ZYTIGA, insuficiența cardiacă trebuie tratată și funcția cardiacă optimizată. Hipertensiunea arterială, hipopotasemia și retenția de lichide trebuie corectate și controlate. În timpul tratamentului, tensiunea arterială, potasemia și retenția de lichide (creșterea greutății corporale, edeme periferice), dar și semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive trebuie monitorizate cel puțin la fiecare 2 săptămâni timp de 3 luni, apoi lunar ulterior, iar eventualele anomalii trebuie corectate. La pacienții care dezvoltă hipopotasemie în urma tratamentului cu ZYTIGA a fost observată prelungirea intervalului QT. În cazul în care se observă o reducere a funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic, evaluați funcția cardiacă așa cum este indicat din punct de vedere clinic, instituți atitudinea medicală adecvată și luați în considerare întreruperea acestui tratament. (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

În cadrul studiilor clinice controlate au fost observate creșteri semnificative ale enzimelor hepatice care au determinat întreruperea tratamentului sau modificarea dozei (vezi pct. 4.8). Concentrațiile serice ale transaminazelor hepatice trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar. Dacă apar semne sau simptome clinice care sugerează hepatotoxicitate, trebuie determinate imediat concentrațiile plasmatice ale transaminazelor hepatice. În cazul în care, în orice moment, valorile ALT sau AST cresc de peste 5 ori față de LSVN, tratamentul trebuie întrerupt imediat și funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție. Reluarea tratamentului se poate face numai după revenirea testelor funcționale hepatice la valorile inițiale ale pacientului și numai cu o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Dacă oricând în timpul tratamentului pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (ALT sau AST de 20 de ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat.

Pacienții cu hepatită virală activă sau simptomatică au fost excluși din studiile clinice; ca urmare, nu există date care să susțină utilizarea ZYTIGA la acești pacienți.

Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea administrării de doze multiple de abirateronă acetat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, administrarea ZYTIGA trebuie evaluată cu atenție, astfel ca beneficiile să depășească posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). ZYTIGA nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Au fost raportate rareori, după punerea pe piață, cazuri de insuficiență hepatică acută și hepatită fulminantă, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Întreruperea administrării corticosteroizilor și abordarea terapeutică a situațiilor de stres

Se recomandă prudență și monitorizarea insuficienței corticosuprarenale care ar putea să apară la pacienții la care se întrerupe tratamentul cu prednison sau prednisolon. Dacă tratamentul cu ZYTIGA este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi (vezi informațiile de mai sus).

La pacienții tratați cu prednison sau prednisolon, care sunt expuși unor situații de stres neobișnuite, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

Densitate minerală osoasă

Reducerea densității minerale osoase poate apărea la bărbații cu neoplasm de prostată metastatic în stadiu avansat. Utilizarea ZYTIGA în asociere cu glucocorticoizi poate accentua acest efect.

Utilizare anterioară de ketoconazol

La pacienții tratați anterior cu ketoconazol pentru neoplasm de prostată pot fi anticipate rate de răspuns mai mici.

Hiperglicemie

Utilizarea glucocorticoizilor poate determina hiperglicemie, prin urmare, glicemia trebuie măsurată frecvent la pacienții cu diabet.

Utilizare împreună cu chimioterapia

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea utilizării concomitente a ZYTIGA cu chimioterapie citotoxică (vezi pct. 5.1).

Intoleranță la excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. De asemenea, acest medicament conține sodiu mai mult de 1,18 mmol (sau 27 mg) per doza de două comprimate. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Riscuri potențiale

Anemia și disfuncții sexuale pot apare la bărbații cu neoplasm de prostată metastatic, inclusiv cei aflați în tratament cu ZYTIGA.

Efecte asupra mușchilor scheletici

Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză la pacienții tratați cu ZYTIGA. Majoritatea cazurilor au apărut în perioada primelor 6 luni de tratament și s-au remis după întreruperea tratamentului cu ZYTIGA. Se recomandă atenție la pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute a fi asociate cu miopatie/rabdomioliză.

Interacțiuni cu alte medicamente

În timpul tratamentului se recomandă evitarea inductorilor puternici ai CYP3A4, cu excepția cazului în care nu există o altă alternativă terapeutică, din cauza riscului de scădere a expunerii la abirateronă (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de abirateronă și prednison/prednisolon cu Ra-223

Tratamentul cu abirateronă și prednison/prednisolon administrat concomitent cu Ra-223 este contraindicat (vezi pct. 4.3), din cauza unui risc crescut de fracturi și a unei tendințe de creștere a mortalității în rândul pacienților cu neoplasm de prostată asimptomatici sau cu simptome minore, așa cum a fost observat în studiile clinice.

Este recomandat ca tratamentul ulterior cu Ra-223 să nu fie inițiat pentru cel puțin 5 zile după ultima administrare a ZYTIGA în asociere cu prednison/prednisolon.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul alimentelor asupra abirateronei acetat

Administrarea împreună cu alimente crește în mod semnificativ absorbția abirateronei acetat. Eficacitatea și siguranța în contextul administrării împreună cu alimente nu au fost stabilite, prin urmare, acest medicament nu trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

Potențialul altor medicamente de a influența expunerile abirateronei

În cadrul unui studiu clinic privind interacțiunile farmacocinetice la subiecți sănătoși tratați anterior cu un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4, rifampicina, administrată în doză de 600 mg zilnic timp de 6 zile, urmată de o doză unică de acetat de abirateronă 1000 mg, valoarea plasmatică medie a ASC_{∞} pentru abirateronă a scăzut cu 55%.

În timpul tratamentului, se recomandă evitarea inductorilor puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital, sunătoare [*Hypericum perforatum*]), cu excepția cazului în care nu există o altă alternativă terapeutică.

În cadrul unui studiu clinic separat privind interacțiunile farmacocinetice, efectuat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii abirateronei.

Potențialul de influențare a expunerii altor medicamente

Abiraterona este un inhibitor al enzimelor hepatice CYP2D6 și CYP2C8 cu rol în metabolizarea medicamentelor.

Într-un studiu pentru stabilirea efectelor abirateronei acetat (în asociere cu prednison) cu o doză unică de dextrometorfan, un substrat pentru CYP2D6, expunerea sistemică (ASC) la dextrometorfan a crescut de aproximativ 2,9 ori. ASC_{24h} pentru dextrometorfan, metabolitul activ al dextrometorfanului, a crescut cu aproximativ 33%.

Se recomandă prudență la administrarea în asociere cu medicamente care sunt activate sau metabolizate de către CYP2D6, în special cu medicamente cu indice terapeutic îngust. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate de CYP2D6. Exemple de medicamente metabolizate de izoenzima CYP2D6 includ metoprolol, propranolol, desipramină, venlafaxină, haloperidol, risperidonă, propafenonă, flecainidă, codeină, oxycodonă și tramadol (ultimele trei medicamente necesită CYP2D6 pentru a forma metaboliții analgezici activi).

Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase asupra CYP2C8, ASC-ul pioglitazonei a crescut cu 46%, iar ASC-ul pentru M-III și M-IV, metaboliții activi ai pioglitazonei, a scăzut fiecare cu 10% atunci când pioglitazona a fost administrată împreună cu o doză unică de abirateronă acetat 1000 mg. Cu toate că aceste rezultate indică faptul că nu sunt de așteptat creșteri clinic semnificative ale expunerii atunci când ZYTIGA se administrează concomitent

cu medicamente care sunt eliminate predominant de izoenzima CYP2C8, pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate asociate unui substrat al izoenzimei CYP2C8 cu un indice terapeutic îngust dacă se utilizează concomitent.

In vitro, s-a demonstrat că metaboliții principali abirateronă sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat inhibă transportorul recaptării hepatice OATP1B1 și astfel poate rezulta o creștere a concentrației medicamentelor eliminate de către OATP1B1. Nu sunt disponibile date clinice care să confirme interacțiunea pe baza transportorului.

Utilizare împreună cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT

Deoarece tratamentul de deprivare de androgeni poate prelungi intervalul QT, se recomandă prudență în cazul administrării ZYTIGA cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau cu medicamente ce pot induce torsada vârfurilor, cum sunt medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină, disopiramidă) sau din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilida) sau metadona, moxifloxacină, antipsihoticele, etc.

Utilizarea împreună cu spironolactona

Spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile antigenului specific al prostatei (PSA). Nu este recomandată utilizarea împreună cu ZYTIGA (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Nu există date la om privind utilizarea ZYTIGA în timpul sarcinii și acest medicament nu este destinat utilizării la femeile aflate la vârsta fertilă.

Contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă abiraterona sau metaboliții săi sunt prezenți în materialul seminal. Se recomandă folosirea prezervativului dacă pacientul are contact sexual cu o gravidă. Dacă pacientul are contact sexual cu o femeie aflată la vârsta fertilă, este necesară folosirea prezervativului împreună cu o altă metodă contraceptivă eficientă. Studiile la animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3).

Sarcina

ZYTIGA nu este destinat utilizării la femei și este contraindicată la gravide sau femeile care pot fi gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

ZYTIGA nu este destinat utilizării la femei.

Fertilitatea

Abiraterona a afectat fertilitatea la masculii și femeile de șobolani, dar aceste efecte au fost complet reversibile (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ZYTIGA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unei analize a reacțiilor adverse manifestate în studii agregate de fază 3 cu ZYTIGA, reacțiile adverse observate la $\geq 10\%$ dintre pacienți au fost edeme periferice, hipopotasemie, hipertensiune arterială, infecții ale tractului urinar și creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei.

Alte reacții adverse importante includ afecțiuni cardiace, hepatotoxicitate, fracturi și alveolită alergică.

Ca o consecință farmacodinamică a mecanismului său de acțiune ZYTIGA poate provoca hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide. În studiile de fază 3, reacțiile adverse de tip mineralocorticoid anticipate au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu abirateronă acetat comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo: hipopotasemie 18% comparativ cu 8%, hipertensiune arterială 22% comparativ cu 16% și, respectiv retenție de lichide (edeme periferice) 23% comparativ cu 17%. În cazul pacienților tratați cu abirateronă acetat s-au observat hipopotasemie gradele 3 și 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) la 6% și, respectiv, 2%, dintre pacienți, hipertensiune arterială gradele 3 și 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) la 8% și, respectiv, 5% dintre pacienți și retenție de lichide (edeme periferice) gradele 3 și 4 la 1% și, respectiv, 1%, dintre pacienți. În general, reacțiile de tip mineralocorticoid au fost tratate medical cu succes. Utilizarea concomitentă a unui corticosteroid reduce incidența și severitatea acestor reacții adverse (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În studiile efectuate la pacienți cu neoplasm de prostată metastazat, în stadiu avansat, care utilizau un analog LHRH sau care au fost tratați anterior prin orhiectomie, ZYTIGA a fost administrat în doză de 1000 mg pe zi în asociere cu doze mici de prednison sau prednisolon (5 sau 10 mg pe zi, în funcție de indicație).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice și în experiența de după punerea pe piață sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse identificate în studiile clinice și după punerea pe piață

Aparate, sisteme, organe	Reacții adverse și frecvența
Infecții și infestări	foarte frecvente: infecții ale tractului urinar frecvente: sepsis
Tulburări endocrine	mai puțin frecvente: insuficiență suprarenală
Tulburări metabolice și de nutriție	foarte frecvente: hipopotasemie frecvente: hipertrigliceridemie
Tulburări cardiace	frecvente: insuficiență cardiacă*, angină pectorală, fibrilație atrială, tahicardie mai puțin frecvente: alte tipuri de aritmie cu frecvență necunoscută: infarct miocardic, prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	foarte frecvente: hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	rare: alveolită alergică ^a
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente: diaree frecvente: dispepsie
Tulburări hepatobiliare	foarte frecvente: creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau creșterea valorilor serice ale aspartataminotransferazei ^b rare: hepatită fulminantă, insuficiență hepatică acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente: erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mai puțin frecvente: miopatie, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	frecvente: hematurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	foarte frecvente: edeme periferice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de manevre procedurale	frecvente: fracturi**

-
- * Insuficiența cardiacă include și insuficiența cardiacă congestivă, disfuncția ventriculară stânga și scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng
 - ** Fracturile includ osteoporoza și toate tipurile de fracturi cu excepția fracturii pe os patologic
 - ^a Raportări spontane din experiența de după punerea pe piață
 - ^b Creșterea valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei include creșterea ALT, creșterea AST și disfuncție hepatică.

