

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

ZYTIGA 250 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 189 mg laktoze in 6,8 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do sivo bele ovalne tablete (dolge 15,9 mm in široke 9,5 mm), z vtisnjeno oznako AA250 na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ZYTIGA je indicirano za uporabo skupaj s prednizonom ali prednizolonom:

- za zdravljenje na novo diagnosticiranega hormonsko občutljivega metastatskega raka prostate z visokim tveganjem (mHSPC – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – Androgen Deprivation Therapy) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate (mCRPC– Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje mCRPC pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo lahko predpiše zdravnik specialist ustreznega področja.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1.000 mg (štiri 250 mg tablete) v enem odmerku na dan, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte “Način uporabe” v nadaljevanju). Jemanje tablet s hrano poveča sistemsko izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### *Odmerek prednizona ali prednizolona*

mHSPC: zdravilo ZYTIGA se jemlje skupaj s 5 mg prednizona ali prednizolona na dan.

mCRPC: zdravilo ZYTIGA se jemlje skupaj z 10 mg prednizona ali prednizolona na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medikamentozno kastracijo z analogi gonadorelina (luteinizirajoči hormon sproščujočega hormona, LHRH).

### *Priporočeno spremljanje*

Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec. Krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu in zastajanje tekočine je treba spremljati enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4). Bolnike s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno pupuščanje je treba spremljati v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z zdravilom ZYTIGA, je treba razmisliti o vzdrževanju koncentracije kalija  $\geq 4,0$  mmol/l. Pri bolnikih s stopnjo toksičnosti  $\geq 3$ , vključno s hipertenzijo, hipokaliemijo, edemom in drugimi nemineralokortikoidnimi toksičnostmi, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti primerno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA lahko ponovno uvedemo, ko se simptomi toksičnosti povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

V primeru izpuščenega dnevnega odmerka zdravila ZYTIGA ali prednizona oziroma prednizolona je treba zdravljenje naslednji dan nadaljevati z običajnimi odmerki.

### *Hepatotoksičnost*

Če med zdravljenjem pride do hepatotoksičnosti (povečanje koncentracije alaninaminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] za več kot 5-kratnik zgornje normalne vrednosti) je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4). Po normalizaciji izvidov jetrnih testov na vrednosti, ki jih je bolnik imel pred začetkom zdravljenja, lahko zdravljenje ponovno uvedemo z zmanjšanim odmerkom 500 mg (dve tableti) enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba najmanj vsaka dva tedna v naslednjih treh mesecih, nato pa mesečno spremljati koncentracije serumskih aminotransferaz. Če se hepatotoksičnost ponovno pojavi pri jemanju zmanjšane odmerka 500 mg na dan, je treba zdravljenje prekiniti.

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojavnosti hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od zgornje normalne vrednosti (ULN-upper limit of normal)) moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago okvaro jeter Child-Pugh razreda A ni treba prilagajati odmerkov.

Dokazano je, da se pri zmernih okvarah jeter (Child-Pugh razreda B) po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg abirateronacetata (glejte poglavje 5.2) za približno štiri-krat poveča sistemska izpostavljenost abirateronu. O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni podatkov. Prilagoditve odmerkov se ne da napovedati. Previdnost pri oceni uporabe zdravila ZYTIGA je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila ZYTIGA ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### *Okvara ledvic*

Bolnikom z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov (glejte poglavje 5.2). Ni kliničnih izkušenj o zdravljenju bolnikov z rakom prostate in hudo okvaro ledvic. Pri teh bolnikih svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila ZYTIGA pri otrocih ni smiselna.

### Način uporabe

Zdravilo ZYTIGA se jemlje peroralno.

Tablete je treba jemati najmanj dve uri po obroku. Po jemanju tablet bolnik vsaj še eno uro ne sme jesti. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Ženske, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila ZYTIGA sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223, je kontraindicirana.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Hipertenzija, hipokaliemija, zastajanje tekočin in srčno popuščanje zaradi presežka mineralokortikoidov

Zdravilo ZYTIGA lahko povzroča hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.8). Do tega pride zaradi zvišanja koncentracij mineralokortikoidov, kar je posledica zaviranja CYP17 (glejte poglavje 5.1). Sočasna uporaba kortikosteroidov zavira delovanje adenokortikotropnega hormona (ACTH), kar zmanjšuje pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko osnovno bolezen poslabšajo zvišan krvni tlak, hipokaliemija (na primer bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide) ali zastajanje tekočin (na primer bolniki s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo in bolniki s hudo ledvično okvaro).

Pri uporabi zdravila ZYTIGA pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, klinično pomembno srčno boleznijo, kot so miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem stopnje III ali IV (študija 301) ali srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association) ali vrednostjo iztisnega deleža srca < 50%, niso bili vključeni v študije faze 3 z zdravilom ZYTIGA. Bolniki z atrijsko fibrilacijo ali z drugimi srčnimi aritmijami, ki so zahtevale zdravljenje, niso bili vključeni v študiji 3011 in 302. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction) < 50% ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV (študija 301) ali s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji NYHA niso dokazali varnosti uporabe zdravila ZYTIGA (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščanja, nenadzorovane hipertenzije ali srčni dogodki kot je ishemična bolezen srca) je potrebno pred začetkom zdravljenja oceniti srčno funkcijo (ehokardiogram). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZYTIGA je treba zdraviti srčno popuščanje in optimizirati srčno funkcijo. Urediti in spremljati je treba hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin. V prvih treh mesecih zdravljenja je treba na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec, spremljati krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu, zastajanje tekočin (pridobivanje telesne mase, periferni edem) ter druge znake in simptome kongestivnega srčnega popuščanja in odpravljati nepravilnosti. Pri bolnikih s hipokaliemijo, povezano z zdravilom ZYTIGA, so poročali o podaljšanju intervala QT. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije (glejte poglavje 4.2) je treba srčno funkcijo oceniti, uvesti ustrezno zdravljenje in preučiti možnost prekinitve tega zdravljenja.

##### Hepatotoksičnost in okvara jeter

V nadzorovanih kliničnih študijah je prihajalo do izrazitih zvišanj koncentracij jetrnih encimov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje ali spremeniti odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.8). Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba najprej izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato pa prve tri mesece zdravljenja vsaka dva tedna in pozneje enkrat na mesec. Če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti koncentracijo aminotransferaz v serumu. Če kadarkoli pride do zvišanja koncentracij ALT ali AST nad 5-kratno ULN, je treba zdravljenje takoj prekiniti in skrbno spremljati delovanje jeter. Zdravljenje je mogoče ponovno uvesti, šele ko se vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na bolnikove izhodiščne vrednosti, ter z nižjim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od ULN), moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

Bolniki z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom niso bili vključeni v klinična preskušanja, zato ni podatkov, ki bi podpirali uporabo zdravila ZYTIGA pri tej populaciji.

Podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni. Previdnost pri oceni uporabe zdravila ZYTIGA je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila ZYTIGA ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o akutni odpovedi jeter in fulminantnem hepatitisu, v nakaterih primerih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

#### Prekinitiv zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

Pri ukinitvi prednizona oziroma prednizolona je potrebna previdnost, bolnika pa je treba opazovati glede razvoja adrenokortikalne insuficience. Če bolnik po ukinitvi kortikosteroidov še jemlje zdravilo ZYTIGA, ga je treba opazovati glede simptomov, ki jih povzroča presežek mineralokortikoidov (glejte zgoraj).

Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov.

#### Kostna gostota

Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila ZYTIGA v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča.

#### Predhodna uporaba ketokonazola

Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje.

#### Hiperglikemija

Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo, zato je potrebno pri sladkornih bolnikih redno meriti koncentracijo glukoze v krvi.

#### Sočasna uporaba kemoterapije

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila ZYTIGA in citotoksične kemoterapije ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

#### Intoleranca za pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje tudi več kot 1 mmol (oziroma 27,2 mg) natrija na odmerek (v štirih tabletah). To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### Morebitno tveganje

Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate in pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ZYTIGA, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija.

#### Učinki na mišično-skeletni sistem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA so poročali o primerih miopatije in rbdomiolize. Do večine teh primerov je prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Bolniki so ozdraveli po ukinitvi zdravljenja z zdravilom ZYTIGA. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rbdomiolizo, je potrebna previdnost.

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaradi tveganja za manjšo izpostavljenost abirateronu se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

#### Abirateron in prednizon/prednizolon v kombinaciji z Ra-223

Zdravljenje z abirateronom in prednizonom/prednizolonom v kombinaciji z Ra-223 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) zaradi povečanega tveganja za zlome in trenda za povečano umrljivost med bolniki z rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome, kar so opazili v kliničnih študijah.

Priporočljivo je, da se zdravljenja z Ra-223 ne uvede še najmanj 5 dni po zadnjem odmerjanju zdravila ZYTIGA v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Vpliv hrane na abirateronacetat

Jemanje zdravila skupaj s hrano bistveno poveča absorpcijo abirateronacetata. Učinkovitosti in varnosti pri jemanju skupaj s hrano niso ugotavljali. Zato se tega zdravila ne sme jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

##### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

###### *Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost abirateronu*

V kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan, 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1.000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC abiraterona v plazmi zmanjšala za 55%.

Med zdravljenjem se uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, fenobarbital, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) izogibajte, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja.

V posameznih kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, sočasno dajanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko abiraterona.

###### *Možnost vpliva abiraterona na izpostavljenost drugim zdravilom*

Abirateron je zaviralec jetrnih encimov za presnovo zdravil CYP2D6 in CYP2C8.

V študiji učinkov abirateronacetata (skupaj s prednizonom) na enkratni odmerek dekstrometorfana (substrat CYP2D6) se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC<sub>24</sub> dekstrometorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33%.

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistimi z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Treba je presoditi o zmanjšanju odmerka zdravila z majhno terapevtsko širino, ki ga presnavlja CYP2D6. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6, spadajo metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol (zadnje tri učinkovine se preko CYP2D6 pretvorijo v aktivne protibolečinske presnovke).

V študiji medsebojnega delovanja zdravil s CYP2C8 pri zdravih osebah se je AUC pioglitazona zvečala za 46% in AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pri jemanju skupaj z enkratnim 1.000 mg odmerkom abirateronacetata zmanjšala za 10%. Čeprav ti rezultati kažejo, da ni pričakovati klinično pomembne zvečane izpostavljenosti ob sočasnem jemanju zdravila ZYTIGA z zdravili, ki se izločajo predvsem s CYP2C8, je treba bolnike spremljati glede znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom.

Pokazalo se je, da glavna presnovka abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi *in vitro* zavirata prizemni prenašalec OATP1B1 v jetrih. Posledica je lahko zvišanje koncentracije zdravil, ki se izločajo z OATP1B1. Kliničnih podatkov, ki bi potrdili medsebojno delovanje na osnovi prenašalca, ni.

*Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT*

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, zato je pri uporabi zdravila ZYTIGA skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes* razreda IA (na primer kinidin, dizopramid) ali razreda III (na primer amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmiki, metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki, itd. potrebna previdnost.

#### *Sočasna uporaba s spironolaktonom*

Spironolakton se veže na androgene receptorje in lahko zveča koncentracije za prostato specifičnega antigena (PSA). Sočasna uporaba z zdravilom ZYTIGA ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Podatkov o uporabi zdravila ZYTIGA med nosečnostjo pri ljudeh ni. Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah v rodni dobi.

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so abirateron oziroma njegovi presnovki prisotni v spermi. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, mora uporabljati kondom. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, je treba poleg kondoma uporabljati še katero od drugih učinkovitih metod kontracepcije. V študijah pri živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Nosečnost

Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah. Kontraindicirano je pri ženskah, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

### Dojenje

Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah.

### Plodnost

Abirateron vpliva na plodnost pri samicah in samcih podgan, vendar so njegovi učinki reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo ZYTIGA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnosti zdravila

V analizi neželenih učinkov združenih študij faze 3 z zdravilom ZYTIGA so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri  $\geq 10\%$  bolnikov, periferni edem, hipokaliemija, hipertenzija, okužbe sečil ter zvišane koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze.

Drugi pomembni neželeni učinki zdravila vključujejo srčne bolezni, hepatotoksičnost, zlome in alergijski alveolitis.

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča zdravilo ZYTIGA, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze 3 so pričakovane mineralokortikoidne neželene učinke opazili pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: hipokaliemijo pri 18% v primerjavi z 8%, hipertenzijo pri 22% v primerjavi s 16% in zastajanje tekočin (periferni edeme) pri 23% v primerjavi s 17%. Pri 6% oziroma 2% bolnikov, ki so jemali abirateronacetat, so opazili hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; verzija 4.0), pri 8% oziroma 5% bolnikov so opazili hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (verzija 3.0) in zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje pri 1% oziroma 1% bolnikov. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

### Seznam neželenih učinkov zdravila

V študijah so bolnikom z napredovalim metastatskim rakom prostate, ki so prejeli enega od analogov LHRH ali so bili predhodno zdravljeni z orhidektomijo, dajali zdravilo ZYTIGA v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom prednizona ali prednizolona (5 mg ali 10 mg na dan, odvisno od indikacije).

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so navedeni po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posameznih kategorijah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki, poročani v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila**

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki in pogostnosti</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo pogosti: okužba sečil pogosti: sepsa
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	občasni: adrenalna insuficienca
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti: hipokaliemija pogosti: hipertrigliceridemija
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti: srčno popuščanje,* angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija občasni: druge aritmije neznana pogostnost: miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti: hipertenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	redki: alergijski alveolitis <sup>a</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	zelo pogosti: driska pogosti: dispepsija
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zelo pogosti: zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze in/ali zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze <sup>b</sup> redki: fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogosti: izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	občasni: miopatija, rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>	pogosti: hematurija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti: periferni edemi
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	pogosti: zlomi**

\* Srčno popuščanje vključuje tudi kongestivno popuščanje srca, disfunkcijo levega prekata in zmanjšan iztisni delež.

\*\* Zlomi vključujejo osteoporozo in vse vrste zlomov, razen patoloških zlomov.

<sup>a</sup> Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.

<sup>b</sup> Zvišane koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze vključuje zvečanje koncentracije ALT, AST in motnje v delovanju jeter.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so se pojavili naslednji neželeni učinki 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0): hipokaliemija pri 5%; okužba sečil pri 2%, zvišanje koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze pri 4%, hipertenzija pri 6%, zlomi pri 2%, periferni edemi, srčno popuščanje in atrijska fibrilacija pri 1%. Pri manj kot 1% bolnikov je prišlo do hipertrigliceridemije in angine pectoris 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0). Do okužbe sečil, zvišane koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze, hipokaliemije, srčnega popuščanja, atrijske fibrilacije in zlomov 4. stopnje po CTCAE (verzija 4.0) je prišlo pri manj kot 1% bolnikov.



Večjo incidenco hipertenzije in hipokaliemije so opažali pri populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011). V populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) so o hipertenziji poročali pri 36,7% bolnikov v primerjavi z 11,8% bolnikov v študiji 301 in 20,2% bolnikov v študiji 302. Hipokaliemijo so opažali pri 20,4% populacije hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) v primerjavi z 19,2% bolnikov v študiji 301 in 14,9% bolnikov v študiji 302.

Incidenca in resnost neželenih učinkov je bila večja v podskupini bolnikov z začetnim splošnim stanjem zmogljivosti ECOG2 in pri starejših bolnikih ( $\geq 75$ let).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Kardiovaskularni učinki*

V tri študije faze 3 niso vključili bolnikov z neurejeno hipertenzijo ali s klinično pomembno srčno boleznijo, kot je miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo ali z nestabilno angino pektoris ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po klasifikaciji NYHA (študija 301) oziroma s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) in bolnikov z iztisnim deležem  $< 50\%$ . Vsi vključeni bolniki (tako tisti, ki so prejeli zdravilo, kot tisti, ki so prejeli placebo) so bili sočasno zdravljeni z androgeno deprivacijo, večinoma z uporabo analogov gonadorelina, kar je bilo povezano s sladkorno boleznijo, z miokardnim infarktom, s cerebrovaskularnimi zapleti in z nenadno srčno smrtjo. Incidenca kardiovaskularnih neželenih učinkov v študijah faze 3 pri bolnikih, ki so jemali abirateronacetat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je takšna: atrijska fibrilacija 2,6% proti 2,0%, tahikardija 1,9% proti 1,0%, angina pektoris 1,7% proti 0,8%, srčno popuščanje 0,7% proti 0,2% in aritmija 0,7% proti 0,5%.

#### *Hepatotoksičnost*

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so poročali o hepatotoksičnosti z zvečanimi koncentracijami ALT, AST in celokupnega bilirubina. Skupaj so v kliničnih študijah faze 3 o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvišanje koncentracije ALT ali AST na  $> 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali zvišanje koncentracije bilirubina na  $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) poročali pri približno 6% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, večinoma v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja. V študiji 3011 so hepatotoksičnost 3. ali 4. stopnje opažali pri 8,4% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA. Zaradi hepatotoksičnosti je zdravljenje z zdravilom ZYTIGA prekinilo 10 bolnikov; pri dveh bolnikih se je pojavila hepatotoksičnost 2. stopnje, pri šestih bolnikih hepatotoksičnost 3. stopnje in pri dveh bolnikih hepatotoksičnost 4. stopnje. Noben bolnik pa v študiji 3011 ni umrl zaradi hepatotoksičnosti. V kliničnih študijah faze 3 je bila verjetnost za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije večja pri bolnikih, katerih vrednosti ALT ali AST so bile zvišane že v izhodišču, kakor pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti. Ko je pri bolnikih prišlo do zvišanja koncentracije bodisi ALT bodisi AST na  $> 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali do zvišanja koncentracije bilirubina na  $> 3$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so zdravljenje z abirateronacetatom začasno ali dokončno prekinili. V dveh primerih je prišlo do izrazitega zvišanja vrednosti testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4). Pri teh dveh bolnikih, ki sta imela v izhodišču normalno jetrno funkcijo, je prišlo do zvišanja koncentracije ALT oziroma AST na 15 do 40-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in do zvišanja koncentracije bilirubina na 2 do 6-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Po prekinitvi uporabe zdravila ZYTIGA so se vrednosti testov jetrne funkcije pri obeh bolnikih normalizirale in eden od obeh bolnikov se je spet začel zdraviti brez ponovnega zvišanja vrednosti navedenih parametrov. V študiji 302 so pri 35 (6,5%) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat opazili 3. ali 4. stopnjo zvišanja koncentracij ALT ali AST. Zvišanje koncentracij aminotransferaze je izzvenelo pri vseh, razen pri 3 bolnikih (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvišanjem koncentracije AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku zdravila ZYTIGA). V kliničnih študijah faze 3 so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvišanja koncentracije ALT in AST ali zaradi motnje v delovanju jeter poročali pri 1,1% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. O smrtnih primerih zaradi hepatotoksičnosti niso poročali.

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hepatotoksičnost manjše, saj v študije niso vključili bolnikov z že obstoječim hepatitisom ali izrazito patološkimi izvidi jetrne funkcije. V študijo 3011 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na  $> 2,5$ -kratniku zgornje normalne vrednosti,

bilirubina na > 1,5-kratniku zgornje normalne vrednosti ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter, bolnikov z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi okvare jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na  $\geq 2,5$ -kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih brez jetrnih metastaz oziroma na > 5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih s prisotnimi metastazami na jetrih. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi metastazami na jetrih; izključili so bolnike z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na  $\geq 2,5$ -kratniku zgornje meje normalnih vrednosti. Na patološke vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po znižanju testov jetrne funkcije na bolnikove izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolnikov z zvišanjem koncentracije ALT ali AST na > 20-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti niso začeli ponovno zdraviti. Varnost ponovnega zdravljenja pri takih bolnikih ni znana. Mehanizem toksičnega delovanja na jetra ni pojasnjen.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila ZYTIGA pri ljudeh so omejene.