Următoarele reacții adverse de gradul 3 conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la pacienții tratați cu abirateronă acetat: hipopotasemie (5%); infecții ale tractului urinar (2%), valori serice crescute ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei (4%), hipertensiune arterială (6%), fracturi (2%); edeme periferice, insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, fiecare câte 1%. Hipertrigliceridemia de gradul 3 și angina pectorală conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la < 1% dintre pacienți. Infecțiile tractului urinar, valori serice crescute ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei, hipopotasemia, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și fracturile de gradul 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la < 1% dintre pacienți.

O incidență mai mare a hipertensiunii arteriale și a hipopotasemiei a fost observată în cazul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011). Hipertensiunea arterială a fost raportată la 36,7% dintre pacienți în cazul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011) comparativ cu 11,8% și 20,2% în studiul 301 și, respectiv, 302. Hipopotasemia a fost observată la 20,4% dintre pacienții din cadrul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011) comparativ cu 19,2% și 14,9% în studiul 301 și, respectiv, 302.

Incidența și severitatea evenimentelor adverse au fost mai crescute în subgrupele de pacienți cu Gradul 2 al statusului de performanță ECOG la momentul inițial și, de asemenea, în cazul pacienților vârstnici (≥ 75 de ani).

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții cardiovasculare

Cele 3 studii de fază 3 au exclus pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, afecțiuni cardiace clinic semnificative, precum infarct miocardic, sau evenimente trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angină pectorală severă sau instabilă, sau insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform NYHA (studiul 301) sau insuficiență cardiacă clasa II până la IV (studiile 3011 și 302) sau cu fracția de ejeție < 50%. Toți pacienții incluși în studiu (atât pacienții tratați cu substanța activă cât și cei la care s-a administrat placebo) au fost tratați concomitent cu terapie de deprivare androgenică, în principal prin utilizarea de analogi ai LHRH, care a fost asociată cu diabet zaharat, infarct miocardic, accident vascular cerebral și moarte subită de cauză cardiacă. În studiile de fază 3, incidența reacțiilor adverse cardiovasculare, la pacienții la care s-a administrat abirateronă acetat în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo au fost după cum urmează: fibrilație atrială 2,6% în comparație cu 2,0%, tahicardie 1,9% în comparație cu 1,0%, angină pectorală 1,7% în comparație cu 0,8%, insuficiență cardiacă 0,7% în comparație cu 0,2%, și aritmii 0,7% în comparație cu 0,5%.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu abirateronă acetat a fost raportată hepatotoxicitate manifestată prin concentrații crescute ale ALT, AST și bilirubinei totale. La nivelul studiilor de fază 3, la aproximativ 6% dintre pacienții la care s-a administrat abirateronă acetat a fost raportată o hepatotoxicitate de gradul 3 și 4 (de exemplu, creșterea ALT sau AST de > 5 x LSVN sau creșteri ale bilirubinemiei de > 1,5 x LSVN), în mod caracteristic în primele 3 luni după inițierea tratamentului. În cadrul studiului 3011, la 8,4% dintre pacienții tratați cu ZYTIGA s-a observat hepatotoxicitate de grad 3 sau 4. Zece pacienți cărora li s-a administrat ZYTIGA au întrerupt tratamentul ca urmare a hepatotoxicității; doi au prezentat hepatotoxicitate de grad 2, șase au prezentat hepatotoxicitate de grad 3, iar alți doi hepatotoxicitate de grad 4. În cadrul studiului 3011 nu a decedat niciun pacient din cauza hepatotoxicității. În cadrul studiilor de fază 3, pacienții care aveau valori inițiale crescute ale ALT sau AST au fost mai predispuși să prezinte creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice comparativ cu pacienții care aveau inițial valori normale. Atunci când au fost observate creșteri ale concentrațiilor ALT sau AST > 5 x LSVN, sau creșteri ale bilirubinemiei > 3 x LSVN, tratamentul cu abirateronă acetat a fost întrerupt sau oprit. În două cazuri s-au produs creșteri semnificative ale valorilor testelor funcționale hepatice (vezi

pct. 4.4). Acești doi pacienți cu funcție hepatică inițial normală au prezentat creșteri ale ALT sau AST de 15 până la 40 x LSVN și creșteri ale bilirubinemiei de 2 până la 6 x LSVN. După întreruperea tratamentului, la ambii pacienți s-a înregistrat normalizarea valorilor testelor funcționale hepatice și la un pacient s-a reluat tratamentul fără reapariția acestor creșteri. În studiul 302, creșteri de gradul 3 sau 4 ale concentrațiilor ALT sau AST au fost observate la 35 (6,5%) dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat. Creșterile concentrațiilor aminotransferazelor s-au remis la toți pacienții cu excepția a 3 cazuri (2 cu metastaze hepatice multiple de novo și 1 cu creșterea concentrației AST la aproximativ 3 săptămâni după administrarea ultimei doze de abirateronă acetat). În cadrul studiilor clinice de fază 3, întreruperile tratamentului din cauza creșterii concentrațiilor ALT și AST sau a tulburărilor funcției hepatice au fost raportate la 1,1% din pacienții tratați cu abirateronă acetat și 0,6% din pacienții tratați cu placebo; nu s-au raportat decese cauzate de evenimentele de hepatotoxicitate.

În studiile clinice, riscul de hepatotoxicitate a fost atenuat prin excluderea pacienților cu hepatită sau cu anomalii semnificative ale valorilor testelor funcției hepatice la momentul inițial. Din studiul 3011 au fost excluși pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST $> 2,5$ x LSVN și ale bilirubinei $> 1,5$ x LSVN sau cei cu hepatită virală activă sau simptomatică sau cu afecțiuni hepatice cronice, care prezintă ascită sau tulburări hemoragice secundare disfuncției hepatice. Pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST $\geq 2,5$ x LSVN în absența metastazelor hepatice și > 5 x LSVN în prezența metastazelor hepatice au fost excluși din studiul 301. Pacienții cu metastaze hepatice care nu au fost eligibili și pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST $\geq 2,5$ x LSVN au fost excluși din studiul 302. Apariția valorilor modificate ale testelor funcționale hepatice la pacienții care au participat în studiile clinice a fost gestionată prompt prin solicitarea întreruperii tratamentului și permiterea reluării acestuia numai după revenirea la valorile inițiale ale testelor funcționale hepatice (vezi pct. 4.2). Tratamentul nu a fost reluat la pacienții cu creșteri ale ALT sau AST > 20 x LSVN. Siguranța reluării tratamentului la acești pacienți nu este cunoscută. Mecanismul de apariție al hepatotoxicității nu este înțeles.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența cu privire la cazurile de supradozaj cu ZYTIGA la om este limitată.

Nu există un antidot specific. În caz de supradozaj administrarea trebuie întreruptă și se vor institui măsuri suportive generale, inclusiv monitorizare pentru apariția aritmiilor, hipotensiunii și a semnelor și simptomelor retenției de lichide. De asemenea, trebuie evaluată funcția hepatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, alți antagoniști hormonal și substanțe înrudite, codul ATC: L02BX03.

Mecanism de acțiune

Abiraterona acetat (ZYTIGA) este convertită *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei androgenilor. Concret, abiraterona inhibă selectiv enzima 17 α -hidroxilază/C17,20-liaza (CYP17). Această enzimă este exprimată și este necesară pentru biosinteza hormonilor androgeni în testicule, suprarenale și țesuturile tumorale de la nivelul prostatei. CYP17 catalizează conversia pregnenolonei și progesteronului la precursorii testosteronului, DHEA și androstenediona, respectiv prin 17 α -hidroxilarea și clivajul legăturii C17,20. De asemenea, inhibarea CYP17 determină creșterea producției de mineralocorticoizi de către glandele suprarenale (vezi pct. 4.4).

Carcinoamele de prostată sensibile la androgeni răspund la tratamentul care scade concentrațiile de androgeni. Terapiile de deprivare androgenică, precum tratamentul cu analogi ai LHRH sau orhiectomia, scad producția testiculară de androgen, dar nu influențează producția de androgeni de către glandele suprarenale sau la nivelul tumorii. Tratamentul cu ZYTIGA scade concentrațiile serice de testosteron la valori nedetectabile (folosind teste comerciale), atunci când se administrează în asociere cu analogi ai LHRH (sau orhiectomie).

Efecte farmacodinamice

ZYTIGA scade concentrația serică a testosteronului și a altor androgeni sub valorile obținute prin utilizarea de analogi ai LHRH în monoterapie sau prin orhiectomie. Acest efect rezultă din inhibarea selectivă a enzimei CYP17 necesară pentru biosinteza de androgeni. PSA are rol de biomarker la pacienții cu neoplasm de prostată. În cadrul unui studiu clinic de fază 3 la pacienți la care chimioterapia anterioară cu taxani a eșuat, 38% dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat au înregistrat o scădere de minimum 50% din valoarea inițială a valorilor PSA comparativ cu 10% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea a fost stabilită în trei studii clinice de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, multicentrice (studiile 3011, 302 și 301) care au inclus pacienți cu mHSPC și mCRPC. Studiul 3011 a înrolat pacienți diagnosticați recent (în primele 3 luni de la randomizare) cu mHSPC, care prezentau factori de prognostic cu risc crescut. Prognosticul cu risc crescut a fost definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc: (1) scor Gleason ≥ 8 ; (2) prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă; (3) prezența unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici). În brațul de studiu cu tratament activ, ZYTIGA a fost administrat în doze zilnice de 1000 mg, în asociere cu doze zilnice scăzute de 5 mg de prednison, pe lângă ADT (agonist al LHRH sau orhiectomie), ca standard terapeutic. Pacienților din grupul martor li s-au administrat ADT și placebo, atât pentru ZYTIGA, cât și pentru prednison. Studiul 302 a inclus pacienți care nu au fost tratați anterior cu docetaxel, în timp ce studiul 301 a inclus pacienți care au fost tratați anterior cu docetaxel. Pacienții au utilizat un analog al LHRH sau au fost tratați anterior prin orhiectomie. În brațul de tratament activ, ZYTIGA a fost administrat la o doză de 1000 mg pe zi în asociere cu doze mici de prednison sau prednisolon, de 5 mg de două ori pe zi. Pacienților din grupul de control li s-a administrat placebo și doze mici de prednison sau prednisolon, de 5 mg de două ori pe zi.

Modificările concentrației serice de PSA luate independent nu oferă o predicție de beneficiu clinic. Prin urmare, în toate studiile s-a recomandat ca pacienții să fie tratați în continuare cu medicamentele din studiu până la întrunirea criteriilor de întrerupere a tratamentului, după cum este menționat mai jos pentru fiecare studiu.

În toate studiile, utilizarea spironolactonei nu a fost permisă, din moment ce spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile PSA.

Studiul 3011 (pacienți diagnosticați recent cu mHSPC cu risc ridicat)

Valoarea mediană a vârstei pacienților înrolați în studiul 3011 (n=1199) a fost de 67 ani. Numărul de pacienți tratați cu ZYTIGA în funcție de rasă a fost de 832 caucazieni (69,4%), 246 asiatici (20,5%), 25 negri sau afro-americani (2,1%), 80 (6,7%) de altă rasă, 13 (1,1%) de rasă necunoscută/neraportată și 3 (0,3%) amerindieni sau nativi din Alaska. Statusul de performanță ECOG a fost 0 sau 1 pentru 97% dintre pacienți. Au fost excluși pacienții cu metastaze cerebrale diagnosticate, hipertensiune arterială necontrolată, cardiopatie semnificativă sau insuficiență cardiacă clasele II-IV NYHA. Pacienții care au beneficiat anterior de tratament farmacologic, radioterapie sau tratament chirurgical pentru neoplasmul de prostată au fost excluși din studiu, cu excepția administrării de ADT timp de până la 3 luni sau 1 cură de radioterapie paliativă sau tratament chirurgical pentru a trata simptomele care apar ca urmare a bolii metastatice. Criteriile finale principale coroborate de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr). Valoarea mediană a scorului pentru durere la momentul inițial, cuantificat cu ajutorul formei abreviate a Inventarului Prescurtat pentru Durere (*Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) a fost 2,0, atât în grupul cu tratament activ, cât și în grupul cu placebo. În plus față de parametrii de

cuantificare a criteriilor finale de evaluare coroborate, beneficiul a fost estimat și din punct de vedere al intervalului de timp până la producerea evenimentului asociat sistemului osos (SRE, *skeletal-related event*), al intervalului de timp până la inițierea terapiei subsecvente pentru neoplasmul de prostată, al intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei, al intervalului de timp până la progresia durerii și al intervalului de timp până la progresia PSA. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, retragerea consimțământului, atingerea unui nivel de toxicitate inacceptabil sau deces.

Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr) a fost definită ca intervalul de timp de la randomizare și până la producerea progresiei radiologice sau a decesului din orice cauză. Progresia radiologică a inclus progresia potrivit scintigrafiei osoase (în conformitate cu criteriile PCWG2 - Prostate Cancer Working Group-2 modificate) sau progresia leziunilor de țesuturi moi potrivit TC sau IRM (în conformitate cu criteriile RECIST 1.1).

A fost observată o diferență semnificativă între grupurile de tratament din perspectiva SFPr (vezi Tabelul 2 și Figura 1).

Tabelul 2: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică - analiză stratificată; Populația în Intenție de Tratament (Studiul PCR3011)

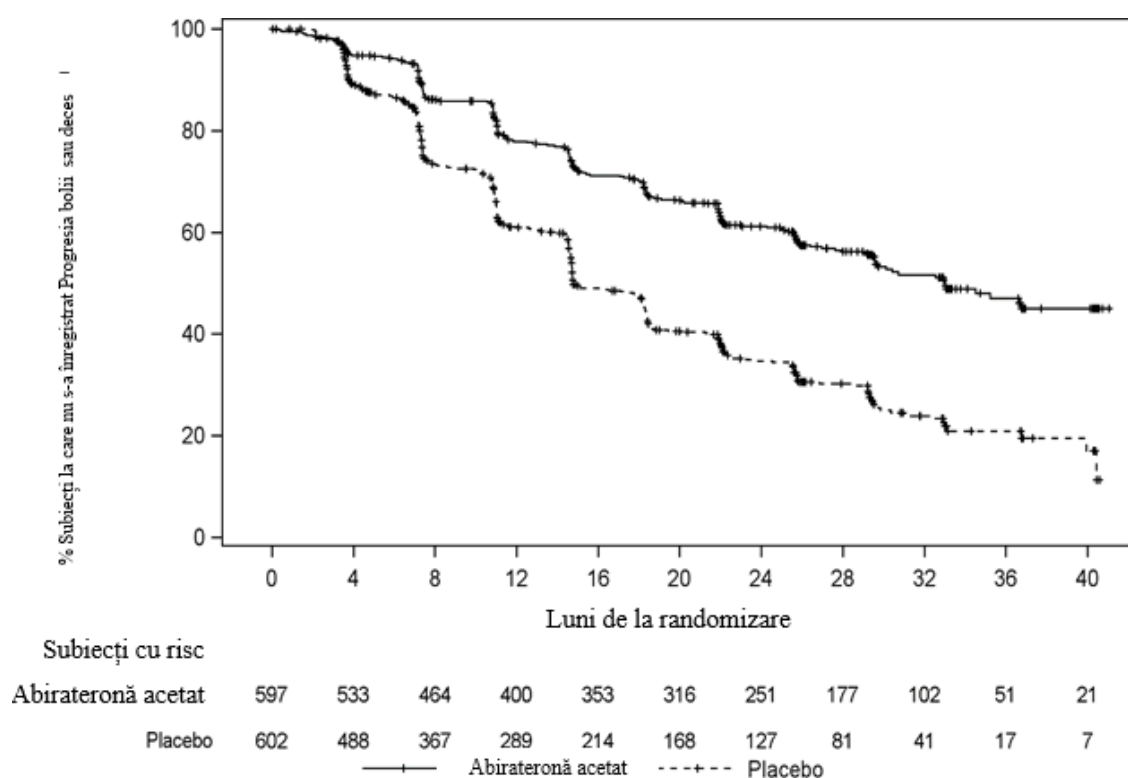
	AA-P	Placebo
Subiecți randomizați	597	602
Eveniment	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurat	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Intervalul de timp până la eveniment (luni)		
Mediana (Î 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Interval	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Notă: + = observație cenzurată, NE = nu s-a estimat. Progresia radiologică și decesul sunt luate în considerare în definirea evenimentului SFPr. AA-P = subiecți cărora li s-a administrat abirateronă acetat și prednison.

^a Valoarea p este obținută în cadrul unui test log-rank stratificat în funcție de scorul PS ECOG (0/1 sau 2) și cel al leziunilor viscerale (absent sau prezent).

^b Indice de risc (HR) provine dintr-un model stratificat al riscului proporțional. Indice de risc <1 favorizează AA-P.

Figura 1: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică; Populația în Intenție de Tratament (Studiul PCR3011)



O îmbunătățirea semnificativă statistic a supraviețuirii globale, în favoarea AA-P plus ADT, a fost observată în condițiile unei reduceri cu 38% a riscului de deces comparativ cu placebo plus ADT (HR = 0,621%; ÎI 95%: 0,509, 0,756; $p < 0,0001$), depășind limita prespecificată pentru supraviețuirea globală la analiza interimară 1 de 0,010((vezi Tabelul 3 și Figura 2).

Tabelul 3: Supraviețuirea globală, analiza atratificată; Populația în Intenție de Tratament (Studiul PCR3011)

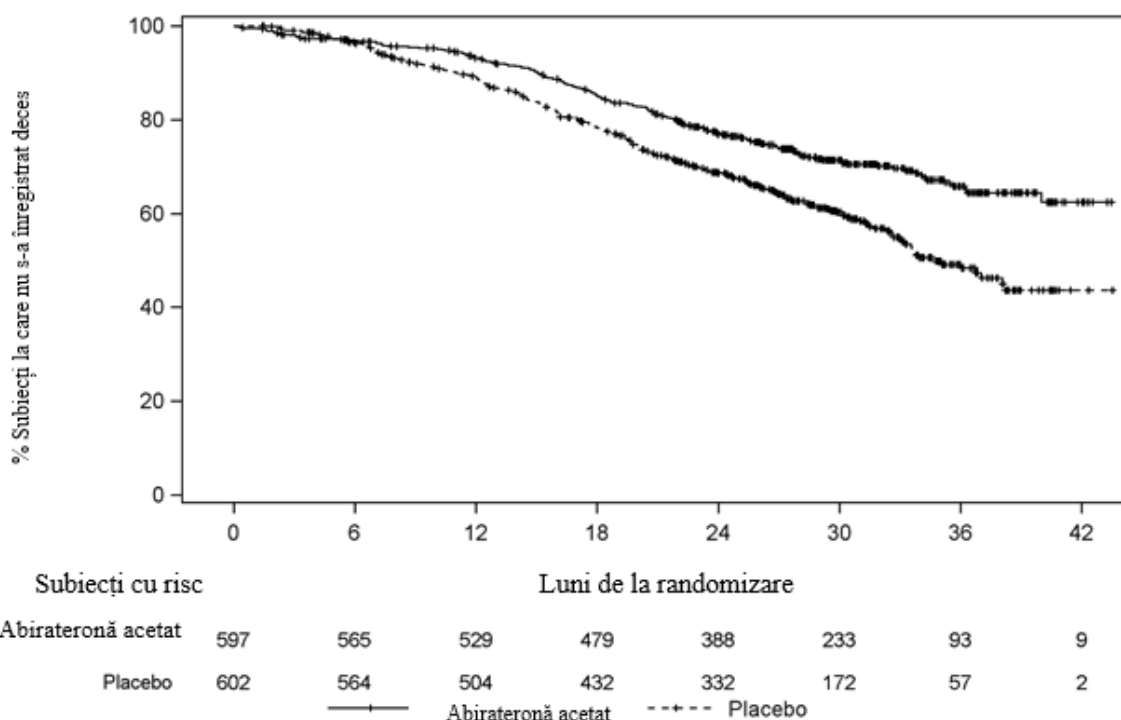
	AA-P	Placebo
Subiecți randomizați	597	602
Eveniment	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Cenzurat	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Supraviețuirea globală (luni)		
Mediana (ÎI 95%)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Interval	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
Valoarea p^a	< 0,0001	
Indice de risc (ÎI 95%) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Notă: + = observație cenzurată, NE = nu s-a estimat. AA-P = subiecți cărora li s-au administrat abirateronă acetat și prednison

^a Valoarea p este obținută în cadrul unui test log-rank stratificat în funcție de scorul PS ECOG (0/1 sau 2) și cel al leziunilor viscerale (absent sau prezent).

^b Indicele de risc provine dintr-un model stratificat al riscului proporțional. Indice de risc <1 este în favoarea AA-P.

Figura 2: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea globală; Populația în Intenție de Tratament (Studiul PCR3011)



Analizele subgrupurilor favorizează în mod constant tratamentul cu ZYTIGA. Efectul tratamentului AA-P asupra SFPr și a supraviețuirii globale, la nivelul subgrupurilor prespecificate, a fost favorabil pentru și în concordanță cu populația totală inclusă în studiu, cu excepția subgrupului cu scor ECOG egal cu 2, în care nu s-a observat nicio tendință către beneficiu terapeutic; totuși, dimensiunea redusă a eșantionului (n=40) restricționează obținerea unei concluzii relevante.

Pe lângă îmbunătățirile observate în supraviețuirea globală și SFPr, s-a demonstrat existența unui beneficiu terapeutic aferent tratamentului cu ZYTIGA, comparativ cu administrarea de placebo, din perspectiva tuturor parametrilor de cuantificare a criteriului secundar de evaluare definit prospectiv, după cum urmează:

Intervalul de timp până la producerea evenimentului legat de sistemul osos (SRE): Riscul producerii evenimentelor legate de sistemul osos a scăzut cu 30% (HR = 0,703; ÎI 95%: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Valoarea mediană a intervalului de timp până la producerea SRE nu a fost atinsă în brațele de tratament cu ZYTIGA sau administrare de placebo.

Intervalul de timp până la progresia PSA conform criteriilor PCWG2: Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia PSA a fost de 33,2 luni pentru pacienții tratați cu ZYTIGA și de 7,4 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,299; ÎI 95%: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

Intervalul de timp până la inițierea terapiei subsecvente: Valoarea mediană a intervalului de timp până la inițierea terapiei subsecvente, la momentul analizei interimare, nu a fost atinsă la pacienții tratați cu ZYTIGA și a fost de 7,4 luni în cazul pacienților la care s-a administrat placebo (HR = 0,415; ÎI 95%: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

Intervalul de timp până la inițierea chimioterapiei: Mediana intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei nu a fost atinsă la pacienții tratați cu ZYTIGA și a fost de 38,9 luni în cazul pacienților la care s-a administrat placebo (HR = 0,443; ÎI 95%: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Intervalul de timp până la progresia durerii: Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia durerii nu a fost atinsă la pacienții tratați cu ZYTIGA și a fost de 16,6 luni în cazul pacienților la care s-a administrat placebo (HR = 0,695; Î 95%: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Majoritatea criteriilor finale exploratorii de evaluare a favorizat tratamentul cu abirateronă acetat și prednison (AA-P) în raport cu administrarea placebo.