Specifičnega antidota ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba jemanje prekiniti in uvesti splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem bolnika glede pojavljanja aritmij, hipokaliemije in znakov in simptomov zastajanja tekočin. Preveriti je treba tudi jetrno funkcijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje. Drugi hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, oznaka ATC: L02BX03

#### Mehanizem delovanja

Abirateronacetat (ZYTIGA) se *in vivo* pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov oziroma natančneje selektivno zavira encim 17 $\alpha$ -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17). Ta encim nastaja v tkivu mod, nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstenedion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s hidroksilacijo na mestu 17 $\alpha$  in s cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča tudi povečano tvorbo mineralokortikoidov v nadledvičnih žlezah (glejte poglavje 4.4).

Karcinom prostate, občutljiv za androgene, se odziva na zdravljenje, ki znižuje ravni androgenov. Zdravljenje z androgeno deprivacijo, kot je zdravljenje z analogi gonadorelina (LHRH) ali z orhidektomijo, zmanjša nastajanje androgenov v modih, ne vpliva pa na nastajanje androgenov v nadledvičnih žlezah ali v tumorju. Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA ob sočasni uporabi analogov gonadorelina (ali skupaj z orhidektomijo) zniža koncentracijo testosterona v serumu na (s komercialnimi testi) nemerljive vrednosti.

#### Farmakodinamični učinki

Zdravilo ZYTIGA znižuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. Biološki označevalec pri bolnikih z rakom prostate je PSA. V študiji faze 3 je pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija s taksani ni

bila uspešna, prišlo do znižanja ravni PSA za najmanj 50% pri 38% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 10% bolnikov, ki so prejeli placebo.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih kliničnih študijah faze 3 (študijah 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane (največ 3 mesece pred randomizacijo) bolnike z mHSPC z visokimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Visoki prognostični dejavniki tveganja so bili izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja; (1) ocena po Gleasonu  $\geq 8$ ; (2) prisotnost 3 ali več lezij posnetku okostja; (3) prisotnost merljivih visceralnih metastaz (brez prisotnosti bolezni v bezgavkah). V aktivni skupini so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonisti LHRH ali orhidektomija) prejeli 1.000 mg zdravila ZYTIGA skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako za zdravilo ZYTIGA kot za prednizon. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se že zdravili z docetakselom. Bolniki so prejeli katerega od analogov LHRH ali pa so jih predhodno zdravili z orhidektomijo. Bolniki v skupini z aktivnim zdravljenjem so prejeli zdravilo ZYTIGA v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z nizkimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in nizke odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

Spremembe koncentracije PSA v serumu vsaka zase ne napovedujejo vedno kliničnih koristi za bolnika. Zato so v vseh študijah priporočali, da bolnik prejema študijsko zdravljenje, dokler ne izpolni za vsako študijo v nadaljevanju opisanih prekinitev kriterijev.

Spironolakton v nobeni od študij ni bil dovoljen, ker se veže na androgene receptorje in zato lahko zveča koncentracije PSA.

#### ***Študija 3011 (bolniki z na novo diagnosticiranim mHSPC z visokim tveganjem)***

V študiji 3011 ( $n=1.199$ ) je bila mediana starost vključenih bolnikov 67 let. Število bolnikov, zdravljenih z zdravilom ZYTIGA glede na raso je bilo: 832 (69,4%) belcev, 246 (20,5%) Azijcev, 25 (2,1%) črncev ali afroameričanov, 80 (6,7%) bolnikov drugih ras, 13 (1,1%) neznanih/ni bilo poročano in 3 (0,3%) severnoameriški indijanci ali staroselci z Aljaske. Ocena stanja zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 ali 1 za 97% bolnikov. Izključili so bolnike z znanimi možganskimi metastazami, nenadzorovano hipertenzijo, pomembnimi boleznimi srca ali srčnim popuščanjem razreda II do IV po klasifikaciji NYHA. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s farmakoterapijo, radioterapijo ali so imeli operativni poseg zaradi metastatskega raka prostate so bili izključeni, z izjemo bolnikov, ki so bili zdravljeni z ADT največ 3 mesece ali tistih z 1 paliativnim radiacijskim zdravljenjem ali kirurškim zdravljenjem simptomov zaradi metastaz. Sočasni primarni cilji učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS-Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS-radiographic Progression-Free Survival). Mediana izhodiščna ocena bolečine po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) je bila 2,0 tako v skupini z zdravilom kot s placebom. Poleg sočasnih primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili tudi čas do z okostjem povezanih dogodkov (SRE-Skeletal related Events), čas do naslednjega zdravljenja raka prostate, čas do uvedbe kemoterapije, čas do napredovanja bolečine in čas do napredovanja koncentracij PSA. Z zdravljenjem so nadaljevali do napredovanja bolezni, odpovedjo privolitve sodelovanja, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

Radiološko potrjeno preživetje brez bolezni so ocenili s časom od randomizacije do pojava radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka. Radiološko potrjeno napredovanje je vključevalo napredovanje glede na posnetek okostja (po prilagojenih kriterijih PCWG2) ali napredovanje lezij mehkih tkiv, ocenjenih z računalniško tomografijo (CT-Computer Tomography) ali magnetno resonanco (MRI-Magnetic Resonance Imaging) (po merilih RECIST 1.1)

Med zdravljenimi skupinami so opazili pomembno razliko v rPFS (glejte Preglednico 2 in Sliko 1)

**Preglednica 2: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja boleznih -stratificirana analiza; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (Intent-to-treat Population) (študija PCR3011)**

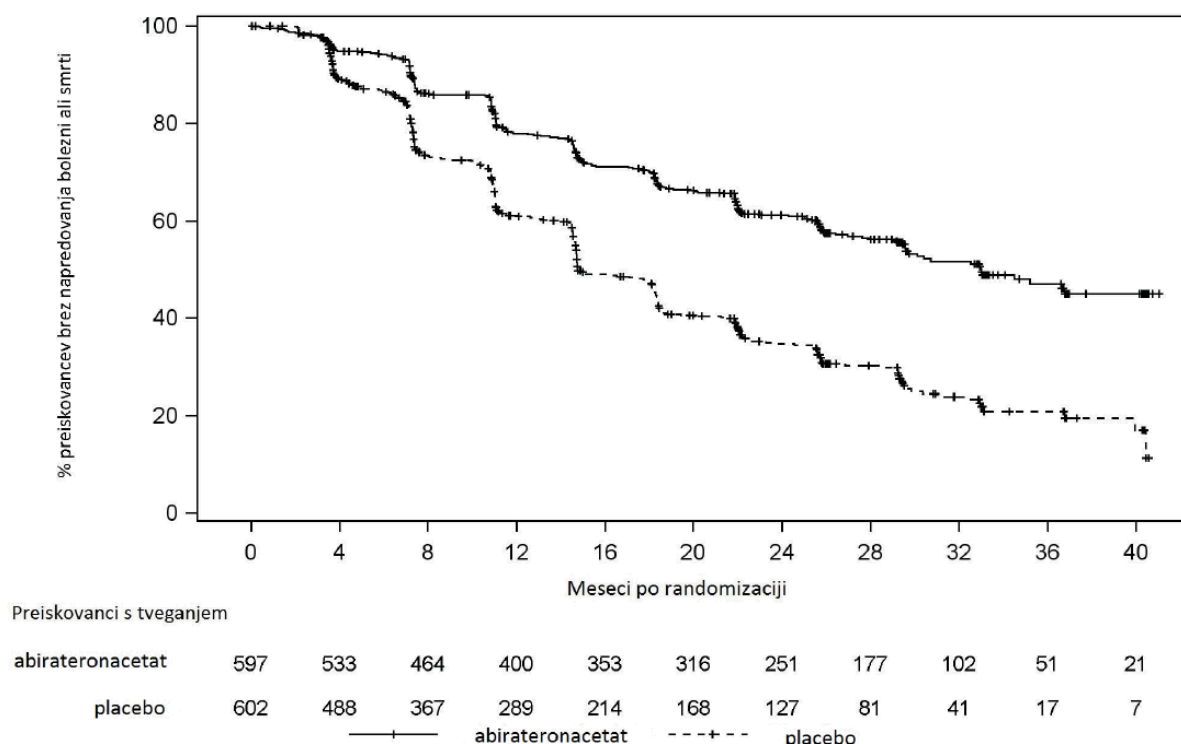
	AA-P	placebo
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Krnenje	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Čas do dogodka (mesece)		
Mediana (95% IZ)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Razpon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Opomba: += krmjeno opažanje, NE=ocena ni mogoča (not estimable). Za določanje rPFS se uporablja radiološko potrjeno napredovanje in smrt. AA-P= preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene zmogljivosti po lestvici ECOG PS (0-1 ali 2) in glede na visceralne lezije (prisotne ali odsotne).

<sup>b</sup> Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganja < 1 kaže prednost AA-P.

**Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja boleznih; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011).**



Opazali so statistično značilno izboljšanje v OS in 38% zmanjšanje tveganja za smrt v prid skupine, ki je prejela AA-P skupaj z ADT kot v skupini, ki je prejela placebo in ADT (HR=0,621; 95% IZ: 0,509; 0,756; p<0,0001); presežena je bila vnaprej določena meja za celokupno preživetje 0,010 iz vmesne analize 1 (glejte Preglednico 3 in Sliko 2).

**Preglednica 3: Celokupno preživetje, stratificirana analiza; populacija z namenom zdravljenja (študija PCR3011)**

	AA-P	placebo
--	------	---------

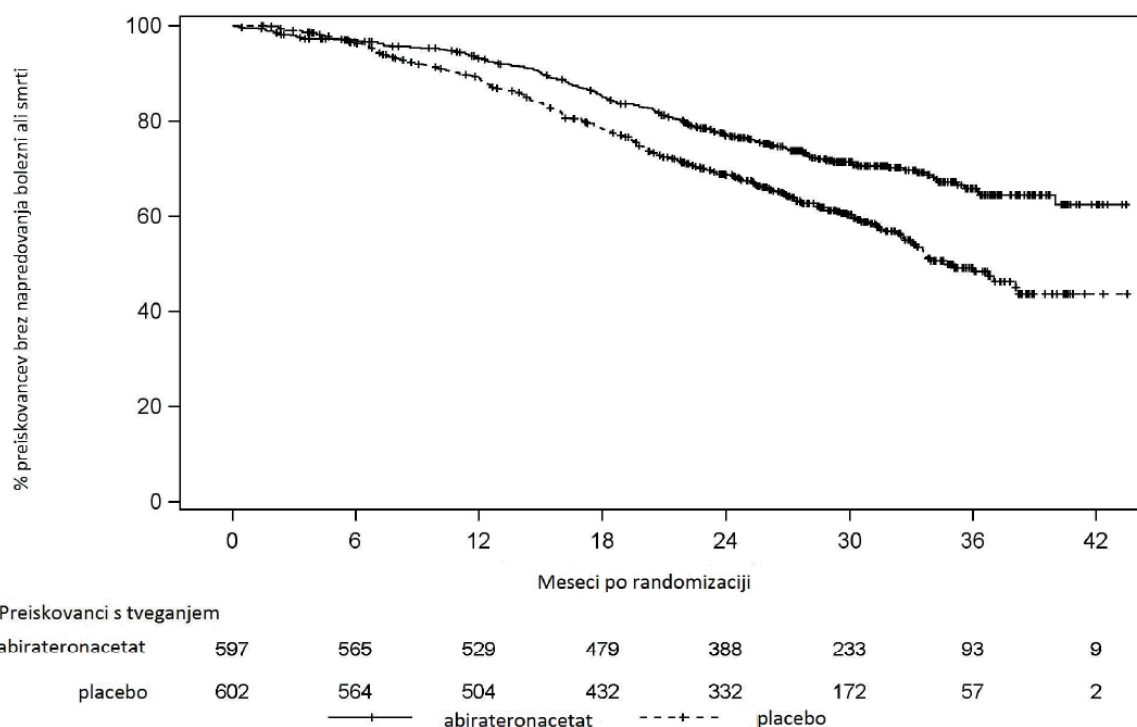
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Krnenje	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Celokupno preživetje (meseci)		
Mediana (95% CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05; NE)
Razpon	(0,1; 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
Vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) <sup>b</sup>	0,621 (0,509; 0,756)	

Opomba: += krnjeno opažanje, NE = ocena ni mogoča (not estimable). AA-P= preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene zmogljivosti po lestvici ECOG PS (0-1 ali 2) in glede na visceralne lezije (prisotne ali odsotne).

<sup>b</sup> Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost AA-P.

**Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011)**



Rezultati analize podskupin dosledno kažejo v prid zdravljenja z zdravilom ZYTIGA. Učinek zdravljenja AA-P na rPFS in OS v predhodno določenih podskupinah je bil ugoden in skladen s celokupno študijsko populacijo, razen v podskupini z oceno ECOG 2, kjer trenda izboljšanja niso opazili, majhen vzorec (n=40) pa omejuje kakršne koli pomembne zaključke.

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave sekundarnih ciljev govorile v korist uporabe zdravila ZYTIGA v primerjavi s placebom in sicer:

**Čas do pojava z okostjem povezanih dogodkov (SRE-Skeletal Related Event):** Opazili so 30% zmanjšanje tveganja za z okostjem povezane dogodke (razmerje tveganja = 0,703; 95% IZ: [0,539; 0,916], p = 0,0086). Mediani čas do SRE v skupinah, ki sta prejemale zdravilo ZYTIGA ali placebo, ni bil dosežen.

**Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2:** Mediani čas do zviševanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 33,2 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 7,4 meseca (razmerje tveganja = 0,299; 95% IZ: [0,255; 0,352], p = 0,0001).

**Čas do naslednjega zdravljenja:** Mediani čas do naslednjega zdravljenja v času vmesne analize pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, ni bil dosežen, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa je bil 21,6 meseca (razmerje tveganja = 0,415; 95% IZ: [0,346; 0,497], p = 0,0001).

**Čas do uvedbe kemoterapije:** Mediani čas do uvedbe kemoterapije pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, ni bil dosežen, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa je bil 38,9 meseca (razmerje tveganja = 0,443; 95% IZ: [0,349; 0,561], p = 0,0001).

**Čas do napredovanja bolečine:** Mediani čas do napredovanja bolečine pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, ni bil dosežen, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa je bil 16,6 meseca (razmerje tveganja = 0,695; 95% IZ: [0,583; 0,829], p = 0,0001).

Večina raziskovanih ciljev je bila v prid zdravljenju z abirateronacetatom in prednizonom (AA-P) v primerjavi s placebom.

#### *Študija 302 (bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije)*

V študijo so vključili bolnike, ki še niso prejeli kemoterapije in niso imeli simptomov ali so imeli blage simptome, in bolnike, pri katerih kemoterapija še ni bila klinično indicirana. Rezultat 0-1 najhujša bolečina v zadnjih 24 urah po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) je bil ocenjen kot brez simptomov in rezultat 2-3 kot z blagimi simptomi.

V študiji 302 (n=1.088) je bila mediana starost bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo v zdravljenje z zdravilom Zytiga vključenih 520 (95,4%) belcev, 15 (2,8%) črncev, 4 (0,7%) Azijcev in 6 (1,1%) bolnikov drugih ras. Šestinsedemdeset odstotkov vključenih bolnikov v obeh krakih je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doseglo oceno 0 in 24% oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50% bolnikov, 31% bolnikov je imelo kostne metastaze, metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19% bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali samo v bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Dodatni primarni cilji opazovanja so bili celokupno preživetje in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG in čas do napredovanja koncentracij PSA po kriterijih Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje. Zdravljenje so lahko prekinili tudi v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni.

Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS- Radiographic Progression Free Survival) so ocenili z zaporednimi slikovnimi preiskavami po kriterijih PCWG2 (pri kostnih lezijah) in prilagojenih kriteriji za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) pri lezijah mehkega tkiva.

V načrtovani analizi radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni je prišlo do 401 dogodka radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti pri 150 (28%) bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, in pri 251 (46%) bolnikih, ki so prejeli placebo. Med skupinami so opazali pomembne razlike v rPFS (glejte Preglednico 4 in Sliko 3).

**Preglednica 4: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

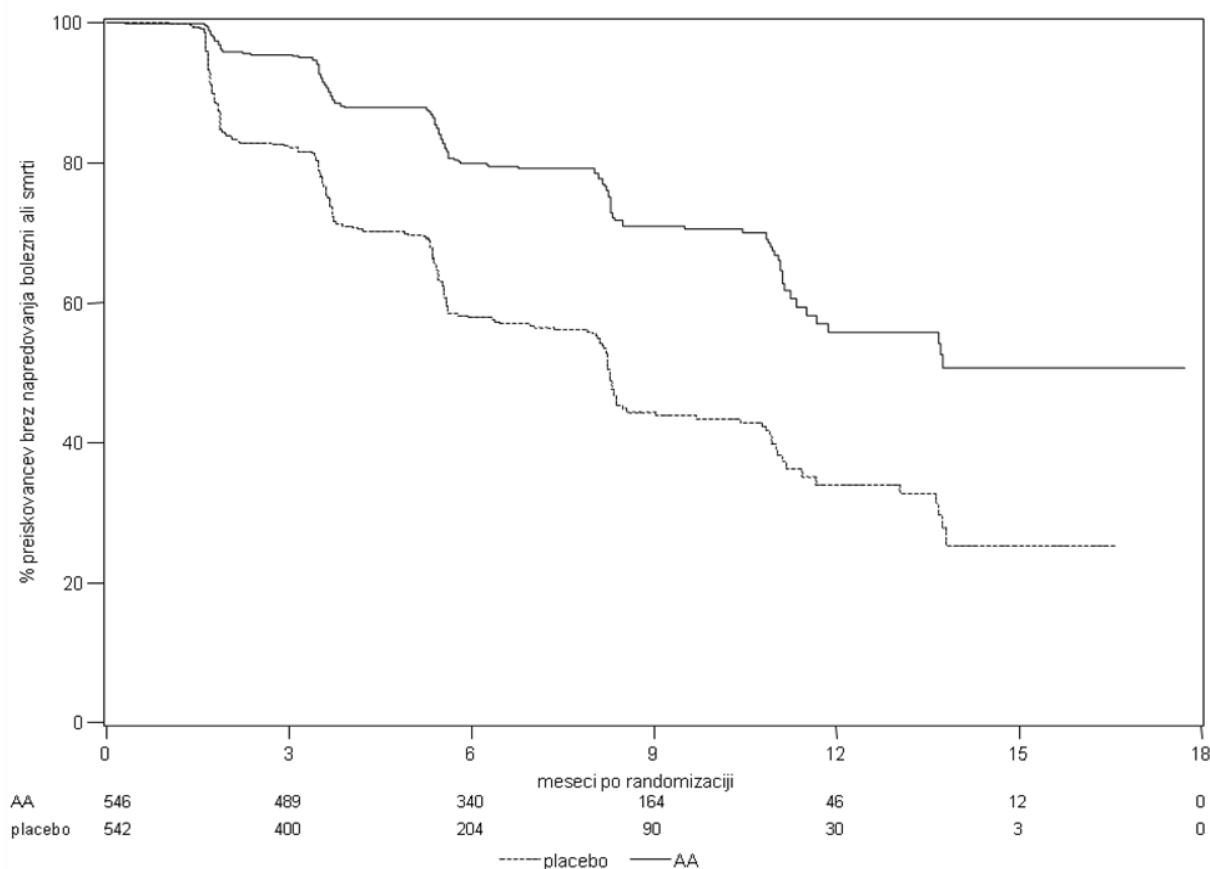
	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
<b>preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)</b>		
Število napredovanj ali smrti	150 (28%)	251 (46%)
Mediano rPFS v mesecih (95% IZ)	ni doseženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE=ni ocenjeno (Not Estimated)

\* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

\*\* Razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

**Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**



AA=zdravilo ZYTIGA

Podatke o preiskovancih so še naprej zbirali do datuma druge vmesne analize celokupnega preživetja. V Preglednici 5 in na Sliki 4 je kot nadaljevanje analize senzitivnosti predstavljena ocena rPFS raziskovalca.

Šeststosedem (607) preiskovancev je imelo radiološko potrjeno napredovanje bolezni ali je umrlo: od tega jih je bilo 271 (50%) v skupini, ki je prejela abirateronacetat in 336 (62%) v skupini, ki je prejela placebo. Zdravljenje z abirateronacetatom je v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za radiološko potrjeno napredovanje bolezni ali smrt za 47% (HR=0,530; 95% IZ: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). Mediano rPFS je bilo v skupini, ki je prejela abirateronacetat 16,5 mesecev in v skupini, ki je prejela placebo 8,3 mesecev.

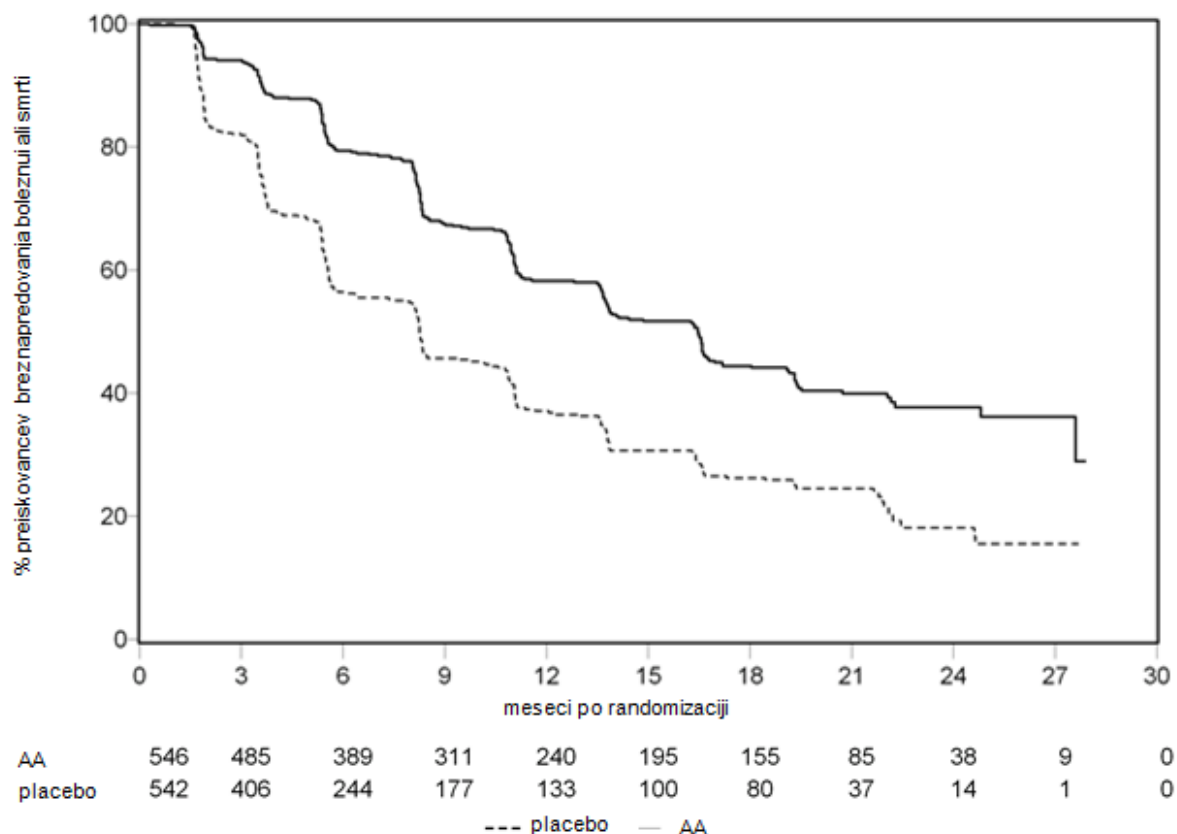
**Preglednica 5: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja-ocena raziskovalca)**

	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)</b>		
Število napredovanj ali smrti	271 (50%)	336 (62%)
Mediano rPFS v mesecih (95% IZ)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Vrednost p *	< 0,0001	
Razmerje tveganja ** (95% IZ)	0,530 (0,451; 0,623)	

\* vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1)

\*\* razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA

**Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja-ocena raziskovalca)**



AA= zdravilo ZYTIGA



Načrtovana vmesna analiza (IA) celokupnega preživetja (OS-overall survival) je bila izvedena po smrti 333 bolnikov. Podatke o študiji so razkrili na podlagi razsežnosti opaženih kliničnih koristi, bolnikom v skupini, ki je prejela placebo, pa ponudili zdravljenje z zdravilom ZYTIGA. Celokupno preživetje je bilo daljše pri zdravilu ZYTIGA kot pri placebu, s 25% zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,752; 95% IZ: [0,606; 0,934], p=0,0097), vendar celokupno preživetje na tej točki še ni bilo doseženo in vmesna analiza ni izpolnila vnaprej določene ustavitvene meje za statistično značilnost (glejte Preglednico 6). Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje.

Načrtovana končna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena po smrti 741 bolnikov (mediani čas spremljanja bolnikov 49 mesecev). Umrlo je 65% (354 od 546) bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA in 71% (387 od 542) bolnikov, ki so prejeli placebo. Statistično značilna korist glede celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, je bila dokazana z 19,4% zmanjšanjem tveganja za smrt (HR=0,806; 95% IZ: [0,697; 0,931], p=0,0033) in podaljšanjem medianega celokupnega preživetja za 4,4 meseca (ZYTIGA 34,7 meseca, placebo 30,3 meseca) (glejte Preglednico 6 in Sliko 5). Podaljšanje preživetja je bilo dokazano kljub temu, da je 44% bolnikov iz kontrolne skupine (placebo) v nadaljevanju zdravljenja prejelo zdravilo ZYTIGA.

**Preglednica 6: Študija 302: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

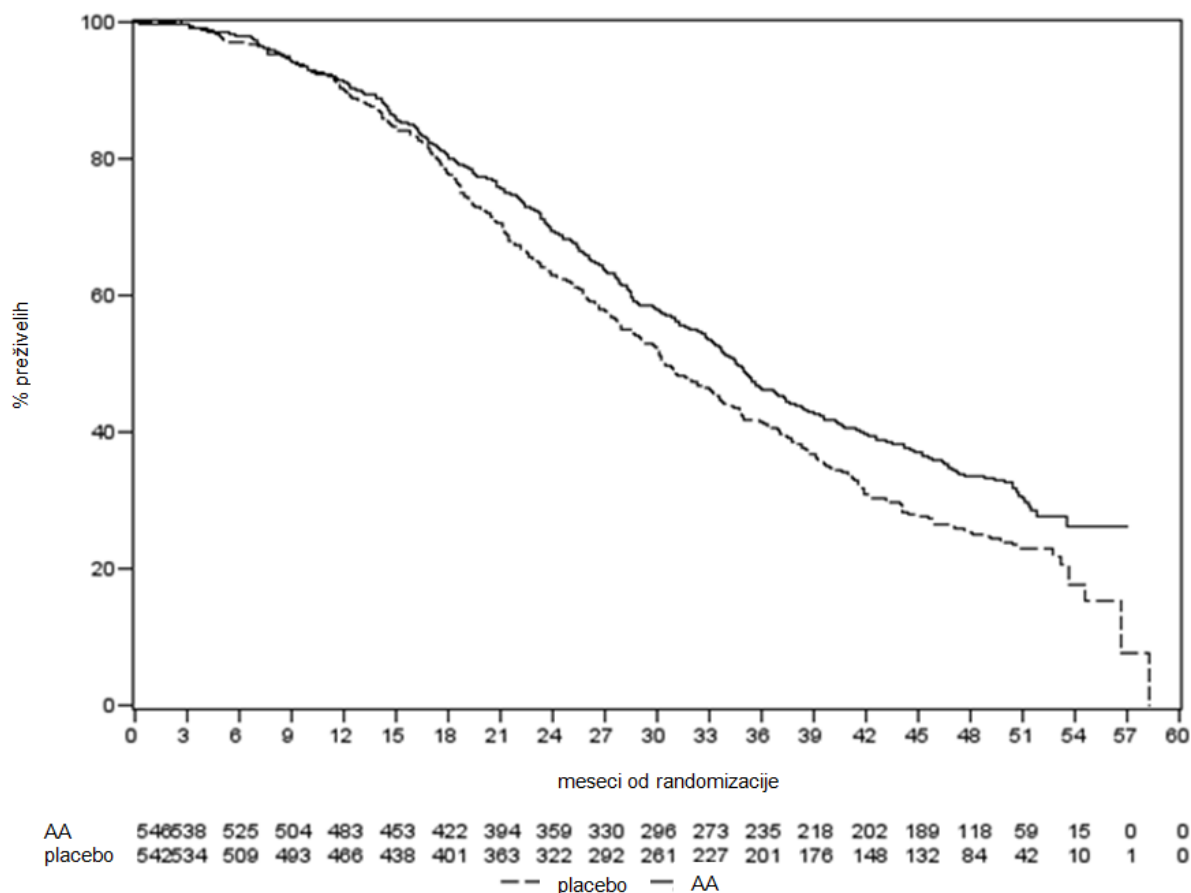
	<b>ZYTIGA (n=546)</b>	<b>placebo (n=542)</b>
<b>Vmesna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana preživetja (mesece) (95% IZ)	ni doseženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Vrednost p*	0,0097	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Končna analiza preživetja</b>		
Smrti	354 (65%)	387 (71%)
Mediano celokupno preživetje v mesecih (95% IZ)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Vrednost p*	0,0033	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ni ocenjeno (not estimated).

\* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

\*\* Razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

**Slika 5: Kaplan Meierjevi krivulji preživetja bolnikov ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo; končna analiza**



AA= zdravilo ZYTIGA

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih ciljnih opazovanjih govorile v prid uporabe zdravila ZYTIGA v primerjavi s placebom

Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zviševanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 11,1 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 5,6 meseca (razmerje tveganja=0,488; 95% IZ: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Čas do zviševanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z zdravilom ZYTIGA približno podvojil (razmerje tveganja=0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA kot pri skupini, ki je prejela placebo (62% proti 24%;  $p < 0,0001$ ). Pri preiskovancih z znaki boleznih mehkih tkiv, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odgovorov na tumor.

Čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu: mediani čas do uporabe opioidov za bolečino pri raku prostate je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 33,4 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 23,4 meseca (razmerje tveganja=0,721; 95% IZ: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Čas do uvedbe citotoksične kemoterapije: mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA 25,2 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 16,8 meseca (razmerje tveganja = 0,580; 95% IZ: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG: mediani čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA 12,3 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo 10,9 meseca (razmerje tveganja=0,821; 95% IZ: [0,714; 0,943],  $p=0,0053$ ).

Naslednji cilji opazovanja so pokazali statistično značilno prednost uporabe zdravila ZYTIGA:

Objektivni odgovor na zdravljenje: Objektivni odgovor na zdravljenje je bil definiran kot delež preiskovancev z znanimi boleznimi, ki so dosegli popolni ali delni odgovor na podlagi meril RECIST (izhodiščna mejna velikost bezgavke  $\geq 2$  cm). Delež preiskovancev z znanimi boleznimi na začetku zdravljenja in objektivnim odgovorom na zdravljenje je bil pri skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA 36% in pri skupini, ki je prejela placebo 16% ( $p < 0,0001$ ).

Bolečina: Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA pomembno zmanjša tveganje za napredovanje jakosti povprečne bolečine za 18% v skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA v primerjavi s placebom ( $p=0,0490$ ). Mediani čas do napredovanja je bil 26,7 meseca v skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA in 18,4 meseca v skupini, ki je prejela placebo.

Čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena): Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA zmanjša tveganje za poslabšanje v FACT-P (skupna ocena) za 22% v primerjavi s placebom ( $p=0,0028$ ). Mediani čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena) je bil v skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA 12,7 meseca in v skupini, ki je prejela placebo 8,3meseca.

#### *Študija 301 (bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo)*

V študijo 301 so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli docetaksel. Bolniki med zdravljenjem z docetakselom niso nujno kazali vidnih znakov napredovanja bolezni, ker je lahko že sama toksičnost te kemoterapije vodila v prekinitve zdravljenja. Bolniki so prejeli študijsko zdravljenje, dokler se je koncentracija PSA zviševala (potrjeno zvišanje za 25% od izhodiščne/najnižje vrednosti pri bolniku), pri tem pa je šlo hkrati za radiološko potrjeno in simptomatsko ali klinično napredovanje bolezni. Bolnikov, pri katerih so pred tem rak prostate zdravili s ketokonazolom, niso vključili v študijo. Primarni cilj opazovanja je bilo celokupno preživetje.

Mediana starost vključenih bolnikov je bila 69 let (razpon 39-95). Glede na raso je bilo v zdravljenje z zdravilom Zytiga vključenih 737 (93,2%) belcev, 28 (3,5%) črncev, 11(1,4%) Azijcev in 14 (1,8%) bolnikov drugih ras. Enajst odstotkov vključenih bolnikov je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG doseglo oceno 2; pri 70% je bilo napredovanje bolezni radiološko potrjeno skupaj z zviševanjem vrednosti PSA ali brez njega; 70% bolnikov je predhodno prejelo po eno citotoksično kemoterapijo, 30% pa po dve. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, jih je imelo 11% jetrne metastaze.

Po rezultatih načrtovane analize, ki so jo izvedli po tem, ko je umrlo 552 bolnikov, je med tistimi, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, umrlo 42% bolnikov (333 od 797) v primerjavi s 55% bolnikov, ki so prejeli placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte Preglednico 7).

#### **Preglednica 7: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

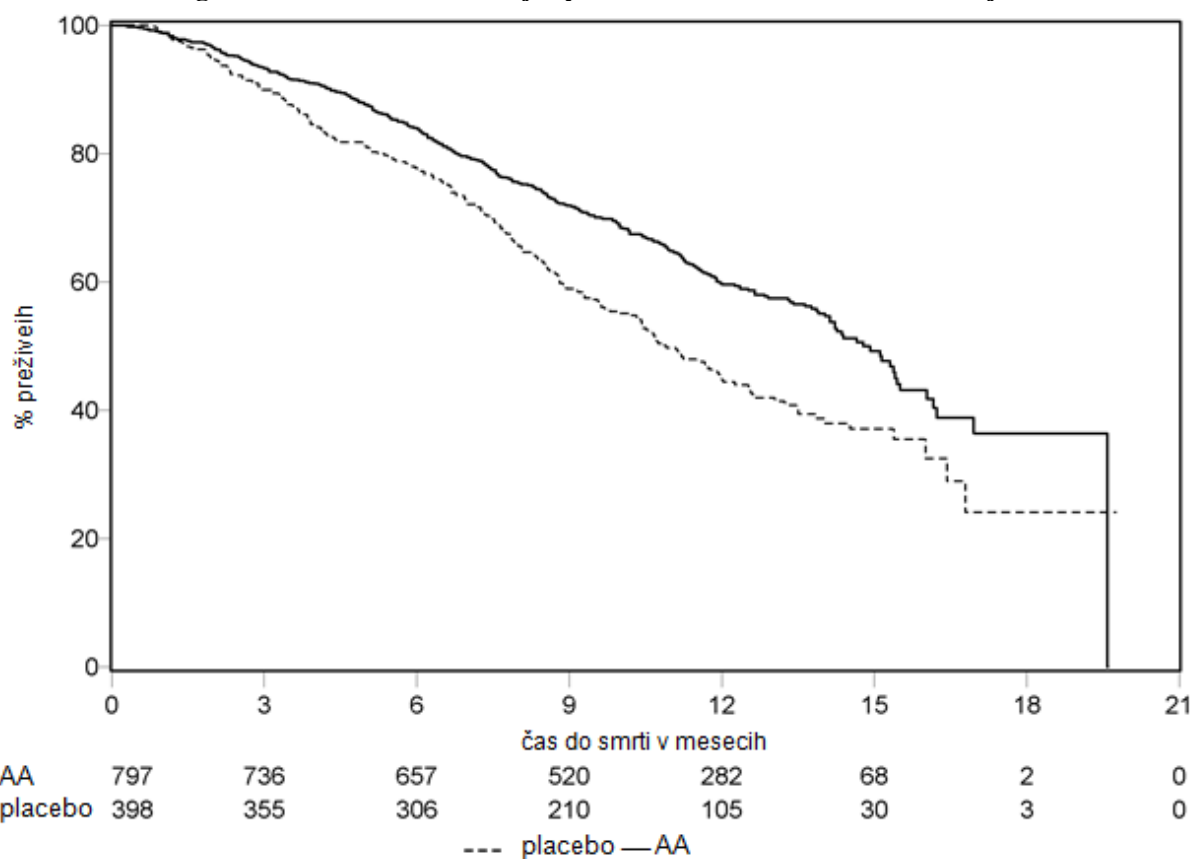
	<b>ZYTIGA (n=797)</b>	<b>placebo (n=398)</b>
<b>Primarna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediano preživetje (meseci) (95% IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost p <sup>a</sup>	$< 0,0001$	
Razmerje tveganja (95% IZ) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Dodatna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediano preživetje (meseci) (95% IZ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razmerje tveganja (95% IZ) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) (0-1 ali 2), oceno bolečine (prisotna ali odsotna), število predhodnih vrst zdravljenja (1 ali 2) in tip napredovanja bolezni (samo PSA ali radiološki).

<sup>b</sup> Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

V vseh primerih opazovanja po prvih nekaj mesecih zdravljenja je bil delež preživelih med bolniki, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, večji kot med bolniki, ki so prejeli placebo (glejte Sliko 6).