Studiul 302 (pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie)

Acest studiu a inclus pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie și care au fost asimptomatici sau ușor simptomatici și la care chimioterapia nu a fost indicată din punct de vedere clinic. Un scor de 0-1 în Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) de agravare a durerii în ultimele 24 de ore a fost considerat asimptomatic, iar un scor de 2-3 a fost considerat ușor simptomatic.

În studiul 302 (n=1088), vârsta mediană a pacienților incluși a fost de 71 de ani pentru pacienții tratați cu ZYTIGA plus prednison sau prednisolon și de 70 de ani pentru pacienții la care s-a administrat placebo plus prednison sau prednisolon. Numărul de pacienți tratați cu ZYTIGA în funcție de grupul rasial a fost de 520 (95,4%) caucazieni, 15 (2,8%) negrii, 4 (0,7%) asiatici și 6 (1,1%) altă rasă. Statusul de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) a fost 0 pentru 76% dintre pacienți și 1 pentru 24% dintre pacienții din ambele brațe de tratament. Cincizeci la sută dintre pacienți prezentau numai metastaze osoase, un procent suplimentar de 31% dintre pacienți prezentau metastaze osoase și ale țesuturilor moi sau ale ganglionilor limfatici, iar 19% dintre pacienți aveau doar metastaze ale țesuturilor moi sau ale ganglionilor limfatici. Pacienții cu metastaze viscerale au fost excluși. Obiectivele finale co-principale cu privire la eficacitate au fost supraviețuirea globală și supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr). În plus față de evaluarea obiectivelor finale co-principale, beneficiul a fost de asemenea evaluat din punct de vedere al intervalului de timp până la utilizarea opioidelor pentru durerea din cancer, al intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice, al intervalului de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct și al intervalului de timp până la progresia PSA pe baza criteriilor Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Tratamentele din studiu au fost întrerupte la momentul progresiei clinice confirmate. De asemenea, tratamentele puteau fi întrerupte la momentul progresiei radiologice confirmate, la discreția investigatorului.

Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr) a fost evaluată utilizând studii de imagistică secvențială după cum sunt definite de criteriile PCWG2 (pentru leziuni osoase) și criteriile modificate RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pentru leziuni ale țesuturilor moi). Analiza SFPr a utilizat evaluarea radiologică a progresiei revizuită central.

La analiza planificată a SFPr au existat 401 evenimente, 150 (28%) dintre pacienții tratați cu ZYTIGA și 251 (46%) dintre pacienții la care s-a administrat cu placebo prezentau dovezi radiologice ale progresiei sau decedaseră. S-a observat o diferență semnificativă între grupurile de tratament în ceea ce privește SFPr (vezi Tabelul 4 și Figura 3).

Tabelul 4: Studiul 302: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

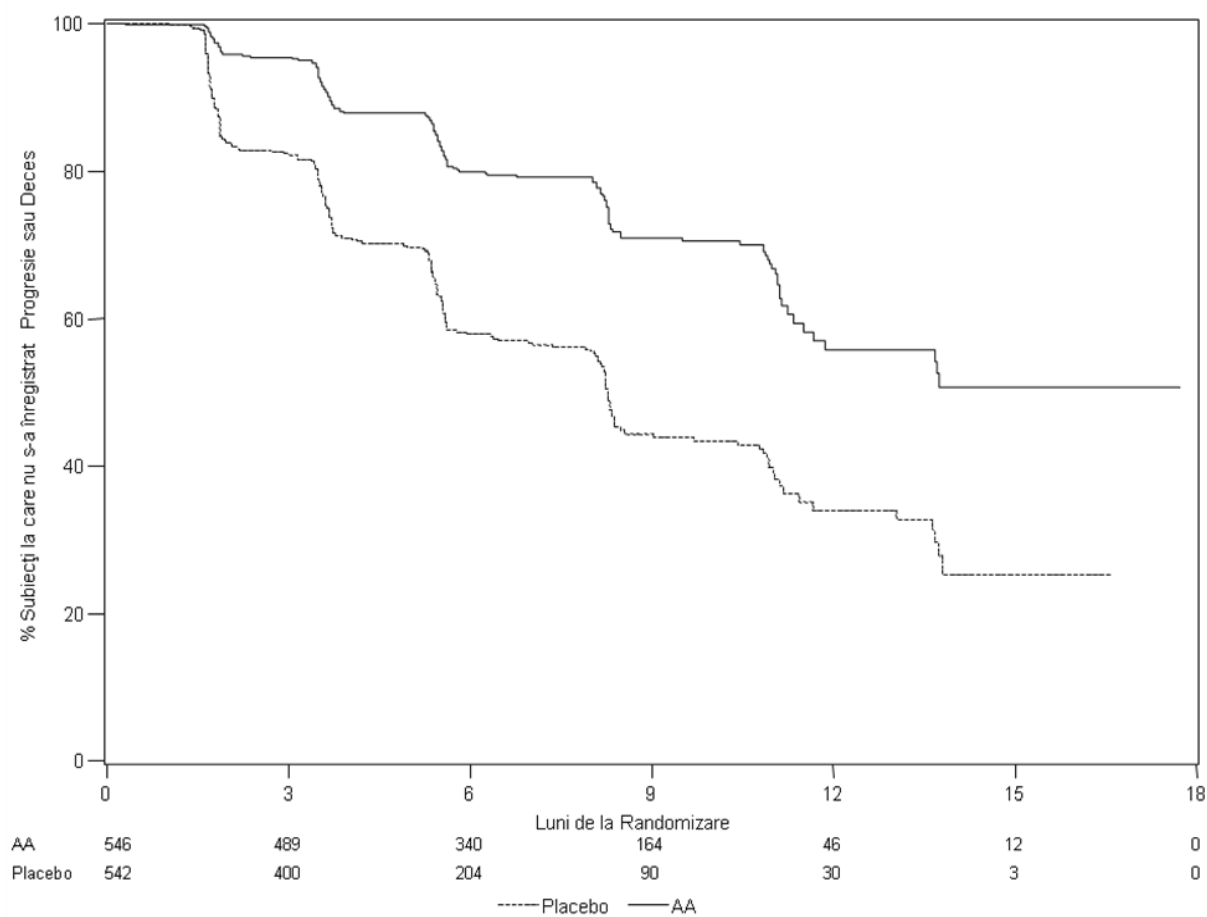
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr)		
Progresie sau deces	150 (28%)	251 (46%)
Mediana SFPr exprimată în luni (Î 95%)	Nu s-a atins (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valoarea p*	< 0,0001	
Indice de risc** (Î 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= Nu s-a estimat

* Valoarea p este obținută dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indice de risc < 1 este în favoarea ZYTIGA

Figura 3: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară



AA=ZYTIGA

Cu toate acestea, datele subiecților s-au colectat în continuare până la data celei de-a doua analize interimare privind supraviețuirea globală (SG). Analiza radiologică a SFPr efectuată de investigator ca analiză de urmărire a sensibilității este prezentată în Tabelul 5 și Figura 4.

Șase sute șapte (607) subiecți prezentau progresie radiologică sau decedaseră: 271 (50%) din grupul de tratament cu abirateronă acetat și 336 (62%) din grupul placebo. Tratamentul cu abirateronă acetat a redus riscul de progresie radiologică sau deces cu 47% în comparație cu placebo (HR=0,530; ÎI 95%: [0,451; 0,623], p<0,0001). Mediana SFPr a fost de 16,5 luni în grupul de tratament cu abirateronă acetat și de 8,3 luni la grupul placebo.

Tabelul 5: Studiul 302: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară (la a doua analiză interimară a SG - Analiza Investigatorului)

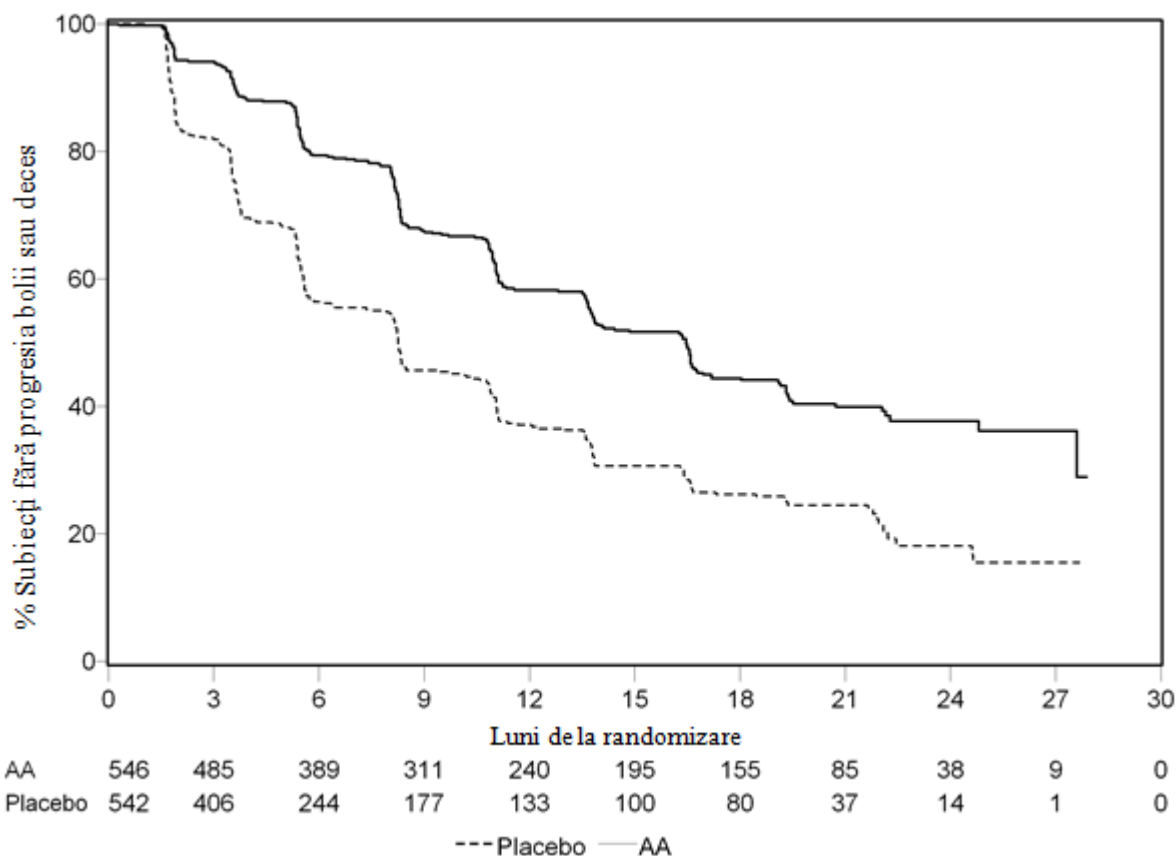
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (SFPr)		
Progresie sau deces	271 (50%)	336 (62%)

Mediana SFPr exprimată în luni (Î 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valoarea p*	< 0,0001	
Indice de risc** (Î 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Valoarea p este obținută dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indice de risc < 1 este în favoarea ZYTIGA

Figura 4: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară (la a doua analiză interimară a SG - Analiza Investigatorului)



AA=ZYTIGA

O analiză interimară (AI) planificată privind SG s-a efectuat după ce au fost observate 333 de decese. S-a renunțat la caracterul orb al studiului pe baza magnitudinii beneficiului clinic observat, iar pacienților din grupul placebo li s-a administrat tratament cu ZYTIGA. Supraviețuirea globală a fost mai mare pentru ZYTIGA decât pentru placebo, cu o reducere de 25% a riscului de deces (Rata de risc = 0,752; Î 95%: [0,606; 0,934], p=0.0097), dar SG nu a fost matură și rezultatele interimare nu au întrunit valoarea pre-specificată de oprire pentru semnificație statistică (vezi Tabelul 4). A continuat să fie urmărită supraviețuirea și după această AI.