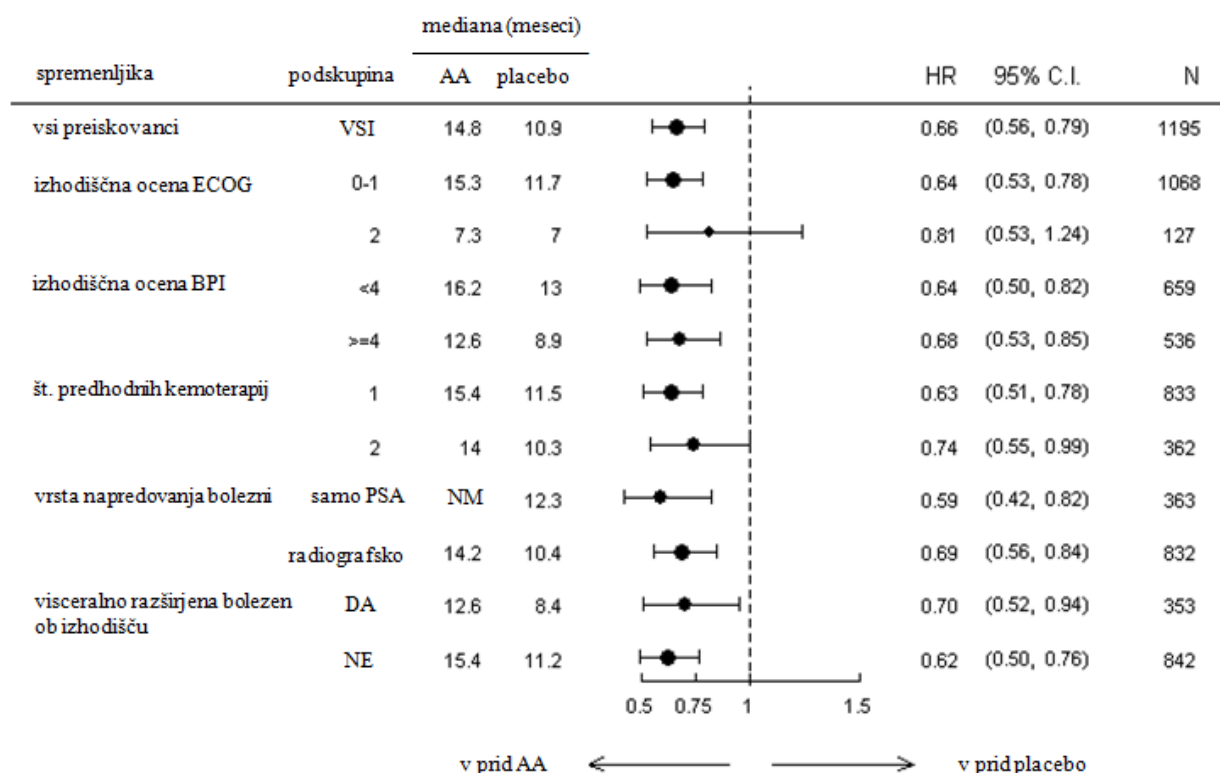
**Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter agonisti LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**



AA= zdravilo ZYTIGA

Rezultati analize preživetja po podskupinah dosledno kažejo boljše preživetje pri zdravljenju z zdravilom ZYTIGA (glejte Sliko 7).

**Slika 7: Celokupno preživetje po podskupinah: razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja**



AA = zdravilo ZYTIGA; BPI (Brief Pain Inventory) = bolečinska lestvica; IZ = interval zaupanja; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = lestvica ocenjevanja stanja zmogljivosti; HR = razmerje tveganja (hazard ratio); NM = nemerljivo

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so vse primerjave pri sekundarnih ciljnih opazovanja govorile v prid uporabe zdravila ZYTIGA, razlike pa so bile po prilagajanju na multipla testiranja statistično značilne, in sicer:

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, je bil delež tistih z odzivom vrednosti celokupnega PSA (opredeljenim z znižanjem za  $\geq 50\%$  od izhodiščne vrednosti PSA) bistveno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: 38% v primerjavi z 10%,  $p < 0,0001$ .

Mediani čas do zviševanja koncentracije PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 10,2 meseca v primerjavi s 6,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 0,580; 95% IZ: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Mediani čas preživetja do radiološko potrjenega napredovanja bolezni je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, znašal 5,6 meseca v primerjavi s 3,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 0,673; 95% IZ: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Bolečina

Delež bolnikov, ki so jim paliativno lajšali bolečino, je bil statistično značilno večji v skupini z zdravilom ZYTIGA kot v skupini s placebom (44% v primerjavi s 27%,  $p = 0,0002$ ). Bolnik z odzivom na paliativno lajšanje bolečine je bil opredeljen kot bolnik z najmanj 30-odstotnim znižanjem ocene bolečine v zadnjih 24 urah (po skrajšanem vprašalniku Brief Pain Inventory - Short Form, BPI-SF) v primerjavi z izhodiščno oceno in brez zvišanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih v razmiku 4 tednov. Analizirali so samo podatke bolnikov z izhodiščno oceno bolečine  $\geq 4$ , pri čemer so v analizo poleg izhodiščne vključili še najmanj eno poznejšo oceno bolečine ( $n=512$ ) za presojo paliativnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, je bil delež tistih z napredovanjem bolečine manjši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in sicer po 6 mesecih (22% v primerjavi z 28%), po 12 mesecih (30% v primerjavi z 38%) in po 18 mesecih (35% v primerjavi s 46%). Napredovanje bolečine je bilo opredeljeno kot zvečanje za  $\geq 30\%$  od izhodiščne vrednosti ocene najhujše bolečine v zadnjih 24 urah po vprašalniku BPI-SF in brez znižanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih, ali pa kot zvišanje za  $\geq 30\%$  ocene porabe analgetikov med dvema zaporednima obiskoma. Vrednost 25. percentile časa do napredovanja bolečine je bila v skupini z zdravilom ZYTIGA 7,4 meseca v primerjavi s 4,7 meseca v skupini s placebom.

#### Z okostjem povezani dogodki

V skupini z zdravilom ZYTIGA je prišlo do z okostjem povezanih dogodkov pri manjšem deležu bolnikov kot v skupini s placebom, in sicer po 6 mesecih (pri 18% v primerjavi z 28%), po 12 mesecih (pri 30% v primerjavi s 40%) in po 18 mesecih (pri 35% v primerjavi s 40%). Vrednost 25. percentile časa do prvega z okostjem povezanega dogodka je bila v skupini z zdravilom ZYTIGA dvakrat višja kot v kontrolni skupini, in sicer 9,9 meseca v primerjavi s 4,9 meseca. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot patološki zlom, kompresija hrbtenjače, paliativno obsevanje kosti ali kirurški poseg na kosteh.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom ZYTIGA za vse podskupine pediatrične populacije za napredovalega raka prostate. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti abiraterona in abirateronacetata po vnosu abirateronacetata so preučevali pri zdravih osebah, pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate in pri osebah brez raka, a z okvaro jeter ali ledvic. Abirateronacetat se *in vivo* hitro pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov (glejte poglavje 5.1).

#### Absorpcija

Po peroralnem vnosu abirateronacetata na tešče doseže koncentracija abiraterona v plazmi najvišjo vrednost v približno 2 urah.

Vnos abirateronacetata skupaj s hrano povzroči do 10-krat [AUC] in do 17-krat [ $C_{max}$ ] večjo povprečno sistemsko izpostavljenost abirateronu v primerjavi z vnosom na tešče, odvisno od vsebnosti maščob v obroku. Glede na to, da se obroki med seboj običajno razlikujejo po vsebnosti in sestavi, bi lahko pri jemanju zdravila ZYTIGA skupaj z obroki prišlo do zelo različnih izpostavljenosti zdravilu, zato se zdravila ZYTIGA ne sme jemati s hrano. Zdravilo je treba vzeti najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa bolnik najmanj eno uro ne sme zaužiti nobene hrane. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo (glejte poglavje 4.2).

#### Porazdelitev

Pri ljudeh se  $^{14}C$ -abirateron veže na beljakovine v plazmi v 99,8%. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 5.630 l, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

#### Biotransformacija

Po peroralnem vnosu  $^{14}C$ -abirateronacetata v obliki kapsul se abirateronacetat hidrolizira v abirateron, ta pa se nato večinoma v jetrih presnavlja naprej, med drugim s sulfacijjo, hidroksilacijo in z oksidacijo. Večji del radioaktivnosti v obtoku (približno 92%) prispevajo presnovki abiraterona. Izmed 15 presnovkov, ki jih je mogoče določati, dva glavna presnovka (abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi) prispevata večji del skupne radioaktivnosti, in sicer vsak približno 43% skupne radioaktivnosti.

#### Izločanje

Po podatkih zdravih oseb je povprečni razpolovni čas abiraterona v plazmi približno 15 ur. Po peroralnem vnosu 1.000 mg  $^{14}C$ -abirateronacetata je v blatu mogoče presteči približno 88%

radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5%. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55% oziroma 22% vnešenega odmerka).

#### Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu večja za 11% oziroma za 260%. Povprečen razpolovni čas abiraterona je pri osebah z blago okvaro jeter podaljšan na približno 18 ur, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa na približno 19 ur.

V drugem preskušanju so farmakokinetiko abiraterona raziskovali pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter (n=8) (Child-Pugh razreda C) in pri 8 kontrolnih zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter AUC abirateronu zvečala za približno 600%, delež nevezane učinkovine pa se je zvečal za 80%.

Bolnikom z obstoječo blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Previdnost pri oceni uporabe abirateronacetata je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Abirateronacetata se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Bolnikom, pri katerih pride med zdravljenjem do hepatotoksičnosti, je treba začasno prekiniti zdravljenje in prilagoditi odmerjanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so primerjali med bolniki s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s stabilno dializno shemo, in med skladnimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila zvečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zniževati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker ni kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V vseh študijah toksičnosti na živalih so opazili bistveno znižanje koncentracij testosterona v obtoku. Zato so opazili tudi zmanjšano maso ter morfološke in/ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov in adrenalnih in mlečnih žlez ter hipofize. Vse spremembe so bile v celoti ali deloma reverzibilne. Spremembe reproduktivnih in za androgene občutljivih organov so v skladu s farmakologijo abiraterona. Po 4-tedenskem obdobju brez zdravljenja so se vse z zdravljenjem povezane hormonske spremembe zmanjšale oziroma so izzvenele.

V študijah plodnosti pri samicah in samcih podgan je abirateronacetat zmanjšal plodnost, kar pa je po 4 do 16 tednih po ukinitvi izzvenelo.

V razvojnih študijah toksičnega delovanja pri podganah je abirateronacetat vplival na nosečnost, zmanjšanje telesne mase ploda in preživetje. Opazili so učinke na zunanji spolovilih, vendar abirateronacetat ni bil tetatogen.

V teh študijah plodnosti in razvojnih študijah toksičnega delovanja, ki so bile izvedene pri podganah, so bili vsi učinki povezani s farmakološkim delovanjem abiraterona.

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opazili na reproduktivnih organih, neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 6-mesečni študiji pri transgenskih (Tg.rasH2) miših abirateronacetat ni bil karcinogen. V 24-mesečni

študiji karcinogenosti pri podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem abiraterona pri podganah. Abirateronacetat ni bil karcinogen pri podganjih samicah.

Učinkovina abirateron predstavlja tveganje za vodno okolje, posebej za ribe.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat  
povidon (K29/K32)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev lavrilsulfat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Okrogle bele HDPE plastenke z za otroke varno zaporko iz polipropilena, ki vsebujejo 120 tablet. Eno pakiranje vsebuje eno plastenko.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zaradi svojega načina delovanja lahko to zdravilo poškoduje razvijajoči se plod. Zato ženske, ki so noseče ali bi lahko bile noseče, ne smejo rokovati z zdravilom brez ustrezne zaščite, na primer rokavic.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 5.3).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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



**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/714/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 05. september 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 253,2 mg laktoze in 13,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vijolične, ovalne filmsko obložene tablete (dolge 20 mm in široke 10 mm), z vtisnjeno oznako "AA" na eni strani in "500" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ZYTIGA je indicirano za uporabo skupaj s prednizonom ali prednizolonom:

- za zdravljenje na novo diagnosticiranega hormonsko občutljivega metastatskega raka prostate z visokim tveganjem (mHSPC – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – Androgen Deprivation Therapy) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate (mCRPC– Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje mCRPC pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo lahko predpiše zdravnik specialist ustreznega področja.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1.000 mg (dve 500 mg tablete) v enem odmerku na dan, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte "Način uporabe" v nadaljevanju). Jemanje tablet s hrano poveča sistemska izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### *Odmerek prednizona ali prednizolona*

mHSPC: zdravilo ZYTIGA se jemlje skupaj s 5 mg prednizona ali prednizolona na dan.

mCRPC: zdravilo ZYTIGA se jemlje skupaj z 10 mg prednizona ali prednizolona na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medikamentozno kastracijo z analogi gonadorelina (luteinizirajoči hormon sproščujočega hormona, LHRH).

### *Priporočeno spremljanje*

Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec. Krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu in zastajanje tekočine je treba spremljati enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4). Bolnike s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno pupuščanje je treba spremljati v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z zdravilom ZYTIGA, je treba razmisliti o vzdrževanju koncentracije kalija  $\geq 4,0$  mmol/l. Pri bolnikih s stopnjo toksičnosti  $\geq 3$ , vključno s hipertenzijo, hipokaliemijo, edemom in drugimi nemineralokortikoidnimi toksičnostmi, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti primerno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA lahko ponovno uvedemo, ko se simptomi toksičnosti povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

V primeru izpuščenega dnevnega odmerka zdravila ZYTIGA ali prednizona oziroma prednizolona je treba zdravljenje naslednji dan nadaljevati z običajnimi odmerki.

### *Hepatotoksičnost*

Če med zdravljenjem pride do hepatotoksičnosti (povečanje koncentracije alaninaminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] za več kot 5-kratnik zgornje normalne vrednosti) je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4). Po normalizaciji izvidov jetrnih testov na vrednosti, ki jih je bolnik imel pred začetkom zdravljenja, lahko zdravljenje ponovno uvedemo z zmanjšanim odmerkom 500 mg (dve tableti) enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba najmanj vsaka dva tedna v naslednjih treh mesecih, nato pa mesečno spremljati koncentracije serumskih aminotransferaz. Če se hepatotoksičnost ponovno pojavi pri jemanju zmanjšane odmerka 500 mg na dan, je treba zdravljenje prekiniti.

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od zgornje normalne vrednosti (ULN-upper limit of normal)) moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago okvaro jeter Child-Pugh razreda A ni treba prilagajati odmerkov.

Dokazano je, da se pri zmerni okvari jeter (Child-Pugh razreda B) po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg abirateronacetata (glejte poglavje 5.2) za približno štiri-krat poveča sistemska izpostavljenost abirateronu. O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni podatkov. Prilagoditve odmerkov se ne da napovedati. Previdnost pri oceni uporabe zdravila ZYTIGA je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila ZYTIGA ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### *Okvara ledvic*

Bolnikom z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov (glejte poglavje 5.2). Ni kliničnih izkušenj o zdravljenju bolnikov z rakom prostate in hudo okvaro ledvic. Pri teh bolnikih svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila ZYTIGA pri otrocih ni smiselna.

### Način uporabe

Zdravilo ZYTIGA se jemlje peroralno.

Tablete je treba jemati najmanj dve uri po obroku. Po jemanju tablet bolnik vsaj še eno uro ne sme jesti. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Ženske, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila ZYTIGA sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223, je kontraindicirana.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Hipertenzija, hipokaliemija, zastajanje tekočin in srčno popuščanje zaradi presežka mineralokortikoidov

Zdravilo ZYTIGA lahko povzroča hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.8). Do tega pride zaradi zvišanja koncentracij mineralokortikoidov, kar je posledica zaviranja CYP17 (glejte poglavje 5.1). Sočasna uporaba kortikosteroidov zavira delovanje adenokortikotropnega hormona (ACTH), kar zmanjšuje pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko osnovno bolezen poslabšajo zvišan krvni tlak, hipokaliemija (na primer bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide) ali zastajanje tekočin (na primer pri bolnikih s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo in pri bolnikih s hudo ledvično okvaro).

Pri uporabi zdravila ZYTIGA pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, klinično pomembno srčno boleznijo, kot so miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem stopnje III ali IV (študija 301) ali srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association) ali vrednostjo iztisnega deleža srca < 50% niso bili vključeni v študije faze 3 z zdravilom ZYTIGA. Bolniki z atrijsko fibrilacijo ali z drugimi srčnimi aritmijami, ki so zahtevale zdravljenje, niso bili vključeni v študiji 3011 in 302. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction) < 50% ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV (študija 301) ali s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji NYHA niso dokazali varnosti uporabe zdravila ZYTIGA (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščanja, nenadzorovane hipertenzije ali srčni dogodki kot je ishemična bolezen srca) je potrebno pred začetkom zdravljenja oceniti srčno funkcijo (ehokardiogram). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom ZYTIGA je treba zdraviti srčno popuščanje in optimalizirati srčno funkcijo. Urediti in spremljati je treba hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin. V prvih treh mesecih zdravljenja je treba na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec, spremljati krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu, zastajanje tekočin (pridobivanje telesne mase, periferni edem) ter druge znake in simptome kongestivnega srčnega popuščanja in odpravljati nepravilnosti. Pri bolnikih s hipokaliemijo, povezano z zdravilom ZYTIGA, so poročali o podaljšanju intervala QT. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije (glejte poglavje 4.2) je treba srčno funkcijo oceniti, uvesti ustrezno zdravljenje in preučiti možnost prekinitve tega zdravljenja.

##### Hepatotoksičnost in okvara jeter

V nadzorovanih kliničnih študijah je prihajalo do izrazitih zvišanj koncentracij jetrnih encimov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje ali spremeniti odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.8). Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba najprej izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato pa prve tri mesece zdravljenja vsaka dva tedna in pozneje enkrat na mesec. Če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti koncentracijo aminotransferaz v serumu. Če kadarkoli pride do zvišanja koncentracij ALT ali AST nad 5-kratno ULN, je treba zdravljenje takoj prekiniti in skrbno spremljati delovanje jeter. Zdravljenje je mogoče ponovno uvesti, šele ko se vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na bolnikove izhodiščne vrednosti, ter z nižjim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od ULN), moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

Bolniki z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom niso bili vključeni v klinična preskušanja, zato ni podatkov, ki bi podpirali uporabo zdravila ZYTIGA pri tej populaciji.

Podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni. Previdnost pri oceni uporabe zdravila ZYTIGA je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila ZYTIGA ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o akutni odpovedi jeter in fulminantnem hepatitisu, v nakaterih primerih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

#### Prekinitiv zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

Pri ukinitvi prednizona oziroma prednizolona je potrebna previdnost, bolnika pa je treba opazovati glede razvoja adrenokortikalne insuficience. Če bolnik po ukinitvi kortikosteroidov še jemlje zdravilo ZYTIGA, ga je treba opazovati glede simptomov, ki jih povzroča presežek mineralokortikoidov (glejte zgoraj).

Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov.

#### Kostna gostota

Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila ZYTIGA v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča.

#### Predhodna uporaba ketokonazola

Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje.

#### Hiperglikemija

Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo, zato je potrebno pri sladkornih bolnikih redno meriti koncentracijo glukoze v krvi.

#### Sočasna uporaba kemoterapije

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe zdravila ZYTIGA in citotoksične kemoterapije ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1).

#### Intoleranca za pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje tudi več kot 1,18 mmol (oziroma 27 mg) natrija na odmerek (v dveh tabletah). To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### Morebitno tveganje

Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate in pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ZYTIGA, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija.

#### Učinki na mišično-skeletni sistem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA so poročali o primerih miopatije in rbdomiolize. Do večine teh primerov je prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Bolniki so ozdraveli po ukinitvi zdravljenja z zdravilom ZYTIGA. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rbdomiolizo, je potrebna previdnost.

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaradi tveganja za manjšo izpostavljenost abirateronu se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

#### Abirateron in prednizon/prednizolon v kombinaciji z Ra-223

Zdravljenje z abirateronom in prednizonom/prednizolonom v kombinaciji z Ra-223 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) zaradi povečanega tveganja za zlome in trenda za povečano umrljivost med bolniki z rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome, kar so opazili v kliničnih študijah.

Priporočljivo je, da se zdravljenja z Ra-223 ne uvede še najmanj 5 dni po zadnjem odmerjanju zdravila ZYTIGA v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Vpliv hrane na abirateronacetat

Jemanje zdravila skupaj s hrano bistveno poveča absorpcijo abirateronacetata. Učinkovitosti in varnosti pri jemanju skupaj s hrano niso ugotavljali. Zato se tega zdravila ne sme jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

##### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

###### *Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost abirateronu*

V kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan, 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1.000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC abiraterona v plazmi zmanjšala za 55%.

Med zdravljenjem se uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, fenobarbital, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) izogibajte, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja.

V posameznih kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, sočasno dajanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko abiraterona.

###### *Možnost vpliva abiraterona na izpostavljenost drugim zdravilom*

Abirateron je zaviralec jetrnih encimov za presnovo zdravil CYP2D6 in CYP2C8.

V študiji učinkov abirateronacetata (skupaj s prednizonom) na enkratni odmerek dekstrometorfana (substrat CYP2D6) se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC<sub>24</sub> dekstrometorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33%.

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistimi z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Treba je presoditi o zmanjšanju odmerka zdravila z majhno terapevtsko širino, ki ga presnavlja CYP2D6. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6, spadajo metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol (zadnje tri učinkovine se preko CYP2D6 pretvorijo v aktivne protibolečinske presnovke).

V študiji medsebojnega delovanja zdravil s CYP2C8 pri zdravih osebah se je AUC pioglitazona zvečala za 46% in AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pri jemanju skupaj z enkratnim 1.000 mg odmerkom abirateronacetata zmanjšala za 10%. Čeprav ti rezultati kažejo, da ni pričakovati klinično pomembne zvečane izpostavljenosti ob sočasnem jemanju zdravila ZYTIGA z zdravili, ki se izločajo predvsem s CYP2C8, je treba bolnike spremljati glede znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom.

Pokazalo se je, da glavna presnovka abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi *in vitro* zavirata privzemni prenašalec OATP1B1 v jetrih. Posledica je lahko zvišanje koncentracije zdravil, ki se izločajo z OATP1B1. Kliničnih podatkov, ki bi potrdili medsebojno delovanje na osnovi prenašalca, ni.

#### *Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT*

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, zato je pri uporabi zdravila ZYTIGA skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes* razreda IA (na primer kinidin, dizopramid) ali razreda III (na primer amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmiki, metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki, itd. potrebna previdnost.

#### *Sočasna uporaba s spironolaktonom*

Spironolakton se veže na androgene receptorje in lahko zveča koncentracije za prostato specifičnega antigena (PSA). Sočasna uporaba z zdravilom ZYTIGA ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Podatkov o uporabi zdravila ZYTIGA med nosečnostjo pri ljudeh ni. Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah v rodni dobi.

#### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so abirateron oziroma njegovi presnovki prisotni v spermi. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, mora uporabljati kondom. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, je treba poleg kondoma uporabljati še katero od drugih učinkovitih metod kontracepcije. V študijah pri živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

#### Nosečnost

Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah. Kontraindicirano je pri ženskah, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### Dojenje

Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah.

#### Plodnost

Abirateron vpliva na plodnost pri samicah in samcih podgan, vendar so njegovi učinki reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo ZYTIGA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnosti zdravila

V analizi neželenih učinkov združenih študij faze 3 z zdravilom ZYTIGA so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri  $\geq 10\%$  bolnikov periferni edem, hipokaliemija, hipertenzija, okužbe sečil ter zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze.

Drugi pomembni neželeni učinki zdravila vključujejo srčne bolezni, hepatotoksičnost, zlome in alergijski alveolitis.

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča zdravilo ZYTIGA, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze 3 so pričakovane mineralokortikoidne neželene učinke opazili pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: hipokaliemijo pri 18% v primerjavi z 8%, hipertenzijo pri 22% v primerjavi s 16% in zastajanje tekočin (periferno edeme) pri 23% v primerjavi s 17%. Pri 6% oziroma 2% bolnikov, ki so jemali abirateronacetat, so opazili hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; verzija 4.0), pri 8% oziroma 5% bolnikov so opazili hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (verzija 3.0) in zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje pri 1% oziroma 1% bolnikov. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

### Seznam neželenih učinkov zdravila

V študijah so bolnikom z napredovalim metastatskim rakom prostate, ki so prejeli enega od analogov LHRH ali so bili predhodno zdravljeni z orhidektomijo, dajali zdravilo ZYTIGA v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom prednizona ali prednizolona (5 mg ali 10 mg na dan, odvisno od indikacije).

Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so navedeni po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posameznih kategorijah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki, poročani v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila**

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki in pogostnosti</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo pogosti: okužba sečil pogosti: sepsa
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	občasni: adrenalna insuficienca
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti: hipokaliemija pogosti: hipertrigliceridemija
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti: srčno popuščanje,* angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija občasni: druge aritmije neznana: miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti: hipertenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	redki: alergijski alveolitis <sup>a</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	zelo pogosti: driska pogosti: dispepsija
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zelo pogosti: zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze in/ali zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze <sup>b</sup> redki: fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogosti: izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	občasni: miopatija, rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>	pogosti: hematurija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti: periferni edemi
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	pogosti: zlomi**

\* Srčno popuščanje vključuje tudi kongestivno popuščanje srca, disfunkcijo levega prekata in zmanjšan iztisni delež.

\*\* Zlomi vključujejo osteoporozo in vse vrste zlomov, razen patoloških zlomov.

<sup>a</sup> Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.

<sup>b</sup> Zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze vključuje zvečanje koncentracije ALT, AST in motnje v delovanju jeter.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so se pojavili naslednji neželeni učinki 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0): hipokaliemija pri 5%; okužba sečil pri 2%, zvišanje koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze pri 4%, hipertenzija pri 6%, zlomi pri 2%, periferni edemi, srčno popuščanje in atrijska fibrilacija pri 1%. Pri manj kot 1% bolnikov je prišlo do hipertrigliceridemije in angine pectoris 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0). Do okužbe sečil zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze, hipokaliemije, srčnega popuščanja, atrijske fibrilacije in zlomov 4. stopnje po CTCAE (verzija 4.0) je prišlo pri manj kot 1% bolnikov.



Večjo incidenco hipertenzije in hipokaliemije so opažali pri populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011). V populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) so o hipertenziji poročali pri 36,7% bolnikov v primerjavi z 11,8% bolnikov v študiji 301 in 20,2% bolnikov v študiji 302. Hipokaliemijo so opažali pri 20,4% populacije hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) v primerjavi z 19,2% bolnikov v študiji 301 in 14,9% bolnikov v študiji 302.

Incidenca in resnost neželenih učinkov je bila večja v podskupini bolnikov z začetnim splošnim stanjem zmogljivosti ECOG2 in pri starejših bolnikih ( $\geq 75$ let).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Kardiovaskularni učinki*

V tri študije faze 3 niso vključili bolnikov z neurejeno hipertenzijo ali s klinično pomembno srčno boleznijo, kot je miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo ali z nestabilno angino pektoris ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po klasifikaciji NYHA (študija 301) oziroma s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) in bolnikov z iztisnim deležem  $< 50\%$ . Vsi vključeni bolniki (tako tisti, ki so prejeli zdravilo, kot tisti, ki so prejeli placebo) so bili sočasno zdravljeni z androgeno deprivacijo, večinoma z uporabo analogov gonadorelina, kar je bilo povezano s sladkorno boleznijo, z miokardnim infarktom, s cerebrovaskularnimi zapleti in z nenadno srčno smrtjo. Incidenca kardiovaskularnih neželenih učinkov v študijah faze 3 pri bolnikih, ki so jemali abirateronacetat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je takšna: atrijska fibrilacija 2,6% proti 2,0%, tahikardija 1,9% proti 1,0%, angina pektoris 1,7% proti 0,8%, srčno popuščanje 0,7% proti 0,2% in aritmija 0,7% proti 0,5%.

#### *Hepatotoksičnost*

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so poročali o hepatotoksičnosti z zvečanimi koncentracijami ALT, AST in celokupnega bilirubina. Skupaj so v kliničnih študijah faze 3 o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvišanje koncentracije ALT ali AST na  $> 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali zvišanje koncentracije bilirubina na  $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) poročali pri približno 6% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, večinoma v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja. V študiji 3011 so hepatotoksičnost 3. ali 4. stopnje opažali pri 8,4% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA. Zaradi hepatotoksičnosti je zdravljenje z zdravilom ZYTIGA prekinilo 10 bolnikov; pri dveh bolnikih se je pojavila hepatotoksičnost 2. stopnje, pri šestih bolnikih hepatotoksičnost 3. stopnje in pri dveh bolnikih hepatotoksičnost 4. stopnje. Noben bolnik pa v študiji 3011 ni umrl zaradi hepatotoksičnosti. V kliničnih študijah faze 3 je bila verjetnost za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije večja pri bolnikih, katerih vrednosti ALT ali AST so bile zvišane že v izhodišču, kakor pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti. Ko je pri bolnikih prišlo do zvišanja koncentracije bodisi ALT bodisi AST na  $> 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali do zvišanja koncentracije bilirubina na  $> 3$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so zdravljenje z abirateronacetatom začasno ali dokončno prekinili. V dveh primerih je prišlo do izrazitega zvišanja vrednosti testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4). Pri teh dveh bolnikih, ki sta imela v izhodišču normalno jetrno funkcijo, je prišlo do zvišanja koncentracije ALT oziroma AST na 15 do 40-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in do zvišanja koncentracije bilirubina na 2 do 6-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Po prekinitvi uporabe zdravila ZYTIGA so se vrednosti testov jetrne funkcije pri obeh bolnikih normalizirale in eden od obeh bolnikov se je spet začel zdraviti brez ponovnega zvišanja vrednosti navedenih parametrov. V študiji 302 so pri 35 (6,5%) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat opazili 3. ali 4. stopnjo zvišanja koncentracij ALT ali AST. Zvišanje koncentracij aminotransferaze je izzvenelo pri vseh, razen pri 3 bolnikih (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvišanjem koncentracije AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku zdravila ZYTIGA). V kliničnih študijah faze 3 so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvišanja koncentracije ALT in AST ali zaradi motnje v delovanju jeter poročali pri 1,1% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. O smrtnih primerih zaradi hepatotoksičnosti niso poročali.

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hepatotoksičnost manjše, saj v študije niso vključili bolnikov z že obstoječim hepatitisom ali izrazito patološkimi izvidi jetrne funkcije. V študijo 3011 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na  $> 2,5$ -kratniku zgornje normalne vrednosti,

bilirubina na > 1,5-kratniku zgornje normalne vrednosti ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter, bolnikov z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi okvare jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na  $\geq 2,5$ -kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih brez jetrnih metastaz oziroma na > 5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih s prisotnimi metastazami na jetrih. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi metastazami na jetrih; izključili so bolnike z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na  $\geq 2,5$ -kratniku zgornje meje normalnih vrednosti. Na patološke vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po znižanju testov jetrne funkcije na bolnikove izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolnikov z zvišanjem koncentracije ALT ali AST na > 20-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti niso začeli ponovno zdraviti. Varnost ponovnega zdravljenja pri takih bolnikih ni znana. Mehanizem toksičnega delovanja na jetra ni pojasnjen.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila ZYTIGA pri ljudeh so omejene.

Specifičnega antidota ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba jemanje prekiniti in uvesti splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem bolnika glede pojavljanja aritmij, hipokaliemije in znakov in simptomov zastajanja tekočin. Preveriti je treba tudi jetrno funkcijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje. Drugi hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, oznaka ATC: L02BX03

#### Mehanizem delovanja

Abirateronacetat (ZYTIGA) se *in vivo* pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov oziroma natančneje selektivno zavira encim  $17\alpha$ -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17). Ta encim nastaja v tkivu mod, nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstenedion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s hidroksilacijo na mestu  $17\alpha$  in s cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča tudi povečano tvorbo mineralokortikoidov v nadledvičnih žlezah (glejte poglavje 4.4).

Karcinom prostate, občutljiv za androgene, se odziva na zdravljenje, ki znižuje ravni androgenov. Zdravljenje z androgeno deprivacijo, kot je zdravljenje z analogi gonadorelina (LHRH) ali z orhidektomijo, zmanjša nastajanje androgenov v modih, ne vpliva pa na nastajanje androgenov v nadledvičnih žlezah ali v tumorju. Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA ob sočasni uporabi analogov gonadorelina (ali skupaj z orhidektomijo) zniža koncentracijo testosterona v serumu na (s komercialnimi testi) nemerljive vrednosti.

#### Farmakodinamični učinki

Zdravilo ZYTIGA znižuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. Biološki označevalec pri bolnikih z

rakom prostate je PSA. V študiji faze 3 je pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija s taksani ni bila uspešna, prišlo do znižanja ravni PSA za najmanj 50% pri 38% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 10% bolnikov, ki so prejeli placebo.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih kliničnih študijah faze 3 (študijah 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane (največ 3 mesece pred randomizacijo) bolnike z mHSPC z visokimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Visoki prognostični dejavniki tveganja so bili izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja; (1) ocena po Gleasonu  $\geq 8$ ; (2) prisotnost 3 ali več lezij posnetku okostja; (3) prisotnost merljivih visceralnih metastaz (brez prisotnosti bolezni v bezgavkah). V aktivni skupini so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonisti LHRH ali orhidektomija) prejeli 1.000 mg zdravila ZYTIGA skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako za zdravilo ZYTIGA kot za prednizon. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se že zdravili z docetakselom. Bolniki so prejeli katerega od analogov LHRH ali pa so jih predhodno zdravili z orhidektomijo. Bolniki v skupini z aktivnim zdravljenjem so prejeli zdravilo ZYTIGA v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z nizkimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in nizke odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

Spremembe koncentracije PSA v serumu vsaka zase ne napovedujejo vedno kliničnih koristi za bolnika. Zato so v vseh študijah priporočali, da bolnik prejema študijsko zdravljenje, dokler ne izpolni za vsako študijo v nadaljevanju opisanih prekinitev kriterijev.

Spironolakton v nobeni od študij ni bil dovoljen, ker se veže na androgene receptorje in zato lahko zveča koncentracije PSA.

#### ***Študija 3011 (bolniki z na novo diagnosticiranim mHSPC z visokim tveganjem)***

V študiji 3011 (n=1.199) je bila mediana starost vključenih bolnikov 67 let. Število bolnikov, zdravljenih z zdravilom ZYTIGA glede na raso je bilo: 832 (69,4%) belcev, 246 (20,5%) Azijcev, 25 (2,1%) črncev ali afroameričanov, 80 (6,7%) bolnikov drugih ras, 13 (1,1%) neznanih/ni bilo poročano in 3 (0,3%) severnoameriški indijanci ali staroselci z Aljaske. Ocena stanja zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 ali 1 za 97% bolnikov. Izključili so bolnike z znanimi možganskimi metastazami, nenadzorovano hipertenzijo, pomembnimi boleznimi srca ali srčnim popuščanjem razreda II do IV po klasifikaciji NYHA. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s farmakoterapijo, radioterapijo ali so imeli operativni poseg zaradi metastatskega raka prostate so bili izključeni, z izjemo bolnikov, ki so bili zdravljeni z ADT največ 3 mesece ali tistih z 1 paliativnim radiacijskim zdravljenjem ali kirurškim zdravljenjem simptomov zaradi metastaz. Sočasni primarni cilji učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS-Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS-radiographic Progression-Free Survival). Mediana izhodiščna ocena bolečine po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) je bila 2,0 tako v skupini z zdravilom kot s placebom. Poleg sočasnih primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili tudi čas do z okostjem povezanih dogodkov (SRE-Skeletal related Events), čas do naslednjega zdravljenja raka prostate, čas do uvedbe kemoterapije, čas do napredovanja bolečine in čas do napredovanja koncentracij PSA. Z zdravljenjem so nadaljevali do napredovanja bolezni, odpovedjo privolitve sodelovanja, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

Radiološko potrjeno preživetje brez bolezni so ocenili s časom od randomizacije do pojava radiološko napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka. Radiološko napredovanje je vključevalo napredovanje glede na posnetek okostja (po prilagojenih kriterijih PCWG2) ali napredovanje lezij mehkih tkiv ocenjenih z računalniško tomografijo (CT-Computer Tomography) ali magnetno resonanco (MRI-Magnetic Resonance Imaging) (po merilih RECIST 1.1)

Med zdravljenimi skupinami so opazili pomembno razliko v rPFS (glejte Preglednico 2 in Sliko 1)

**Preglednica 2: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja boleznih -stratificirana analiza; populacija bolnikov z namenom zdravljenja Intent-to-treat Population (študija PCR3011)**

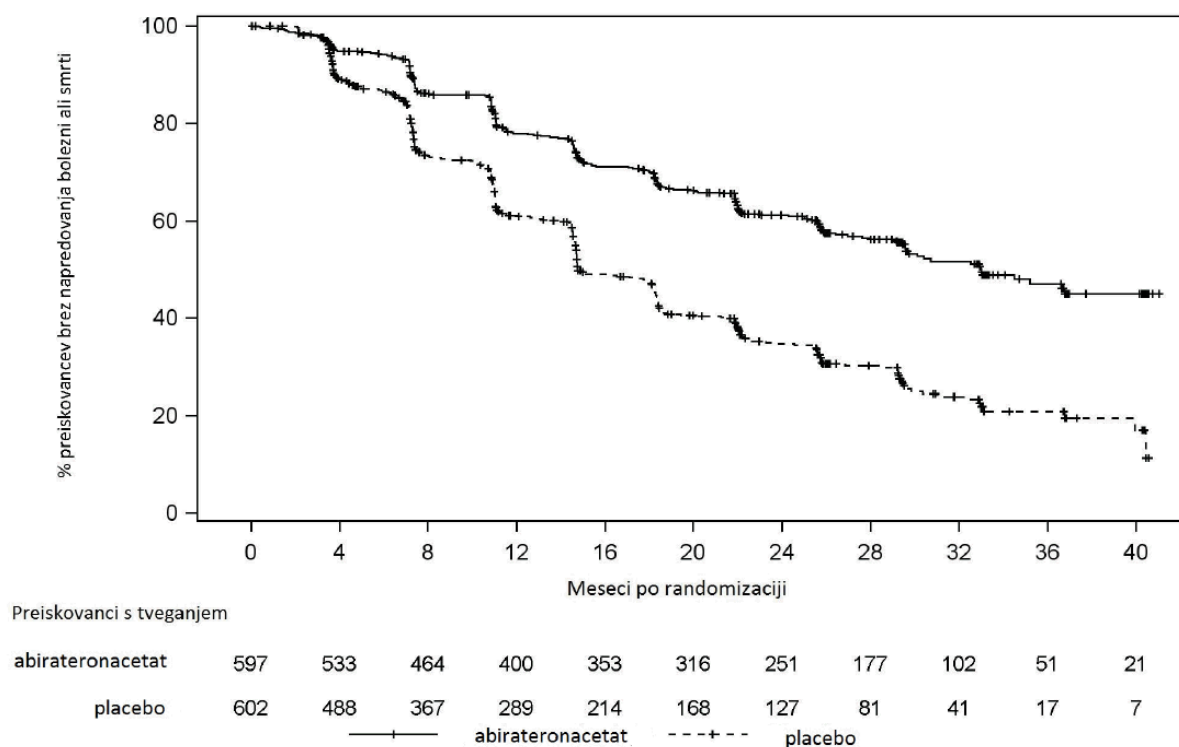
	AA-P	placebo
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Krnenje	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Čas do dogodka (mesece)		
Mediana (95% IZ)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Razpon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Opomba: += krmjeno opažanje, NE=ocena ni mogoča (not estimable). Za določanje rPFS se uporablja radiološko napredovanje in smrt. AA-P= preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene zmogljivosti po lestvici ECOG PS (0-1 ali 2) in glede na visceralne lezije (prisotne ali odsotne).