Analiza finală planificată pentru SG s-a efectuat după ce au fost observate 741 decese (urmărirea mediană a fost de 49 luni). Au decedat 65% (354 din 546) dintre pacienții tratați cu ZYTIGA comparativ cu 71% (387 din 542) dintre pacienții tratați cu placebo. A fost demonstrat un beneficiu semnificativ statistic al SG în favoarea grupului tratat cu ZYTIGA printr-o reducere cu 19,4% a riscului de deces (Rata de risc=0,806; Î 95%: [0,697; 0,931], p=0,0033) și o îmbunătățire a SG mediane de 4,4 luni (34,7 luni pentru ZYTIGA și 30,3 luni pentru placebo)(vezi Tabelul 6 și Figura 5). Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă la 44% dintre pacienții din brațul placebo au primit ZYTIGA ca tratament ulterior.

Tabelul 6: Studiul 302: Supraviețuirea globală la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

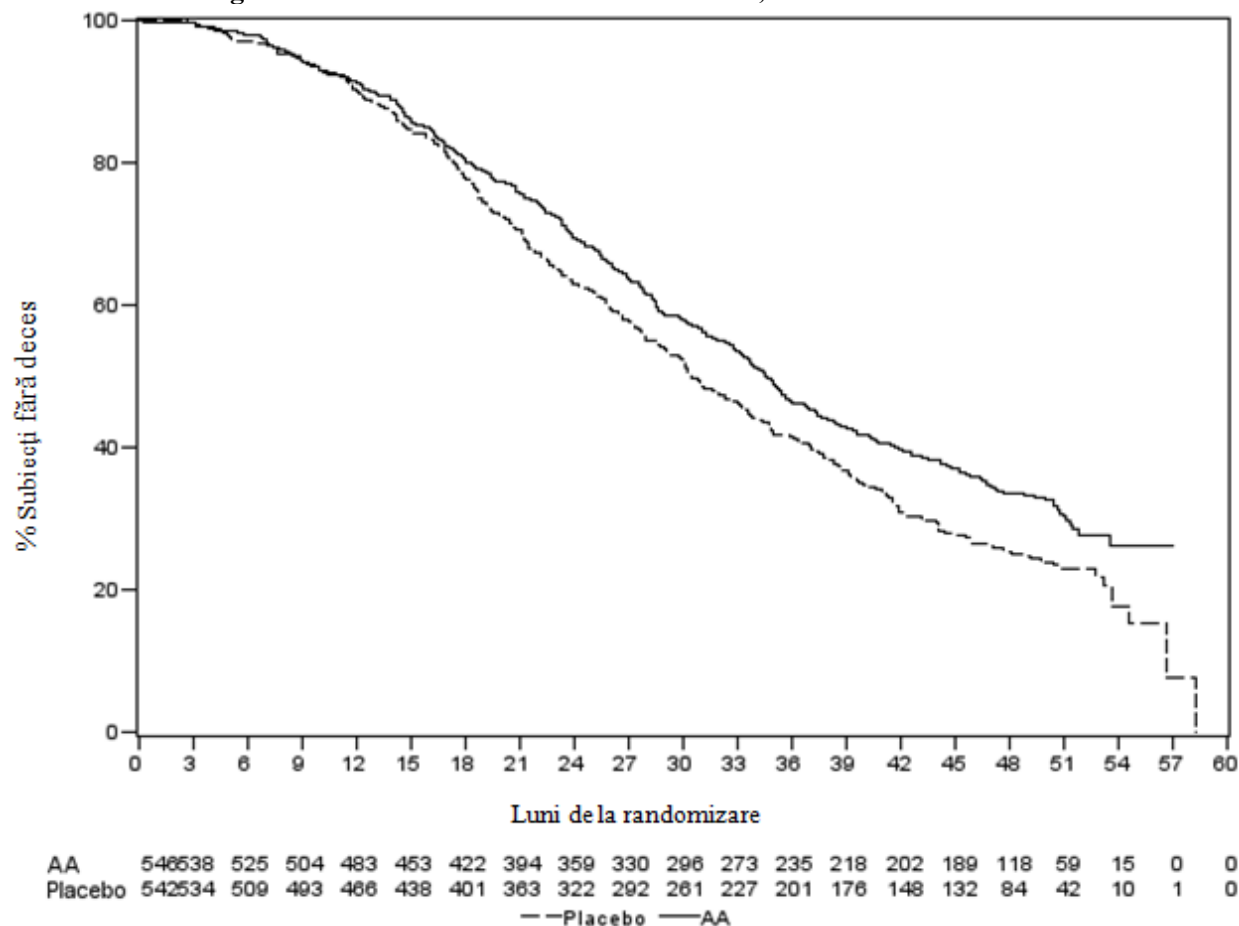
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Analiza interimară a supraviețuirii		
Decese (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana supraviețuirii (luni) (Î 95%)	Nu s-a atins (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valoarea p*	0,0097	
Indice de risc** (Î 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
Analiza finală a supraviețuirii		
Decese	354 (65%)	387 (71%)
Supraviețuirea globală mediană în luni (Î 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valoarea p*	0,0033	
Indice de risc**	0,806 (0,697; 0,931)	

NE=Nu s-a estimat

* Valoarea p este obținută dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indice de risc < 1 în favoarea ZYTIGA

Figura 5: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară, analiza finală



AA=ZYTIGA

În plus față de îmbunătățirile observate în ceea ce privește supraviețuirea globală și SFPr, beneficiul ZYTIGA a fost demonstrat în comparație cu tratamentul cu placebo pentru toate măsurile obiectivelor finale secundare, după cum urmează:

Durata de timp până la progresia PSA pe baza criteriilor PCWG2: Mediana intervalului de timp până la progresia PSA a fost de 11,1 luni pentru pacienții la care a fost administrat ZYTIGA și de 5,6 luni pentru pacienții la care a fost administrat placebo (HR=0,488; Î 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Durata de timp până la progresia PSA a fost aproximativ dublă în cazul tratamentului cu ZYTIGA (HR=0,488). Proporția subiecților cu un răspuns confirmat PSA a fost mai mare în grupul ZYTIGA în comparație cu grupul placebo (62% comparativ cu 24%; $p < 0,0001$). La subiecții cu boală măsurabilă a țesuturilor moi, valori semnificativ crescute ale răspunsurilor tumorale complete și parțiale au fost observate în cazul tratamentului cu ZYTIGA.

Intervalul de timp până la utilizarea opiaceelor pentru durerea din cancer: Mediana intervalului de timp până la utilizarea opiaceelor pentru durerea asociată neoplasmului de prostată la momentul analizei finale a fost de 33,4 luni pentru pacienții la care s-a administrat ZYTIGA și a fost de 23,4 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR=0,721; Î 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Intervalul de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice: Mediana intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice a fost de 25,2 luni pentru pacienții la care s-a administrat ZYTIGA și de 16,8 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR=0,580; Î 95%: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Intervalul de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct: Mediana intervalului de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct a fost de 12,3 luni pentru pacienții la care s-a administrat ZYTIGA și de 10,9 pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR=0,821; Î 95%: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Următoarele obiective finale ale studiului au demonstrat un avantaj statistic semnificativ în favoarea tratamentului cu ZYTIGA:

Răspuns obiectiv: Răspunsul obiectiv a fost definit ca procentul de subiecți cu boală măsurabilă care au obținut un răspuns complet sau parțial în conformitate cu criteriile RECIST (dimensiunea nodulilor limfatici la momentul inițial trebuia să fie ≥ 2 cm pentru a fi considerați o leziune țintă). Procentul de subiecți cu boală măsurabilă la momentul inițial care au înregistrat un răspuns obiectiv a fost de 36% în grupul ZYTIGA și de 16% în grupul placebo ($p < 0,0001$).

Durere: Tratamentul cu ZYTIGA a redus semnificativ riscul de progresie a mediei intensității durerii cu 18% în comparație cu placebo ($p=0,0490$). Mediana intervalului de timp până la progresie a fost de 26,7 luni în grupul ZYTIGA și de 18,4 luni în grupul placebo.

Intervalul de timp până la scăderea scorului FACT-P (Scor total): Tratamentul cu ZYTIGA a redus riscul de scădere a scorului FACT-P (Scor total) cu 22% în comparație cu placebo ($p=0,0028$). Mediana intervalului de timp până la scăderea scorului FACT-P (Scor total) a fost de 12,7 luni în grupul ZYTIGA și de 8,3 luni în grupul placebo.

Studiul 301 (pacienți care au primit anterior chimioterapie)

Studiul 301 a inclus pacienți la care a fost administrat anterior docetaxel. Nu a fost necesară demonstrarea progresiei bolii sub docetaxel, deoarece toxicitatea apărută în urma acestei chimioterapii ar fi putut determina întreruperea tratamentului.

Pacienții au continuat tratamentele din studiu până la înregistrarea unei progresii a valorilor PSA (creștere confirmată de 25% față de valoarea inițială a pacientului/limita inferioară), împreună cu progresia radiologică și progresia simptomatică sau clinică definite prin protocol. Pacienții tratați anterior cu ketoconazol pentru neoplasm de prostată au fost excluși din acest studiu. Obiectivul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală.

Vârsta mediană a pacienților incluși în studiu a fost de 69 de ani (interval 39-95 ani). Numărul pacienților tratați cu ZYTIGA pe distribuția rasială a fost de 737 (93,2%) de pacienți caucazieni, 28 (3,5%) de pacienți de culoare, 11 (1,4%) pacienți asiatici și 14 (1,8%) pacienți aparținând altor rase. Unsprezece la sută dintre pacienții incluși în studiu au avut un scor de performanță ECOG de 2; 70% au avut dovezi radiologice de progresie a bolii, cu sau fără progresie a PSA; la 70% s-a administrat anterior un singur regim de chimioterapie citotoxică iar la 30% s-au administrat două astfel de regimuri chimioterapice. Metastazele hepatice au fost prezente la 11% dintre pacienții tratați cu ZYTIGA.

Într-o analiză planificată efectuată după ce au fost constatate 552 de decese, 42% (333 din 797) dintre pacienții tratați cu ZYTIGA decedaseră, comparativ cu 55% (219 din 398) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. La pacienții tratați cu ZYTIGA s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale mediane (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Supraviețuirea generală la pacienții la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