<sup>b</sup> Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost AA-P.

**Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja boleznih; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011).**



Opazali statistično značilno izboljšanje v OS in 38% zmanjšanje tveganja za smrt v prid skupine, ki je prejela AA-P skupaj z ADT kot v skupini, ki je prejela placebo in ADT (HR=0,621; 95% IZ: 0,509; 0,756; p<0,0001); presežena je bila vnaprej določena meja za celokupno preživetje 0,010 iz vmesne analize 1 (glejte Preglednico 3 in Sliko 2).

**Preglednica 3: Celokupno preživetje, stratificirana analiza; populacija z namenom zdravljenja (študija PCR3011)**

	AA-P	placebo
--	------	---------

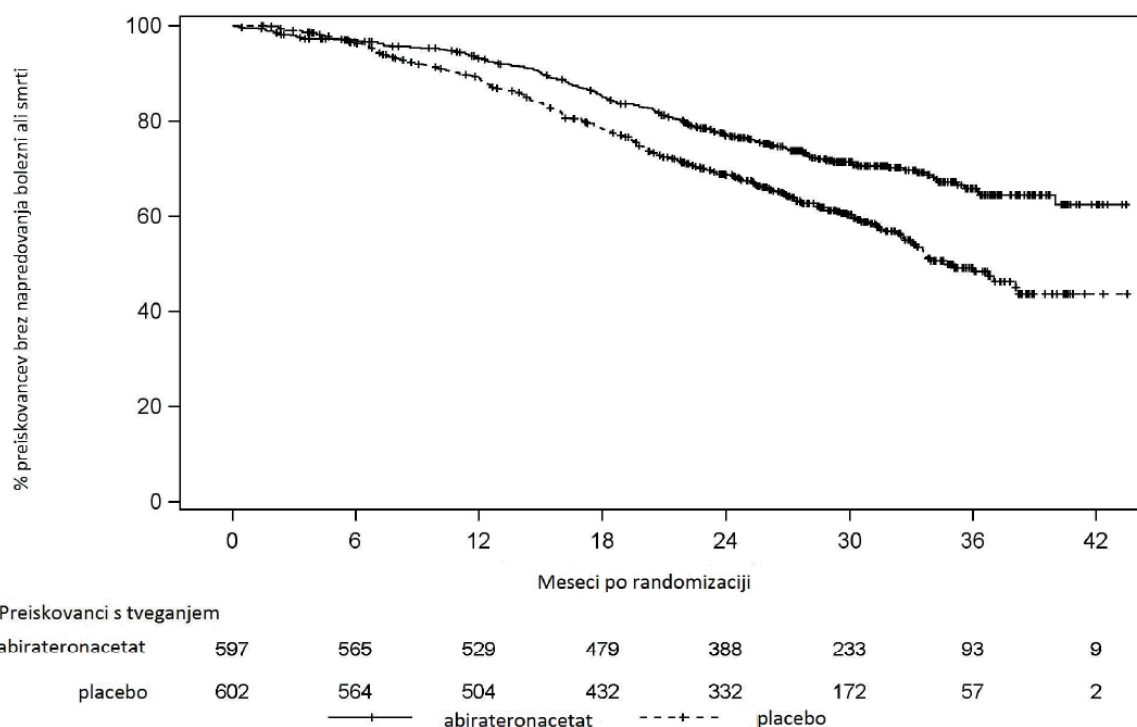
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Krnenje	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Celokupno preživetje (meseci)		
Mediana (95% CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05; NE)
Razpon	(0,1; 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
Vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) <sup>b</sup>	0,621 (0,509; 0,756)	

Opomba: += krnjeno opažanje, NE = ocena ni mogoča (not estimable). AA-P= preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene zmogljivosti po lestvici ECOG PS (0-1 ali 2) in glede na visceralne lezije (prisotne ali odsotne).

<sup>b</sup> Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost AA-P.

**Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011)**



Rezultati analize podskupin dosledno kažejo v prid zdravljenja z zdravilom ZYTIGA. Učinek zdravljenja AA-P na rPFS in OS v predhodno določenih podskupinah je bil ugoden in skladen s celokupno študijsko populacijo, razen v podskupini z oceno ECOG 2, kjer trenda izboljšanja niso opazili, majhen vzorec (n=40) pa omejuje kakršne koli pomembne zaključke.

Poleg opaženega izboljšana celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave sekundarnih ciljev govorile v korist uporabe zdravila ZYTIGA v primerjavi s placebom in sicer:

**Čas do pojava z okostjem povezanih dogodkov (SRE-Skeletal Related Event):** Opazili so 30% zmanjšanje tveganja za z okostjem povezane dogodke (razmerje tveganja = 0,703; 95% IZ: [0,539; 0,916], p = 0,0086). Mediani čas do SRE v skupinah, ki sta prejemale zdravilo ZYTIGA ali placebo, ni bil dosežen.

**Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2:** Mediani čas do zviševanja koncen je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA 33,2 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo 7,4 meseca (razmerje tveganja = 0,299; 95% IZ: [0,255; 0,352], p = 0,0001).

**Čas do naslednjega zdravljenja:** Mediani čas do naslednjega zdravljenja v času vmesne analize pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA ni bil dosežen, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa je bil 21,6 meseca (razmerje tveganja = 0,415; 95% IZ: [0,346; 0,497], p = 0,0001).

**Čas do uvedbe kemoterapije:** Mediani čas do uvedbe kemoterapije ni bil dosežen pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa je bil 38,9 meseca (razmerje tveganja = 0,443; 95% IZ: [0,349; 0,561], p = 0,0001).

**Čas do napredovanja bolečine:** Mediani čas do napredovanja bolečine pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA ni bil dosežen, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa je bil 16,6 meseca (razmerje tveganja = 0,695; 95% IZ: [0,583; 0,829], p = 0,0001).

Večina raziskovanih ciljev je bila v prid zdravljenju z abirateronacetatom in prednizonom (AA-P) v primerjavi s placebom.

#### *Študija 302 (bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije)*

V študijo so vključili bolnike, ki še niso prejeli kemoterapije in niso imeli simptomov ali so imeli blage simptome, in bolnike, pri katerih kemoterapija še ni bila klinično indicirana. Rezultat 0-1 najhujša bolečina v zadnjih 24 urah po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) je bil ocenjen kot brez simptomov in rezultat 2-3 kot z blagimi simptomi.

V študiji 302 (n=1.088) je bila mediana starost bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo v zdravljenje z zdravilom Zytiga vključenih 520 (95,4%) belcev, 15 (2,8%) črncev, 4 (0,7%) Azijcev in 6 (1,1%) bolnikov drugih ras. Šestinsedemdeset odstotkov vključenih bolnikov v obeh krakih je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doseglo oceno 0 in 24% oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50% bolnikov, 31% bolnikov je imelo kostne metastaze, metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19% bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali samo v bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Dodatni primarni cilji opazovanja so bili celokupno preživetje in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG in čas do napredovanja koncentracij PSA po kriterijih Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje. Zdravljenje so lahko prekinili tudi v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni.

Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS- Radiographic Progression Free Survival) so ocenili z zaporednimi slikovnimi preiskavami po kriterijih PCWG2 (pri kostnih lezijah) in prilagojenih kriteriji za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) pri lezijah mehkega tkiva.

V načrtovani analizi radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni je prišlo do 401 dogodka radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti pri 150 (28%) bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, in pri 251 (46%) bolnikih, ki so prejeli placebo. Med skupinami so opažali pomembne razlike v rPFS (glejte Preglednico 4 in Sliko 3).

**Preglednica 4: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

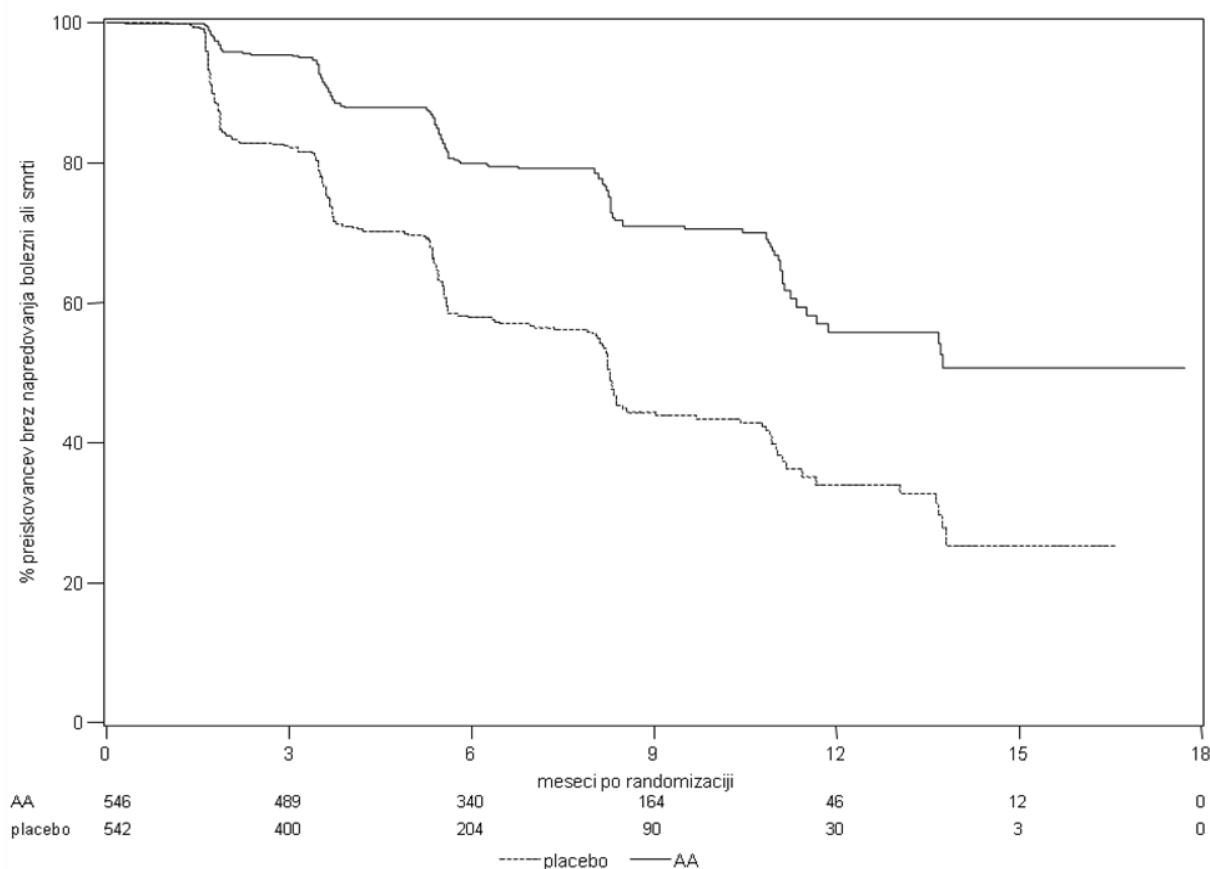
	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
<b>preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)</b>		
Število napredovanj ali smrti	150 (28%)	251 (46%)
Mediano rPFS v mesecih (95% IZ)	ni doseženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE=ni ocenjeno (Not Estimated)

\* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

\*\* Razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

**Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**



AA=zdravilo ZYTIGA

Podatke o preiskovancih so še naprej zbirali do datuma druge vmesne analize celokupnega preživetja. V Preglednici 5 in na Sliki 4 je kot nadaljevanje analize senzitivnosti predstavljena ocena rPFS raziskovalca.

Šeststosedem (607) preiskovancev je imelo radiološko potrjeno napredovanje bolezni ali umrlo: od tega jih je bilo 271 (50%) v skupini, ki je prejela abirateronacetat in 336 (62%) v skupini, ki je prejela placebo. Zdravljenje z abirateronacetatom je v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za radiološko potrjeno napredovanje bolezni ali smrt za 47% (HR=0,530; 95% IZ: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). Mediano rPFS je bilo v skupini, ki je prejela abirateronacetat 16,5 mesecev in v skupini, ki je prejela placebo 8,3 mesecev.

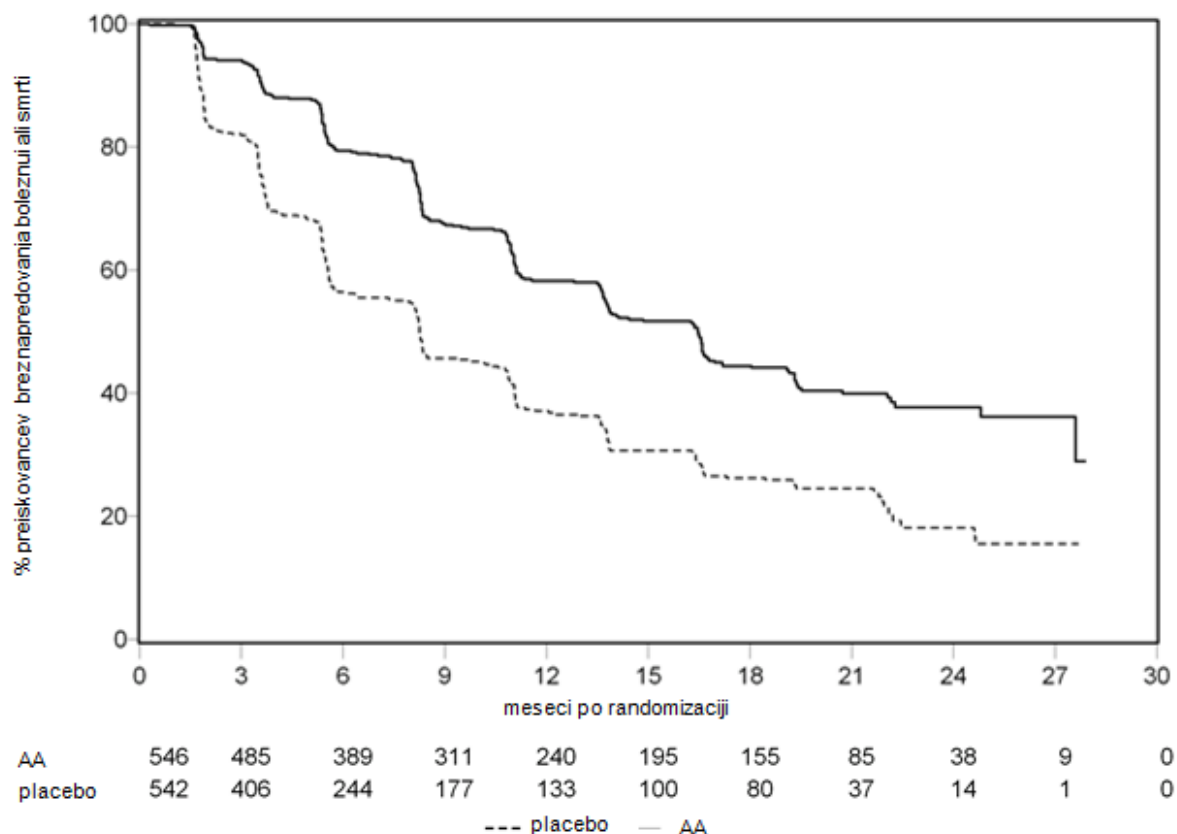
**Preglednica 5: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja-ocena raziskovalca)**

	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)</b>		
Število napredovanj ali smrti	271 (50%)	336 (62%)
Mediano rPFS v mesecih (95% IZ)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Vrednost p *	< 0,0001	
Razmerje tveganja ** (95% IZ)	0,530 (0,451; 0,623)	

\* vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1)

\*\* razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA

**Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja-ocena raziskovalca)**



AA= zdravilo ZYTIGA



Načrtovana vmesna analiza (IA) celokupnega preživetja (OS-overall survival) je bila izvedena po smrti 333 bolnikov. Podatke o študiji so razkrili na podlagi razsežnosti opaženih kliničnih koristi, bolnikom v skupini, ki je prejela placebo, pa ponudili zdravljenje z zdravilom ZYTIGA. Celokupno preživetje je bilo daljše pri zdravilu ZYTIGA kot pri placebu, s 25% zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,752; 95% IZ: [0,606; 0,934], p=0,0097), vendar celokupno preživetje na tej točki še ni bilo doseženo in vmesna analiza ni izpolnila vnaprej določene ustavitvene meje za statistično značilnost (glejte Preglednico 6). Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje.

Načrtovana končna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena po smrti 741 bolnikov (mediana čas spremljanja bolnikov 49 mesecev). Umrlo je 65% (354 od 546) bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA in 71% (387 od 542) bolnikov, ki so prejeli placebo. Statistično značilna korist glede celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, je bila dokazana z 19,4% zmanjšanjem tveganja za smrt (HR=0,806; 95% IZ: [0,697; 0,931], p=0,0033) in podaljšanjem medianega celokupnega preživetja za 4,4 meseca (ZYTIGA 34,7 meseca, placebo 30,3 meseca) (glejte Preglednico 6 in Sliko 5). Podaljšanje preživetja je bilo dokazano kljub temu, da je 44% bolnikov iz kontrolne skupine (placebo) v nadaljevanju zdravljenja prejelo zdravilo ZYTIGA.