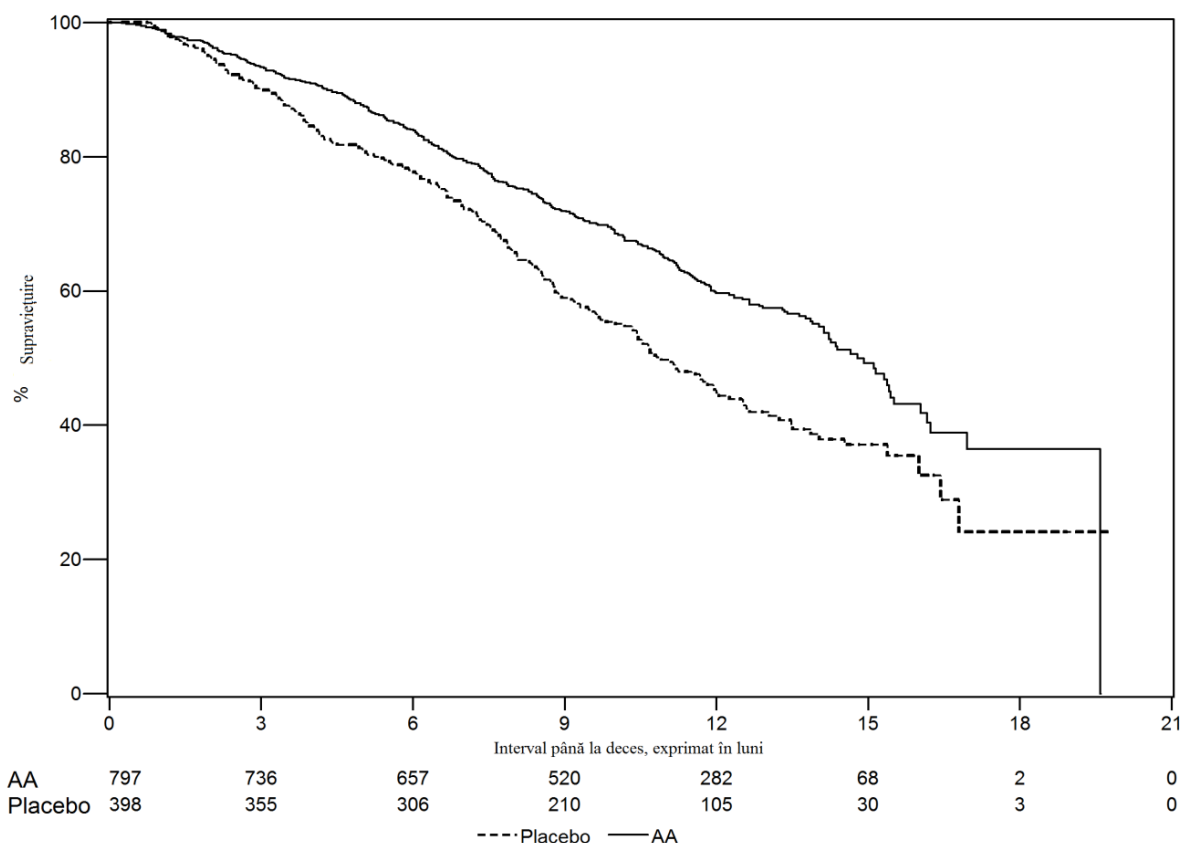
	ZYTIGA (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analiza principală privind supraviețuirea		
Decese (%)	333 (42%)	219 (55%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Analiza actualizată privind supraviețuirea		
Decese (%)	501 (63%)	274 (69%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Valoarea p provine dintr-un test logaritmic stratificat în funcție de scorul statusului de performanță conform ECOG (0-1 față de 2), scorul pentru durere (absentă față de prezentă), numărul de tratamente chimioterapice anterioare (1 față de 2), și tipul de progresie a bolii (numai PSA față de radiografică).

^b Indicele de risc provine dintr-un model de riscuri proporționale stratificate. indice de risc < 1 este în favoarea ZYTIGA

La toate punctele din timp la care s-a realizat evaluarea după primele câteva luni de la inițierea tratamentului, un procent mai mare de pacienți tratați cu ZYTIGA au rămas în viață, comparativ cu procentul de pacienți la care s-a administrat placebo (vezi Figura 6).

Figura 6: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea pacienților la care s-a administrat fie ZYTIGA, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară



AA=ZYTIGA

Analizele privind supraviețuirea pe subgrupe au demonstrat un beneficiu semnificativ privind supraviețuirea pentru tratamentul cu ZYTIGA (vezi Figura 7).

Figura 7: Supraviețuirea generală pe subgrupe: indice de risc și interval de încredere 95%

Variabilă	Subgrup	Mediana (luni)		HR	ÎI 95%	N
		AA	Placebo			
Toți subiecții	ALL	14.8	10.9	0.66	(0.56, 0.79)	1195
Scor inițial 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
Scor inițial BPI	<4	16.2	13	0.64	(0.50, 0.82)	659
	≥4	12.6	8.9	0.68	(0.53, 0.85)	536
Fără chimioterapie anterioară	1	15.4	11.5	0.63	(0.51, 0.78)	833
	2	14	10.3	0.74	(0.55, 0.99)	362
Tipul de progresie	Numai PSA	NE	12.3	0.59	(0.42, 0.82)	363
	Radiologică	14.2	10.4	0.69	(0.56, 0.84)	832
Afectare viscerală la includerea în studiu	DA	12.6	8.4	0.70	(0.52, 0.94)	353
	NU	15.4	11.2	0.62	(0.50, 0.76)	842

0.5 0.75 1 1.5

In favoarea AA ← ————— → In favoarea Placebo

AA = ZYTIGA; BPI = brief pain inventory (formularul de evaluare a durerii); ÎI = interval de încredere; ECOG = scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group; HR=indice de risc; NE = neevaluabil.

În plus față de îmbunătățirea observată în ceea ce privește supraviețuirea globală, toate criteriile de evaluare finale secundare ale studiului au favorizat ZYTIGA și au fost semnificative statistic după ajustarea pentru teste multiple, după cum urmează:

Pacienții cărora li s-a administrat ZYTIGA au demonstrat o rată totală de răspuns a PSA (definită ca o reducere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială) semnificativ mai mare comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, 38% față de 10%, $p < 0,0001$.

Durata mediană de progresie a PSA a fost de 10,2 luni pentru pacienții tratați cu ZYTIGA și de 6,6 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,580; Î 95%: [0,462;0,728], $p < 0,0001$).

Supraviețuirea mediană fără progresie radiologică a fost de 5,6 luni pentru pacienții tratați cu ZYTIGA și de 3,6 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,673; Î 95%: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Durerea

Procentul de pacienți care au resimțit ameliorarea durerii a fost semnificativ statistic mai mare în grupul tratat cu ZYTIGA comparativ cu grupul placebo (44% față de 27%, $p = 0,0002$). Pacienții care au răspuns la tratament, adică la care durerea s-a ameliorat au fost definiți ca pacienți care au înregistrat în ultimele 24 ore o reducere de minimum 30% față de valoarea inițială a celui mai mare scor BPI-SF de evaluare a intensității durerii, fără nicio creștere a scorului de utilizare a analgezicelor, observată la două evaluări consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. Numai pacienții cu un scor de durere inițial ≥ 4 și cei cu cel puțin încă un scor de evaluare a durerii după valoarea inițială (N = 512) au fost evaluați în ceea ce privește ameliorarea durerii.

La 6 luni (22% față de 28%), 12 luni (30% față de 38%) și 18 luni (35% față de 46%) un procent mai mic de pacienți tratați cu ZYTIGA au înregistrat o progresie a durerii comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Progresia durerii a fost definită ca o creștere în ultimele 24 ore a celui mai mare scor BPI-SF de evaluare a intensității durerii $\geq 30\%$ față de valoarea inițială, fără nicio scădere a scorului de utilizare a analgezicelor, observată la două evaluări consecutive, sau o creștere $\geq 30\%$ a scorului de utilizare a analgezicelor observată la două vizite consecutive. Timpul până la progresia durerii la percentila 25 a fost de 7,4 luni în grupul tratat cu ZYTIGA, comparativ cu 4,7 luni în grupul placebo.

Evenimente osoase asociate

La un procent mai mic de pacienți din grupul tratat cu ZYTIGA s-au înregistrat evenimente osoase, comparativ cu grupul placebo la 6 luni (18% față de 28%), 12 luni (30% față de 40%) și la 18 luni (35% față de 40%). Timpul până la primul eveniment musculo-scheletic la percentila 25 din grupul tratat cu ZYTIGA fost dublu față de grupul de control, și anume 9,9 luni comparativ cu 4,9 luni. Un eveniment osos a fost definit ca fiind o fractură patologică, compresie medulară, radioterapie paleativă la nivelul osului, sau intervenții chirurgicale la nivel osos.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ZYTIGA la toate subgrupele de copii și adolescenți cu neoplasm de prostată în stadiu avansat. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea de abirateronă acetat, farmacocinetica abirateronei și abirateronei acetat a fost studiată la subiecți sănătoși, la pacienți cu neoplasm de prostată metastatic în stadiu avansat și la subiecți fără neoplazii dar cu insuficiență hepatică sau renală. Abiraterona acetat este rapid convertită *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei de androgeni (vezi pct. 5.1).

Absorbție

După administrarea orală de abirateronă acetat în condiții de repaus alimentar, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime de abirateronă este de aproximativ 2 ore.

Administrarea de abirateronă acetat împreună cu alimente, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar, are ca rezultat o creștere de până la de 10 ori (ASC) și de până la de 17 ori (C_{max}) a expunerii sistemice medii la abirateronă, în funcție de conținutul în grăsimi al alimentelor. Având în vedere variația normală a conținutului și compoziției alimentelor la o masă, administrarea de ZYTIGA în timpul mesei poate determina expuneri foarte variabile. Prin urmare, ZYTIGA nu trebuie administrat împreună cu alimente. Aceasta trebuie administrat la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumat niciun aliment timp de cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA. Comprimetele trebuie înghițite întregi, cu apă (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La om, legarea abirateronei marcată cu ^{14}C de proteinele plasmatice este de 99,8%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 5630 l, sugerând că abiraterona se distribuie în proporție mare în țesuturile periferice.

Metabolizare

După administrarea orală de abirateronă acetat marcată cu ^{14}C , sub formă de capsule, abiraterona acetat este hidrolizată la abirateronă, care este supusă ulterior metabolizării, incluzând sulfatare, hidroxilare și oxidare, în principal la nivel hepatic. Majoritatea radioactivității circulante (aproximativ 92%) se găsește sub formă de metaboliți ai abirateronei. Din 15 metaboliți detectabili, doi metaboliți principali, abiraterona sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat, fiecare reprezintă aproximativ 43% din radioactivitatea totală.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a abirateronei este de aproximativ 15 ore pe baza datelor provenite de la subiecți sănătoși. După administrarea orală a 1000 mg abirateronă acetat marcată cu ^{14}C , aproximativ 88% din doza radioactivă se regăsește în materiile fecale și aproximativ 5% în urină. Principalii compuși prezenți în materiile fecale sunt abiraterona acetat și abiraterona nemodificate (aproximativ 55% și, respectiv 22% din doza administrată).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica abirateronei acetat a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică, ușoară sau moderată (Clasa A și respectiv B conform clasificării Child-Pugh) preexistentă și la subiecții sănătoși incluși în grupul de control. Expunerea sistemică la abirateronă după administrarea unei doze orale unice de 1000 mg a crescut cu aproximativ 11% și 260% la subiecții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară și, respectiv, moderată. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a abirateronei este prelungit la aproximativ 18 ore la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și la aproximativ 19 ore la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

În cadrul unui alt studiu clinic a fost evaluat profilul farmacocinetic al abirateronei la subiecții cu insuficiență hepatică severă preexistentă (n=8) (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) și la 8 subiecți sănătoși, martori cu funcție hepatică normală. ASC la abirateronă a crescut cu aproximativ 600%, iar fracția liberă a medicamentului a crescut cu 80% la subiecții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții care au prezentat funcție hepatică normală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă. Utilizarea abirateronei acetat trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată astfel ca beneficiile să depășească posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 4.4). Abiraterona acetat nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

La pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate în timpul tratamentului, poate fi necesară întreruperea tratamentului și ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

Farmacocinetica abirateronei acetat a fost comparată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal incluși într-un program stabil de hemodializă cu farmacocinetica la subiecții cu funcție renală normală, incluși în grupul de control. După administrarea unei doze orale unice de 1000 mg, expunerea sistemică la abirateronă nu a crescut la subiecții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă. Administrarea la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală severă, nu necesită reducerea dozei (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienții cu neoplasm de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă prudență la acești pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile privind evaluarea toxicității la animale, concentrațiile de testosteron circulant au fost reduse semnificativ. Ca urmare, s-a observat scăderea în greutate a organelor și modificări morfologice și/sau histopatologice la nivelul organelor de reproducere și al glandelor suprarenale, hipofizei și glandei mamare. Toate modificările au demonstrat reversibilitate completă sau parțială. Modificările la nivelul organelor de reproducere și organelor sensibile la androgeni sunt în concordanță cu farmacologia abirateronei. Toate modificările hormonale asociate tratamentului au dispărut ori s-au rezolvat după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni.

În cadrul studiilor pentru evaluarea fertilității atât la masculi cât și la femele de șobolan, abiraterona acetat a avut un efect de reducere a fertilității, care a fost complet reversibil după 4 - 16 săptămâni de la oprirea tratamentului cu abiraterona acetat.