**Preglednica 6: Študija 302: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

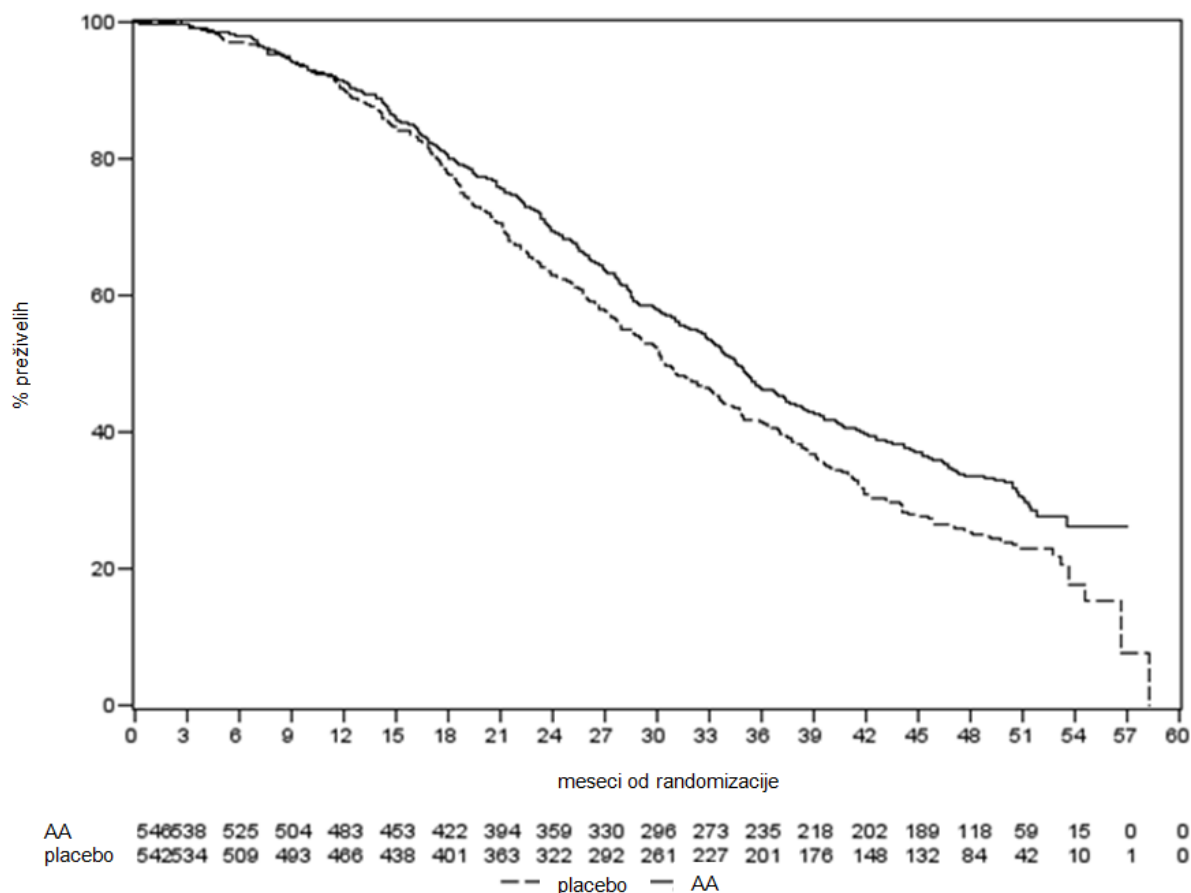
	<b>ZYTIGA (n=546)</b>	<b>placebo (n=542)</b>
<b>Vmesna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana preživetja (mesece) (95% IZ)	ni doseženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Vrednost p*	0,0097	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Končna analiza preživetja</b>		
Smrti	354 (65%)	387 (71%)
Mediano celokupno Preživetje v mesecih (95% IZ)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Vrednost p*	0,0033	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ni ocenjeno (not estimated).

\* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

\*\* Tazmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

**Slika 5: Kaplan Meierjevi krivulji preživetja bolnikov ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo; končna analiza**



AA= zdravilo ZYTIGA

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih ciljnih opazovanjih govorile v prid uporabe zdravila ZYTIGA v primerjavi s placebom

Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zviševanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 11,1 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 5,6 meseca (razmerje tveganja=0,488; 95% IZ: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Čas do zviševanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z zdravilom ZYTIGA približno podvojil (razmerje tveganja=0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA kot pri skupini, ki je prejela placebo (62% proti 24%;  $p < 0,0001$ ). Pri preiskovancih z znaki boleznih mehkih tkiv, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odgovorov na tumor.

Čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu: mediani čas do uporabe opioidov za bolečino pri raku prostate je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 33,4 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 23,4 meseca (razmerje tveganja=0,721; 95% IZ: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Čas do uvedbe citotoksične kemoterapije: mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA 25,2 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 16,8 meseca (razmerje tveganja = 0,580; 95% IZ: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG: mediani čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA 12,3 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo 10,9 meseca (razmerje tveganja=0,821; 95% IZ: [0,714; 0,943],  $p=0,0053$ ).

Naslednji cilji opazovanja so pokazali statistično značilno prednost uporabe zdravila ZYTIGA:

Objektivni odgovor na zdravljenje: Objektivni odgovor na zdravljenje je bil definiran kot delež preiskovancev z znanimi boleznimi, ki so dosegli popolni ali delni odgovor na podlagi meril RECIST (izhodiščna mejna velikost bezgavke  $\geq 2$  cm). Delež preiskovancev z znanimi boleznimi na začetku zdravljenja in objektivnim odgovorom na zdravljenje je bil pri skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA 36% in pri skupini, ki je prejela placebo 16% ( $p < 0,0001$ ).

Bolečina: Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA pomembno zmanjša tveganje za napredovanje jakosti povprečne bolečine za 18% v skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA v primerjavi s placebom ( $p=0,0490$ ). Mediani čas do napredovanja je bil 26,7 meseca v skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA in 18,4 meseca v skupini, ki je prejela placebo.

Čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena): Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA zmanjša tveganje za poslabšanje v FACT-P (skupna ocena) za 22% v primerjavi s placebom ( $p=0,0028$ ). Mediani čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena) je bil v skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA 12,7 meseca in v skupini, ki je prejela placebo 8,3meseca.

#### *Študija 301 (bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo)*

V študijo 301 so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli docetaksel. Bolniki med zdravljenjem z docetakselom niso nujno kazali vidnih znakov napredovanja bolezni, ker je lahko že sama toksičnost te kemoterapije vodila v prekinitve zdravljenja. Bolniki so prejeli študijsko zdravljenje dokler se je koncentracija PSA zviševala (potrjeno zvišanje za 25% od izhodiščne/najnižje vrednosti pri bolniku), pri tem pa je šlo hkrati za radiološko potrjeno in simptomatsko ali klinično napredovanje bolezni. Bolnikov, pri katerih so pred tem rak prostate zdravili s ketokonazolom, niso vključili v študijo. Primarni cilj opazovanja je bilo celokupno preživetje.

Mediana starost vključenih bolnikov je bila 69 let (razpon 39-95). Glede na raso je bilo v zdravljenje z zdravilom Zytiga vključenih 737 (93,2%) belcev, 28 (3,5%) črncev, 11(1,4%) Azijcev in 14 (1,8%) bolnikov drugih ras. Enajst odstotkov vključenih bolnikov je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG doseglo oceno 2; pri 70% je bilo napredovanje bolezni radiološko potrjeno skupaj z zviševanjem vrednosti PSA ali brez njega; 70% bolnikov je predhodno prejelo po eno citotoksično kemoterapijo, 30% pa po dve. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, jih je imelo 11% jetrne metastaze.

Po rezultatih načrtovane analize, ki so jo izvedli po tem, ko je umrlo 552 bolnikov, je med tistimi, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, umrlo 42% bolnikov (333 od 797) v primerjavi s 55% bolnikov, ki so prejeli placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte Preglednico 7).

#### **Preglednica 7: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

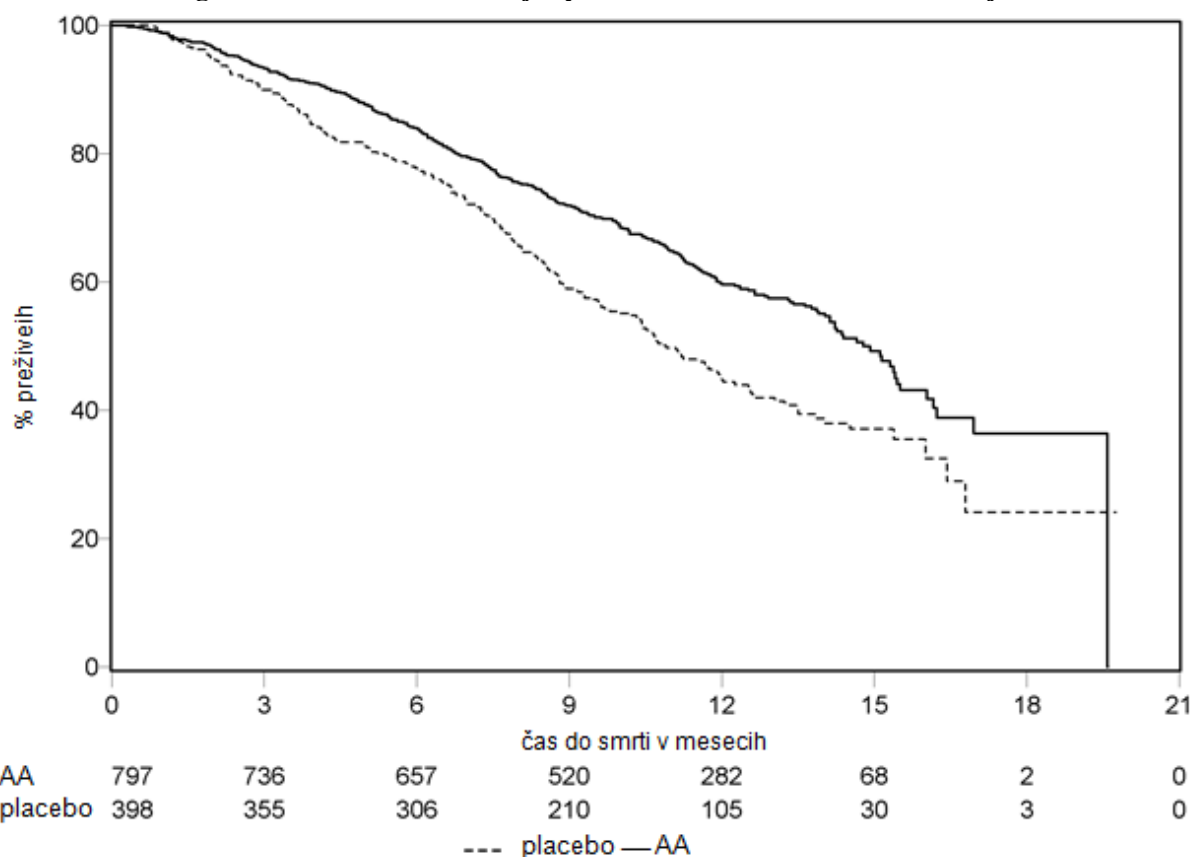
	<b>ZYTIGA (n=797)</b>	<b>placebo (n=398)</b>
<b>Primarna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediano preživetje (meseci) (95% IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost p <sup>a</sup>	$< 0,0001$	
Razmerje tveganja (95% IZ) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Dodatna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediano preživetje (meseci) (95% IZ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razmerje tveganja (95% IZ) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) (0-1 ali 2), oceno bolečine (prisotna ali odsotna), število predhodnih vrst zdravljenja (1 ali 2) in tipa napredovanja bolezni (samo PSA ali radiološki).

<sup>b</sup> Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

V vseh primerih opazovanja po prvih nekaj mesecih zdravljenja je bil delež preživelih med bolniki, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, večji kot med bolniki, ki so prejeli placebo (glejte Sliko 6).

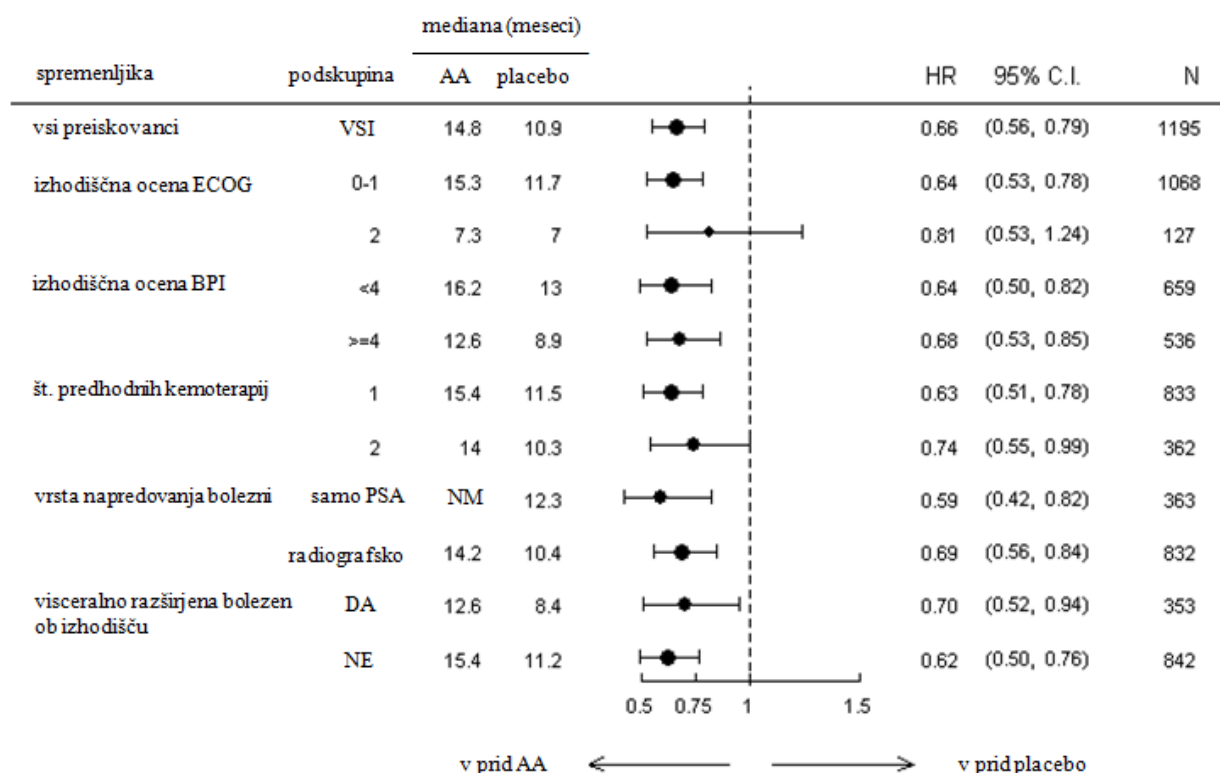
**Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter agonisti LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**



AA= zdravilo ZYTIGA

Rezultati analize preživetja po podskupinah dosledno kažejo boljše preživetje pri zdravljenju z zdravilom ZYTIGA (glejte Sliko 7).

**Slika 7: Celokupno preživetje po podskupinah: razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja**



AA = zdravilo ZYTIGA; BPI (Brief Pain Inventory) = bolečinska lestvica; IZ = interval zaupanja; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = lestvica ocenjevanja stanja zmogljivosti; HR = razmerje tveganja (hazard ratio); NM = nemerljivo

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so vse primerjave pri sekundarnih ciljnih opazovanja govorile v prid uporabe zdravila ZYTIGA, razlike pa so bile po prilagajanju na multipla testiranja statistično značilne, in sicer:

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, je bil delež tistih z odzivom vrednosti celokupnega PSA (opredeljenim z znižanjem za  $\geq 50\%$  od izhodiščne vrednosti PSA) bistveno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: 38% v primerjavi z 10%,  $p < 0,0001$ .

Mediani čas do zviševanja koncentracije PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 10,2 meseca v primerjavi s 6,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 0,580; 95% IZ: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Mediani čas preživetja do radiološko potrjenega napredovanja bolezni je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, znašal 5,6 meseca v primerjavi s 3,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (razmerje tveganja = 0,673; 95% IZ: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Bolečina

Delež bolnikov, ki so jim paliativno lajšali bolečino, je bil statistično značilno večji v skupini z zdravilom ZYTIGA kot v skupini s placebom (44% v primerjavi s 27%,  $p = 0,0002$ ). Bolnik z odzivom na paliativno lajšanje bolečine je bil opredeljen kot bolnik z najmanj 30-odstotnim znižanjem ocene bolečine v zadnjih 24 urah (po skrajšanem vprašalniku Brief Pain Inventory - Short Form, BPI-SF) v primerjavi z izhodiščno oceno in brez zvišanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih v razmiku 4 tednov. Analizirali so samo podatke bolnikov z izhodiščno oceno bolečine  $\geq 4$ , pri čemer so v analizo poleg izhodiščne vključili še najmanj eno poznejšo oceno bolečine ( $n=512$ ) za presojo paliativnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, je bil delež tistih z napredovanjem bolečine manjši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in sicer po 6 mesecih (22% v primerjavi z 28%), po 12 mesecih (30% v primerjavi z 38%) in po 18 mesecih (35% v primerjavi s 46%). Napredovanje bolečine je bilo opredeljeno kot zvečanje za  $\geq 30\%$  od izhodiščne vrednosti ocene najhujše bolečine v zadnjih 24 urah po vprašalniku BPI-SF in brez znižanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih, ali pa kot zvišanje za  $\geq 30\%$  ocene porabe analgetikov med dvema zaporednima obiskoma. Vrednost 25. percentile časa do napredovanja bolečine je bila v skupini z zdravilom ZYTIGA 7,4 meseca v primerjavi s 4,7 meseca v skupini s placebom.

#### Z okostjem povezani dogodki

V skupini z zdravilom ZYTIGA je prišlo do z okostjem povezanih dogodkov pri manjšem deležu bolnikov kot v skupini s placebom, in sicer po 6 mesecih (pri 18% v primerjavi z 28%), po 12 mesecih (pri 30% v primerjavi s 40%) in po 18 mesecih (pri 35% v primerjavi s 40%). Vrednost 25. percentile časa do prvega z okostjem povezanega dogodka je bila v skupini z zdravilom ZYTIGA dvakrat višja kot v kontrolni skupini, in sicer 9,9 meseca v primerjavi s 4,9 meseca. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot patološki zlom, kompresija hrbtenjače, paliativno obsevanje kosti ali kirurški poseg na kosteh.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom ZYTIGA za vse podskupine pediatrične populacije za napredovalega raka prostate. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti abiraterona in abirateronacetata po vnosu abirateronacetata so preučevali pri zdravih osebah, pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate in pri osebah brez raka, a z okvaro jeter ali ledvic. Abirateronacetat se *in vivo* hitro pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov (glejte poglavje 5.1).

#### Absorpcija

Po peroralnem vnosu abirateronacetata na tešče doseže koncentracija abiraterona v plazmi najvišjo vrednost v približno 2 urah.

Vnos abirateronacetata skupaj s hrano povzroči do 10-krat [AUC] in do 17-krat [ $C_{max}$ ] večjo povprečno sistemsko izpostavljenost abirateronu v primerjavi z vnosom na tešče, odvisno od vsebnosti maščob v obroku. Glede na to, da se obroki med seboj običajno razlikujejo po vsebnosti in sestavi, bi lahko pri jemanju zdravila ZYTIGA skupaj z obroki prišlo do zelo različnih izpostavljenosti zdravilu, zato se zdravila ZYTIGA ne sme jemati s hrano. Zdravilo je treba vzeti najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa bolnik najmanj eno uro ne sme zaužiti nobene hrane. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo (glejte poglavje 4.2).

#### Porazdelitev

Pri ljudeh se  $^{14}C$ -abirateron veže na beljakovine v plazmi v 99,8%. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 5.630 l, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

#### Biotransformacija

Po peroralnem vnosu  $^{14}C$ -abirateronacetata v obliki kapsul se abirateronacetat hidrolizira v abirateron, ta pa se nato večinoma v jetrih presnavlja naprej, med drugim s sulfacijjo, hidroksilacijo in z oksidacijo. Večji del radioaktivnosti v obtoku (približno 92%) prispevajo presnovki abiraterona. Izmed 15 presnovkov, ki jih je mogoče določati, dva glavna presnovka (abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi) prispevata večji del skupne radioaktivnosti, in sicer vsak približno 43% skupne radioaktivnosti.

#### Izločanje

Po podatkih zdravih oseb je povprečni razpolovni čas abiraterona v plazmi približno 15 ur. Po peroralnem vnosu 1.000 mg  $^{14}C$ -abirateronacetata je v blatu mogoče presteči približno 88%

radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5%. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55% oziroma 22% vnešenega odmerka).

#### Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu večja za 11% oziroma za 260%. Povprečen razpolovni čas abiraterona je pri osebah z blago okvaro jeter podaljšan na približno 18 ur, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa na približno 19 ur.

V drugem preskušanju so farmakokinetiko abiraterona raziskovali pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter (n=8) (Child-Pugh razreda C) in pri 8 kontrolnih zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter AUC abirateronu zvečala za približno 600%, delež nevezane učinkovine pa se je zvečal za 80%.