În cadrul unui studiu privind evaluarea toxicității asupra dezvoltării la șobolan, abiraterona acetat a afectat sarcina, inclusiv a redus greutatea fetală și supraviețuirea. Cu toate că au fost observate efecte asupra organelor genitale externe, abiraterona acetat nu a fost teratogen.

În toate aceste studii privind toxicitatea asupra fertilității și dezvoltării efectuate la șobolan, toate efectele au fost corelate cu activitatea farmacologică a abirateronei.

Cu excepția modificărilor la nivelul organelor de reproducere observate în toate studiile privind evaluarea toxicității la animale, datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității și a potențialului carcinogen. Abiraterona acetat nu a prezentat un potențial carcinogenic într-un studiu cu durata de 6 luni la șoareci transgenici (Tg.rasH2). Într-un studiu privind carcinogenicitatea cu durata de 24 luni la șobolan, abiraterona acetat a crescut incidența neoplasmelor celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor. Se consideră că acest rezultat este asociat cu acțiunea farmacologică a abirateronei și specifică șobolanului. Abiraterona acetat nu a fost carcinogenică la femelele șobolan.

Substanța activă, abiraterona, prezintă un risc pentru mediul acvatic, în special pentru pești.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (silicifiată)
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză 2910 (15 mPa.S)
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Laurilsulfat de sodiu

Învelișul comprimatului
Oxid negru de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)
Macrogol 3350
Polivinil alcool
Talc
Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVdC/PE/PVC a câte 14 comprimate filmate, într-un ambalaj tip portofel. Fiecare ambalaj secundar conține 4 ambalaje de tip portofel (56 comprimate filmate).

Blistere din PVdC/PE/PVC a câte 12 comprimate filmate, într-un ambalaj tip portofel. Fiecare ambalaj secundar conține 5 ambalaje de tip portofel (60 comprimate filmate).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 5.3)

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/714/002 – 56 comprimate filmate (4 ambalaje de tip portofel a câte 14 comprimate)

EU/1/11/714/003 – 60 comprimate filmate (5 ambalaje de tip portofel a câte 12 comprimate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 Septembrie 2011

Data ultimei reautorizări: 26 mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil cu eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicamentul eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente:
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 250 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZYTIGA 250 mg comprimate
abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abirateronă acetat 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se lua ZYTIGA cu cel puțin două ore după masă și a nu consuma alimente cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Gravidele sau femeile care ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze ZYTIGA fără mănuși.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/714/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYTIGA 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIUNAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 250 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZYTIGA 250 mg comprimate
abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abirateronă acetat 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se lua ZYTIGA cu cel puțin două ore după masă și a nu consuma alimente cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Gravidele sau femeile care ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze ZYTIGA fără mănuși.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/714/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE 500 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZYTIGA 500 mg comprimate filmate
abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține abirateronă acetat 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

56 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se lua ZYTIGA cu cel puțin două ore după masă și a nu consuma alimente cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/714/002 (56 comprimate filmate)
EU/1/11/714/003 (60 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYTIGA 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIUNAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC- DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Ambalaj de tip portofel 500 mg (30 zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYTIGA 500 mg comprimate filmate
abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține abirateronă acetat 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

12 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Completați zilele săptămânii dumneavoastră

Data de inițiere a tratamentului:

Ziua

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Luați ZYTIGA la cel puțin două ore după masă și nu mâncați nimic timp de cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

Comprimatele nu trebuie rupte.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/714/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZYTIGA 500 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Ambalaj de tip portofel 500 mg (28 zile)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYTIGA 500 mg comprimate filmate
abirateronă acetat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține abirateronă acetat 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Luați ZYTIGA la cel puțin două ore după masă și nu mâncați nimic timp de cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

Comprimatele nu trebuie rupte.

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/714/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ZYTIGA 500 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister 500 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZYTIGA 500 mg comprimate filmate
abirateronă acetat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ZYTIGA 250 mg comprimate abirateronă acetat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ZYTIGA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați ZYTIGA
3. Cum să luați ZYTIGA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZYTIGA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZYTIGA și pentru ce se utilizează

ZYTIGA conține o substanță activă denumită abirateronă acetat. Medicamentul se utilizează pentru tratamentul cancerului de prostată la bărbații adulți, care s-a răspândit în alte părți ale corpului. ZYTIGA împiedică organismul dumneavoastră să producă testosteron; acest lucru poate încetini dezvoltarea cancerului de prostată.

În cazul în care ZYTIGA este prescris într-un stadiu incipient al bolii, atunci când aceasta încă mai răspunde la terapia hormonală, acesta se utilizează în asociere cu un tratament care reduce nivelul de testosteron (terapie de deprivare de androgeni).

Atunci când luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va prescrie și un alt medicament numit prednison sau prednisolon. Acest lucru va reduce posibilitatea de a avea tensiune arterială mare, de a reține apă în organism (retenție de lichide) sau de a prezenta concentrații scăzute ale unui element chimic din sânge, numit potasiu.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați ZYTIGA

Nu luați ZYTIGA

- dacă sunteți alergic la abirateronă acetat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă sunteți femeie, în special dacă sunteți gravidă. ZYTIGA este indicat pentru administrare numai la bărbați.
- dacă aveți o afecțiune gravă a ficatului.
- în combinație cu Ra-223 (care este utilizat pentru tratamentul cancerului de prostată).

Nu luați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți afecțiuni ale ficatului
- dacă vi s-a spus că aveți tensiune arterială mare sau insuficiență cardiacă, sau concentrație scăzută de potasiu în sânge (concentrația scăzută de potasiu în sânge poate crește riscul de probleme ale ritmului inimii)
- dacă ați avut alte afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge
- dacă aveți bătăi ale inimii neregulate sau rapide
- dacă aveți dificultăți de respirație
- dacă ați luat în greutate rapid
- dacă aveți umflături la nivelul tălpilor, gleznelor sau picioarelor
- dacă ați luat în trecut un medicament pentru cancerul de prostată, cunoscut sub numele de ketoconazol
- despre necesitatea de a lua acest medicament împreună cu prednison sau prednisolon
- despre posibilele reacții adverse asupra oaselor dumneavoastră
- dacă aveți valori mari al zahărului în sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a spus că aveți orice tip de afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge, inclusiv probleme de ritm al inimii (aritmie) sau dacă urmați tratament pentru aceste afecțiuni.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți pielea sau ochii îngălbeniți, urina închisă la culoare sau senzație de greață severă sau vărsături, ar putea să fie semne sau simptome ale unor tulburări ale ficatului. Rareori, este posibilă apariția insuficienței funcției ficatului (denumită insuficiență hepatică acută) care poate să conducă la deces.

Este posibilă apariția scăderii numărului de celule roșii din sânge, scăderii apetitului sexual (libidoului), slăbiciunii musculare și/sau durerii musculare.

ZYTIGA nu trebuie administrat în combinație cu Ra-223, din cauza unei posibile creșteri a riscului de fracturi sau deces.

Dacă plănuieți să luați Ra-223 după tratamentul cu ZYTIGA și prednison/prednisolon, trebuie să așteptați 5 zile înainte de a începe tratamentul cu Ra-223.

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Monitorizarea valorilor sanguine

ZYTIGA vă poate afecta funcția ficatului și este posibil să nu aveți niciun simptom. Atunci când luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va efectua analize ale sângelui periodic pentru a observa orice efecte asupra funcției ficatului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți. Dacă ZYTIGA este accidental ingerat de un copil sau adolescent, mergeți imediat la spital și luați ambalajul cu dumneavoastră pentru a îl arăta medicului de urgență.

ZYTIGA împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta este important deoarece ZYTIGA poate crește efectul unor medicamente, inclusiv medicamente pentru inimă, tranchilizante, medicamente pe bază de plante (de exemplu, sunătoarea) sau altele. Medicul dumneavoastră poate dori să modifice doza acestor medicamente. De asemenea, unele medicamente pot să crească sau să scadă efectele ZYTIGA. Aceasta poate duce la apariția de reacții adverse sau ZYTIGA nu acționează așa cum trebuie.

Tratamentul de deprivare de androgeni poate crește riscul tulburărilor de ritm al inimii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați tratament cu medicamente

- utilizate pentru a trata probleme ale ritmului inimii (de exemplu, chinidină, procainamidă, amiodaronă și sotalol);
- cunoscute pentru creșterea riscului tulburărilor de ritm al inimii [de exemplu, metadonă (utilizată pentru calmarea durerii și ca parte a tratamentului de detoxifiere în dependența de droguri), moxifloxacină (un antibiotic), antipsihotice (utilizate pentru afecțiuni psihice grave)].

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus.

ZYTIGA împreună cu alimente

- Acest medicament nu trebuie administrat cu alimente (vezi punctul 3 „Utilizarea acestui medicament”)
- Utilizarea ZYTIGA împreună cu alimente poate provoca reacții adverse.

Sarcina și alăptarea

ZYTIGA nu este recomandat pentru utilizare la femei.

- Acest medicament poate dăuna copilului nenăscut dacă este luat de către gravide.
- Gravidele sau femeile care pot fi gravide trebuie să poarte mănuși dacă este nevoie să atingă sau să manipuleze ZYTIGA.
- Dacă aveți contact sexual cu o femeie care ar putea rămâne gravidă, folosiți prezervativul și o altă metodă contraceptivă eficientă. Dacă aveți contact sexual cu gravidă, folosiți prezervativul pentru a proteja copilul nenăscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

ZYTIGA conține lactoză și sodiu

- ZYTIGA conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- De asemenea, acest medicament conține aproximativ 27 mg de sodiu pe doza zilnică de patru comprimate. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum să luați ZYTIGA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

Doza recomandată este de 1000 mg (patru comprimate) administrate o dată pe zi.

Utilizarea acestui medicament

- Luați acest medicament pe cale orală.
- **Nu luați ZYTIGA împreună cu alimente.**
- **Luați ZYTIGA la cel puțin două ore după ce ați mâncat și nu mâncați nimic cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA** (vezi punctul 2 “ZYTIGA împreună cu alimente”).
- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă.
- Nu rupeți comprimatele.
- ZYTIGA se administrează împreună cu un medicament numit prednison sau prednisolon. Luați prednison sau prednisolon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.
- Trebuie să luați prednison sau prednisolon în fiecare zi, pe perioada tratamentului cu ZYTIGA.
- În cazul unei urgențe medicale, poate fi necesară modificarea dozei de prednison sau prednisolon pe care o luați. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă este necesar să modificați

doza de prednison sau prednisolon pe care o luați. Nu încetați să luați prednison sau prednisolon, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie și alte medicamente în timp ce luați ZYTIGA și prednison sau prednisolon.

Dacă luați mai mult ZYTIGA decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la spital.

Dacă uitați să luați ZYTIGA

- Dacă uitați să luați ZYTIGA sau prednison sau prednisolon, luați doza uzuală în ziua următoare.
- Dacă uitați să luați ZYTIGA sau prednison sau prednisolon timp de mai mult de o zi, adresați-vă fără întârziere medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați ZYTIGA

Nu încetați să luați ZYTIGA sau prednison sau prednisolon, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați ZYTIGA și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele:

- Slăbiciune musculară, spasme musculare sau ritm neregulat de bătaie a inimii (palpitații). Acestea pot fi semne că valorile concentrației de potasiu din sânge sunt scăzute.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Acumulare de lichide la nivelul membrelor inferioare sau picioarelor, concentrații scăzute ale potasiului în sânge, valori crescute la testele funcției ficatului, tensiune arterială mare, infecție a tractului urinar, diaree.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Concentrații ridicate ale lipidelor în sânge, durere în piept, bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială), insuficiență cardiacă, ritm rapid de bătaie a inimii, infecție gravă numită septicemie, fracturi osoase, indigestie, sânge în urină, erupții trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Tulburări ale glandei suprarenale (legate de acumularea sării și a apei în organism), tulburări ale ritmului bătăilor inimii (aritmie), slăbiciune musculară și/sau durere musculară.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Iritație pulmonară (denumită și alveolită alergică).

Insuficiență a funcției ficatului (denumită insuficiență hepatică acută).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Atac de cord, modificări pe EKG- electrocardiogramă (prelungirea intervalului QT).

Pierderea masei osoase poate apărea la bărbații tratați pentru cancer de prostată. ZYTIGA, în asociere cu prednison sau prednisolon, poate crește pierderea de masă osoasă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZYTIGA

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați acest medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZYTIGA

- Substanța activă este abirateronă acetat. Fiecare comprimat conține abirateronă acetat 250 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, povidonă (K29/K32), dioxid de siliciu coloidal anhidru și laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2, „Zytiga conține lactoză și sodiu”).

Cum arată ZYTIGA și conținutul ambalajului

- ZYTIGA se prezintă sub formă de comprimate ovale, de culoare albă până la aproape albă (15,9 mm lungime x 9,5 mm lățime), marcate cu “AA250” pe una din fețe.
- Comprimatele sunt disponibile în flacoane din plastic cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 120 comprimate. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park - Edifício 9
2740-262 Porto Salvo
Portugal
Tel: +351 21 43 68 600

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

ZYTIGA 500 mg comprimate filmate abirateronă acetat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este ZYTIGA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați ZYTIGA
3. Cum să luați ZYTIGA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZYTIGA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZYTIGA și pentru ce se utilizează

ZYTIGA conține o substanță activă denumită abirateronă acetat. Medicamentul se utilizează pentru tratamentul cancerului de prostată la bărbații adulți, care s-a răspândit în alte părți ale corpului. ZYTIGA împiedică organismul dumneavoastră să producă testosteron; acest lucru poate încetini dezvoltarea cancerului de prostată.

În cazul în care ZYTIGA este prescris într-un stadiu incipient al bolii, atunci când aceasta încă mai răspunde la terapia hormonală, acesta se utilizează în asociere cu un tratament care reduce nivelul de testosteron (terapie de deprivare de androgeni).

Atunci când luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va prescrie și un alt medicament numit prednison sau prednisolon. Acest lucru va reduce posibilitatea de a avea tensiune arterială mare, de a reține apă în organism (retenție de lichide) sau de a prezenta concentrații scăzute ale unui element chimic din sânge, numit potasiu.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați ZYTIGA

Nu luați ZYTIGA

- dacă sunteți alergic la abirateronă acetat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă sunteți femeie, în special dacă sunteți gravidă. ZYTIGA este indicat pentru administrare numai la bărbați.
- dacă aveți o afecțiune gravă a ficatului.
- în combinație cu Ra-223 (care este utilizat pentru tratamentul cancerului de prostată).

Nu luați acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți afecțiuni ale ficatului
- dacă vi s-a spus că aveți tensiune arterială mare sau insuficiență cardiacă, sau concentrație scăzută de potasiu în sânge (concentrația scăzută de potasiu în sânge poate crește riscul de probleme ale ritmului inimii)
- dacă ați avut alte afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge
- dacă aveți bătăi ale inimii neregulate sau rapide
- dacă aveți dificultăți de respirație
- dacă ați luat în greutate rapid
- dacă aveți umflături la nivelul tălpilor, gleznelor sau picioarelor
- dacă ați luat în trecut un medicament pentru cancerul de prostată, cunoscut sub numele de ketoconazol
- despre necesitatea de a lua acest medicament împreună cu prednison sau prednisolon
- despre posibilele reacții adverse asupra oaselor dumneavoastră
- dacă aveți valori mari ale zahărului în sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a spus că aveți orice tip de afecțiuni ale inimii sau ale vaselor de sânge, inclusiv probleme de ritm al inimii (aritmie) sau dacă urmați tratament pentru aceste afecțiuni.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți pielea sau ochii îngălbeniți, urina închisă la culoare sau senzație de greață severă sau vărsături, ar putea să fie semne sau simptome ale unor tulburări ale ficatului. Rareori, este posibilă apariția insuficienței funcției ficatului (denumită insuficiență hepatică acută) care poate să conducă la deces.

Este posibilă apariția scăderii numărului de celule roșii din sânge, scăderii apetitului sexual (libidoului), slăbiciunii musculare și/sau durerii musculare.

ZYTIGA nu trebuie administrat în combinație cu Ra-223, din cauza unei posibile creșteri a riscului de fracturi sau deces.

Dacă plănuieți să luați Ra-223 după tratamentul cu ZYTIGA și prednison/prednisolon, trebuie să așteptați 5 zile înainte de a începe tratamentul cu Ra-223.

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua acest medicament.

Monitorizarea valorilor sanguine

ZYTIGA vă poate afecta funcția ficatului și este posibil să nu aveți niciun simptom. Atunci când luați acest medicament, medicul dumneavoastră vă va efectua analize ale sângelui periodic pentru a observa orice efecte asupra funcției ficatului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți. Dacă ZYTIGA este accidental ingerat de un copil sau adolescent, mergeți imediat la spital și luați ambalajul cu dumneavoastră pentru a îl arăta medicului de urgență.

ZYTIGA împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta este important deoarece ZYTIGA poate crește efectul unor medicamente, inclusiv medicamente pentru inimă, tranchilizante, medicamente pe bază de plante (de exemplu, sunătoarea) sau altele. Medicul dumneavoastră poate dori să modifice doza acestor medicamente. De asemenea, unele medicamente pot să crească sau să scadă efectele ZYTIGA. Aceasta poate duce la apariția de reacții adverse sau ZYTIGA nu acționează așa cum trebuie.

Tratamentul de deprivare de androgeni poate crește riscul tulburărilor de ritm al inimii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați tratament cu medicamente

- utilizate pentru a trata probleme ale ritmului inimii (de exemplu, chinidină, procainamidă, amiodaronă și sotalol);
- cunoscute pentru creșterea riscului tulburărilor de ritm al inimii [de exemplu, metadonă (utilizată pentru calmarea durerii și ca parte a tratamentului de detoxifiere în dependența de droguri), moxifloxacină (un antibiotic), antipsihotice (utilizate pentru afecțiuni psihice grave)].

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai sus.

ZYTIGA împreună cu alimente

- Acest medicament nu trebuie administrat cu alimente (vezi punctul 3 „Utilizarea acestui medicament”)
- Utilizarea ZYTIGA împreună cu alimente poate provoca reacții adverse.

Sarcina și alăptarea

ZYTIGA nu este recomandat pentru utilizare la femei.

- Acest medicament poate dăuna copilului nenăscut dacă este luat de către gravide.
- Dacă aveți contact sexual cu o femeie care ar putea rămâne gravidă, folosiți prezervativul și o altă metodă contraceptivă eficientă. Dacă aveți contact sexual cu gravidă, folosiți prezervativul pentru a proteja copilul nenăscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

ZYTIGA conține lactoză și sodiu

- ZYTIGA conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- De asemenea, acest medicament conține aproximativ 27 mg de sodiu pe doza zilnică de două comprimate. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum să luați ZYTIGA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

Doza recomandată este de 1000 mg, (două comprimate) administrate o dată pe zi.

Utilizarea acestui medicament

- Luați acest medicament pe cale orală.
- **Nu luați ZYTIGA împreună cu alimente.**
- **Luați ZYTIGA la cel puțin două ore după ce ați mâncat și nu mâncați nimic cel puțin o oră după administrarea ZYTIGA** (vezi punctul 2 “ZYTIGA împreună cu alimente”).
- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă.
- Nu rupeți comprimatele.
- ZYTIGA se administrează împreună cu un medicament numit prednison sau prednisolon. Luați prednison sau prednisolon exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.
- Trebuie să luați prednison sau prednisolon în fiecare zi, pe perioada tratamentului cu ZYTIGA.
- În cazul unei urgențe medicale, poate fi necesară modificarea dozei de prednison sau prednisolon pe care o luați. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă este necesar să modificați doza de prednison sau prednisolon pe care o luați. Nu încetați să luați prednison sau prednisolon, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie și alte medicamente în timp ce luați ZYTIGA și prednison sau prednisolon.

Dacă luați mai mult ZYTIGA decât trebuie

Dacă luați mai mult decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la spital.

Dacă uitați să luați ZYTIGA

- Dacă uitați să luați ZYTIGA sau prednison sau prednisolon, luați doza uzuală în ziua următoare.
- Dacă uitați să luați ZYTIGA sau prednison sau prednisolon timp de mai mult de o zi, adresați-vă fără întârziere medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați ZYTIGA

Nu încetați să luați ZYTIGA sau prednison sau prednisolon, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați ZYTIGA și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele:

- Slăbiciune musculară, spasme musculare sau ritm neregulat de bătaie a inimii (palpitații). Acestea pot fi semne că valorile concentrației de potasiu din sânge sunt scăzute.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Acumulare de lichide la nivelul membrelor inferioare sau picioarelor, concentrații scăzute ale potasiului în sânge, valori crescute la testele funcției ficatului, tensiune arterială mare, infecție a tractului urinar, diaree.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Concentrații ridicate ale lipidelor în sânge, durere în piept, bătaii neregulate ale inimii (fibrilație atrială), insuficiență cardiacă, ritm rapid de bătaie a inimii, infecție gravă numită septicemie, fracturi osoase, indigestie, sânge în urină, erupții trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Tulburări ale glandei suprarenale (legate de acumularea sării și a apei în organism), tulburări ale ritmului bătăilor inimii (aritmie), slăbiciune musculară și/sau durere musculară.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

Iritație pulmonară (denumită și alveolită alergică).

Insuficiență a funcției ficatului (denumită insuficiență hepatică acută).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Atac de cord, modificări pe EKG- electrocardiogramă (prelungirea intervalului QT).

Pierderea masei osoase poate apărea la bărbații tratați pentru cancer de prostată. ZYTIGA, în asociere cu prednison sau prednisolon, poate crește pierderea de masă osoasă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZYTIGA

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și ambalajul tip portofel și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați acest medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZYTIGA

- Substanța activă este abirateronă acetat. Fiecare comprimat filmat conține abirateronă acetat 500 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină (silicifiată), croscarmeloză sodică, hipromeloză 2910 (15 mPa.S); lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru; și laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2, „Zytiga conține lactoză și sodiu”). Învelișul filmat al comprimatului conține oxid negru de fer (E172); oxid roșu de fer (E172); macrogol 3350; polivinil alcool; talc; și dioxid de titan.

Cum arată ZYTIGA și conținutul ambalajului

- ZYTIGA se prezintă sub formă de comprimate filmate de formă ovală, de culoare violet (20 mm lungime și 10 mm lățime) marcate cu “AA” pe una din fețe și cu “500” pe cealaltă față.
- Fiecare cutie cu tratament pentru 28 de zile conține 56 comprimate filmate, în 4 ambalaje tip portofel, a câte 14 comprimate filmate fiecare.
- Fiecare cutie cu tratament pentru 30 de zile conține 60 comprimate filmate, în 5 ambalaje tip portofel, a câte 12 comprimate filmate fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorul autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park - Edifício 9
2740-262 Porto Salvo
Portugal
Tel: +351 21 43 68 600

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru abirateronă, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Pe baza unei evaluări cumulate a datelor în legătură cu latența cazurilor de rabdomioliză/miopatie, aproape jumătate din aceste cazuri au apărut între 1 până la 6 luni după inițierea tratamentului cu abirateronă acetat (AA). Pe baza acestei tendințe observate, informațiile despre produs (RCP punctul 4.4) trebuie actualizate pentru a reflecta faptul că rabdomioliza/miopatia este posibil să apară între 1 până la 6 luni după inițierea tratamentului cu AA.

În plus, punctele 4.3 și 4.4 ale RCP trebuie modificate pentru a reflecta contraindicația de a utiliza Xofigo (Radiu-223) în asociere cu abirateronă acetat și prednison/prednisolon și pentru a include riscul crescut de fracturi și mortalitate la pacienți tratați cu Radiu-223 în combinație cu abirateronă.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru abirateronă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin abirateronă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.