Bolnikom z obstoječo blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Previdnost pri oceni uporabe abirateronacetata je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Abirateronacetata se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Bolnikom, pri katerih pride med zdravljenjem do hepatotoksičnosti, je treba začasno prekiniti zdravljenje in prilagoditi odmerjanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so primerjali med bolniki s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s stabilno dializno shemo, in med skladnimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila zvečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zniževati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker ni kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V vseh študijah toksičnosti na živalih so opazili bistveno znižanje koncentracij testosterona v obtoku. Zato so opazili tudi zmanjšano maso ter morfološke in/ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov in adrenalnih in mlečnih žlez ter hipofize. Vse spremembe so bile v celoti ali deloma reverzibilne. Spremembe reproduktivnih in za androgene občutljivih organov so v skladu s farmakologijo abiraterona. Po 4-tedenskem obdobju brez zdravljenja so se vse z zdravljenjem povezane hormonske spremembe zmanjšale oziroma so izzvenele.

V študijah plodnosti pri samicah in samcih podgan je abirateronacetat zmanjšal plodnost, kar pa je po 4 do 16 tednih po ukinitvi izzvenelo.

V razvojnih študijah toksičnega delovanja pri podganah je abirateronacetat vplival na nosečnost, zmanjšanje telesne mase ploda in preživetje. Opazili so učinke na zunanjih spolovilih, vendar abirateronacetat ni bil tetatogen.

V teh študijah plodnosti in razvojnih študijah toksičnega delovanja, ki so bile izvedene pri podganah, so bili vsi učinki povezani s farmakološkim delovanjem abiraterona.

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opazili na reproduktivnih organih, neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 6-mesečni študiji pri transgenskih (Tg.rasH2) miših abirateronacetat ni bil karcinogen. V 24-mesečni študiji karcinogenosti pri podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih

celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem abiraterona pri podganah. Abirateronacetat ni bil karcinogen pri podganjih samicah.

Učinkovina abirateron predstavlja tveganje za vodno okolje, posebej za ribe.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

silicifirana mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
hipromeloza 2910 (15 mPa.S)  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev lavrilsulfat

#### Filmska obloga

črni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
makrogol 3350  
polivinilalkohol  
smukec  
titanov dioksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVdC/PE/PVC/aluminijev pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami v zloženki iz lepenke. Eno pakiranje vsebuje 4 zloženske (56 filmsko obloženih tablet).

PVdC/PE/PVC/aluminijev pretisni omot z 12 filmsko obloženimi tabletami v zloženki iz lepenke. Eno pakiranje vsebuje 5 zloženk (60 filmsko obloženih tablet).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 5.3).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30



B-2340 Beerse  
Belgija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/714/002 – 56 filmsko obloženih tablet (4 zloženske po 14 tablet)

EU/1/11/714/003 – 60 filmsko obloženih tablet (5 zloženk po 12 tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 05. september 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA 250 mg****1. IME ZDRAVILA**

ZYTIGA 250 mg tablete  
abirateronacetat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo in natrij.  
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Zdravilo ZYTIGA jemljite najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa najmanj eno uro ne uživajte nobene hrane.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, morajo z zdravilom ZYTIGA rokovati v rokavicah.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/714/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYTIGA 250 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA PLASTENKI 250 mg****1. IME ZDRAVILA**

ZYTIGA 250 mg tablete  
abirateronacetat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo in natrij.  
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Zdravilo ZYTIGA jemljite najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa najmanj eno uro ne uživajte nobene hrane.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, morajo z zdravilom ZYTIGA rokovati v rokavicah.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/714/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA 500 mg****1. IME ZDRAVILA**

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete  
abirateronacetat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo in natrij.  
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Zdravilo ZYTIGA jemljite najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa najmanj eno uro ne uživajte nobene hrane.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/714/002 – (56 filmsko obloženi tablet)  
EU/1/11/714/003 – (60 filmsko obloženi tablet)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYTIGA 500 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA KARTONSKI ZLOŽENKI****ZLOŽENKA 500 mg (30 dni)****1. IME ZDRAVILA**

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete  
abirateronacetat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tablet vsebuje 500 mg abirateronacetata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

12 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE**

Izpolnite dneve v tednu

Začetek:

Dan

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo ZYTIGA jemljite najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa najmanj eno uro ne uživajte nobene hrane.

Tablete pogoltnite cele z vodo.

Tablet ne smete zdrobiti.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/714/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYTIGA 500 mg

**PODATKI NA KARTONSKI ZLOŽENKI****ZLOŽENKA 500 mg (28 dni)****1. IME ZDRAVILA**

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete  
abirateronacetat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo ZYTIGA jemljite najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa najmanj eno uro ne uživajte nobene hrane.

Tablete pogoltnite cele z vodo.

Tablet ne smete zdrobiti.

Ponedeljek

Torek

Sreda

Četrtek

Petek

Sobota

Nedelja

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/714/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYTIGA 500 mg

**PODATKI NA PRETISNEM OMOTU**

**PRETISNI OMOT 500 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete  
abirateronacetat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### ZYTIGA 250 mg tablete abirateronacetat

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo ZYTIGA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZYTIGA
3. Kako jemati zdravilo ZYTIGA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZYTIGA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo ZYTIGA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ZYTIGA vsebuje učinkovino abirateronacetat. Uporabljamo ga pri odraslih moških za zdravljenje raka prostate, ki se je že razširil na druge dele telesa. Zdravilo Zytiga preprečuje nastajanje testosterona v telesu in s tem upočasnjuje rast raka prostate.

Če vam zdravilo ZYTIGA predpišejo za zdravljenje zgodnjega stadija bolezni, ko se še odziva na hormonsko zdravljenje, se ga uporablja skupaj z zdravilom, ki zmanjšuje raven testosterona (zdravljenje z deprivacijo androgenov).

Med jemanjem tega zdravila vam bo zdravnik predpisal še eno zdravilo prednizon ali prednizolon, in sicer zato, da bi zmanjšal možnost za pojav visokega krvnega tlaka, zadrževanja prevelikih količin vode v telesu (zastajanja tekočin) ali znižanja koncentracije kalija v vašem telesu.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZYTIGA**

##### **Ne jemljite zdravila ZYTIGA**

- Če ste alergični na abirateronacetat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste ženska, še posebej, če ste noseči. Zdravilo ZYTIGA je namenjeno samo za uporabo pri moških.
- Če imate hude težave z jetri.
- Skupaj z Ra-223 (uporablja se za zdravljenje raka prostate).

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila. Če niste prepričani, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri,

- če imate visok krvni tlak, popuščanje srca ali nizko koncentracijo kalija v krvi (nizka koncentracija kalija v krvi lahko poveča verjetnost pojava motenj srčnega ritma),
- če ste kdaj imeli druge težave s srcem ali s krvnimi žilami,
- če imate nepravilen ali hiter srčni utrip,
- če ste zadihani,
- če ste hitro pridobili telesno maso,
- če imate otekla stopala, gležnje ali noge,
- če ste kdaj v preteklosti za zdravljenje raka prostate jemali zdravilo, ki ga imenujemo ketokonazol,
- o potrebnosti jemanja zdravila skupaj s prednizonom ali prednizolonom,
- o možnih učinkih zdravila na kosti,
- če imate visoke koncentracije sladkorja v krvi.

Zdravniku povejte, če imate:

Težave s srcem ali žilami, vključno z motnjami srčnega ritma (aritmijami) ali jemljete zdravila za ta stanja.

Zdravniku povejte, če se vam koža ali ocesne beločnice rumeno obarvajo, imate temen urin, vas močno sili na bruhanje ali bruhate, ker so to lahko znaki ali simptomi jetrnih obolenj. Redko lahko pride do odpovedi delovanja jeter (imenujemo jo akutna odpoved jeter), ki lahko povzroči smrt.

Pojavi se lahko zmanjšano število rdečih krvnih celic, zmanjšana spolna sla (libido), mišična šibkost in/ali bolečine v mišicah.

Zdravila ZYTIGA se ne sme dajati v kombinaciji z Ra-223 zaradi možnega povečanja tveganja za zlome kosti ali smrti.

Če nameravate vzeti Ra-223 po zaključku zdravljenja z zdravilom ZYTIGA, skupaj s prednizonom/prednizolonom, morate z uvedbo zdravljenja z Ra-223 počakati še 5 dni.

Če niste prepričani, ali katera od teh navedb velja za vas, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Krvni testi**

Zdravilo ZYTIGA lahko škoduje jetrom, ne da bi imeli kakršne koli simptome. V času jemanja zdravila vam bo zdravnik redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal učinke na jetra.

### **Otroci in mladostniki**

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Če zdravilo ZYTIGA nenamerno zaužije otrok ali mladostnik, ga takoj odpeljite v bolnišnico. S seboj vzemite tudi navodilo za uporabo zdravila in ga pokažite zdravniku.

### **Druga zdravila in zdravilo ZYTIGA**

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno, ker lahko zdravilo ZYTIGA poveča učinek številnih zdravil, tudi zdravil za zdravljenje srčnih bolezni, pomirjeval, zdravil rastlinskega izvora (npr. šentjanževka) in drugih zdravil. Zdravnik vam bo morda spremenil odmerke teh zdravil. Nekatera zdravila pa lahko povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila ZYTIGA. To lahko vodi v pojav neželenih učinkov ali pa zdravilo ZYTIGA ne deluje tako učinkovito kot bi moralo.

Zdravljenje, ki znižuje raven androgenov, lahko poveča možnost za pojav motenj srčnega ritma.

Zdravniku povejte, če jemljete zdravila:

- ki se uporabljajo za zdravljenje motenj srčnega ritma (na primer kinidin, prakainamid, amjodaron in sotalol);

- za katera je znano, da povečajo tveganje za pojav srčnih motenj [na primer metadon (uporablja se za lajšanje bolečin in odvajanje od prepovedanih drog), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotike (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni)].

Zdravnika obvestite, če jemljete katero od navedenih zdravil.

#### **Zdravilo ZYTIGA skupaj s hrano**

- Zdravila ne smete jemati skupaj s hrano (glejte poglavje 3, "Jemanje zdravila").
- Jemanje zdravila ZYTIGA skupaj s hrano lahko povzroča neželene učinke.

#### **Nosečnost in dojenje**

**Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah.**

- Če nosečnica jemlje zdravilo, lahko to škodi nerojenemu otroku .
- Ženske, ki so ali bi lahko bile noseče, morajo v primeru stika ali rokovanja z zdravilom ZYTIGA nositi zaščitne rokavice.
- Če imate spolne odnose z žensko, ki lahko zanosi, uporabljajte kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko metodo. Če imate spolne odnose z nosečnico, uporabljajte kondom, da zaščitite nerojenega otroka.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bo zdravilo vplivalo na vašo sposobnost vožnje in uporabe orodij in strojev.

#### **Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo in natrij**

- Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- To zdravilo vsebuje tudi približno 27 mg natrija na odmerek na dan (v štirih tabletah), kar morajo upoštevati bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **3. Kako jemati zdravilo ZYTIGA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Kako velik odmerek zdravila jemati**

Priporočeni odmerek je 1.000 mg (štiri tablete) enkrat na dan.

#### **Jemanje zdravila**

- Zdravilo morate zaužiti.
- **Zdravila ZYTIGA ne jemljite skupaj s hrano.**
- **Zdravilo ZYTIGA jemljite najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa najmanj eno uro ne uživajte nobene hrane** (glejte poglavje 2 "Zdravilo ZYTIGA skupaj s hrano").
- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablet ne smete zdrobiti.
- Zdravilo ZYTIGA je treba jemati sočasno z zdravilom, ki se imenuje prednizon oziroma prednizolon. Pri jemanju prednizona ali prednizolona natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
- V času jemanja zdravila ZYTIGA morate vsak dan jemati prednizon ali prednizolon.
- V primeru nujnega medicinskega stanja boste morda morali jemati več prednizona ali prednizolona. Zdravnik vam bo povedal, če boste morali spremeniti odmerek prednizona ali prednizolona. Prednizon ali prednizolon lahko prenehate jemati le, če vam tako naroči zdravnik.

V času jemanja zdravila ZYTIGA in prednizona ali prednizolona vam bo zdravnik morda predpisal še druga zdravila.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ZYTIGA, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet zdravila ZYTIGA, kot bi smeli, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v bolnišnico.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ZYTIGA**

- Če ste pozabili vzeti zdravilo ZYTIGA ali prednizon oziroma prednizolon, naslednji dan vzemite običajni odmerek.
- Če več kot en dan niste vzeli zdravila ZYTIGA ali prednizona oziroma prednizolona, se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo ZYTIGA**

Ne prenehajte jemati zdravila ZYTIGA ali prednizona oziroma prednizolona, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj prenehajte jemati zdravilo ZYTIGA in pojdite k zdravniku, če opazite katerega od teh neželenih učinkov:**

- mišična šibkost, trzanje mišic ali razbijanje srca (palpitacije). Ti znaki lahko pomenijo, da je koncentracija kalija v vaši krvi prenizka.

#### **Drugi možni neželeni učinki:**

**Zelo pogosti** (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

zastajanje tekočine v nogah ali stopalih, nizka raven kalija v krvi, povišane vrednosti testov jetrne funkcije, visok krvni tlak, okužba sečil, driska.

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

visoke ravni maščob v krvi, bolečina v prsih, nepravilno bitje srca (atrijska fibrilacija), srčno popuščanje, hiter srčni utrip, huda okužba, ki se imenuje sepsa, zlomi kosti, prebavne motnje, kri v urinu, izpuščaj.

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

težave z nadledvično žlezo (povezane s težavami s soljo in vodo), motnje srčnega ritma (aritmije) mišična šibkost in/ali bolečine v mišicah.

**Redki** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

vnetje pljuč (alergijski alveolitis)

odpoved delovanja jeter (akutna odpoved jeter)

**Neznana** pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

srčni infarkt, spremembe elektrokardiograma – EKG (podaljšanje intervala QT)

Pri bolnikih, ki se zdravijo za rakom prostate, lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila ZYTIGA skupaj s prednizonom ali prednizolonom lahko zmanjšanje kostne gostote poveča.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila ZYTIGA**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki plastenke. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo ZYTIGA

- Učinkovina je abirateronacetat. Ena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata.
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, povidon (K29/K32), brezvodni koloidni silicijev dioksid in natrijev lavrilsulfat (glejte poglavje 2, "Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo in natrij").

### Izgled zdravila ZYTIGA in vsebina pakiranja

- Tablete ZYTIGA so bele do sivo bele barve in ovalne oblike (dolge 15,9 mm in široke 9,5 mm), z oznako "AA250" na eni strani.
- Tablete so na voljo v plastenki z za otroke varno zaporko. Ena plastenka vsebuje 120 tablet.
- Škatla vsebuje eno plastenko.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Navodilo za uporabo

### ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete abirateronacetat

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo ZYTIGA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZYTIGA
3. Kako jemati zdravilo ZYTIGA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZYTIGA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo ZYTIGA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ZYTIGA vsebuje učinkovino abirateronacetat. Uporabljamo ga pri odraslih moških za zdravljenje raka prostate, ki se je že razširil na druge dele telesa. Zdravilo Zytiga preprečuje nastajanje testosterona v telesu in s tem upočasnjuje rast raka prostate.

Če vam zdravilo ZYTIGA predpišejo za zdravljenje zgodnjega stadija bolezni, ko se še odziva na hormonsko zdravljenje, se ga uporablja skupaj z zdravilom, ki zmanjšuje raven testosterona (zdravljenje z deprivacijo androgenov).

Med jemanjem tega zdravila vam bo zdravnik predpisal še eno zdravilo prednizon ali prednizolon, in sicer zato, da bi zmanjšal možnost za pojav visokega krvnega tlaka, zadrževanja prevelikih količin vode v telesu (zastajanja tekočin) ali znižanja koncentracije kalija v vašem telesu.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZYTIGA**

##### **Ne jemljite zdravila ZYTIGA**

- Če ste alergični na abirateronacetat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste ženska, še posebej, če ste noseči. Zdravilo ZYTIGA je namenjeno samo za uporabo pri moških.
- Če imate hude težave z jetri.
- Skupaj z Ra-223 (uporablja se za zdravljenje raka prostate).

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila. Če niste prepričani, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri,

- če imate visok krvni tlak, popuščanje srca ali nizko koncentracijo kalija v krvi (nizka koncentracija kalija v krvi lahko poveča verjetnost pojava motenj srčnega ritma),
- če ste kdaj imeli druge težave s srcem ali s krvnimi žilami,
- če imate nepravilen ali hiter srčni utrip,
- če ste zadihani,
- če ste hitro pridobili telesno maso,
- če imate otekla stopala, gležnje ali noge,
- če ste kdaj v preteklosti za zdravljenje raka prostate jemali zdravilo, ki ga imenujemo ketokonazol,
- o potrebnosti jemanja zdravila skupaj s prednizonom ali prednizolonom,
- o možnih učinkih zdravila na kosti,
- če imate visoke koncentracije sladkorja v krvi.

Zdravniku povejte, če imate:

Težave s srcem ali žilami, vključno z motnjami srčnega ritma (aritmijami) ali jemljete zdravila za ta stanja.

Zdravniku povejte, če se vam koža ali očne beločnice rumeno obarvajo, imate temen urin, vas močno sili na bruhanje ali bruhat, ker so to lahko znaki ali simptomi jetrnih obolenj. Redko lahko pride do odpovedi delovanja jeter (imenujemo jo akutna odpoved jeter), ki lahko povzroči smrt.

Pojavi se lahko zmanjšano število rdečih krvnih celic, zmanjšana spolna sla (libido), mišična šibkost in/ali bolečine v mišicah.

Zdravila ZYTIGA se ne sme dajati v kombinaciji z Ra-223 zaradi možnega povečanja tveganja za zlome kosti ali smrti.

Če nameravate vzeti Ra-223 po zaključku zdravljenja z zdravilom ZYTIGA, skupaj s prednizonom/prednizolonom, morate z uvedbo zdravljenja z Ra-223 počakati še 5 dni.

Če niste prepričani, ali katera od teh navedb velja za vas, se pred uporabo zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Krvni testi**

Zdravilo ZYTIGA lahko škoduje jetrom, ne da bi imeli kakršn ekoli simptome. V času jemanja zdravila vam bo zdravnik redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal učinke na jetra.

### **Otroci in mladostniki**

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih. Če zdravilo ZYTIGA nenamerno zaužije otrok ali mladostnik, ga takoj odpeljite v bolnišnico. S seboj vzemite tudi navodilo za uporabo zdravila in ga pokažite zdravniku.

### **Druga zdravila in zdravilo ZYTIGA**

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno, ker lahko zdravilo ZYTIGA poveča učinek številnih zdravil, tudi zdravil za zdravljenje srčnih bolezni, pomirjeval, zdravil rastlinskega izvora (npr. šentjanževka) in drugih zdravil. Zdravnik vam bo morda spremenil odmerke teh zdravil. Nekatera zdravila pa lahko povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila ZYTIGA. To lahko vodi v pojav neželenih učinkov ali pa zdravilo ZYTIGA ne deluje tako učinkovito kot bi moralo.

Zdravljenje, ki znižuje raven androgenov, lahko poveča možnost za pojav motenj srčnega ritma.

Zdravniku povejte, če jemljete zdravila:

- ki se uporabljajo za zdravljenje motenj srčnega ritma (na primer kinidin, prakainamid, amjodaron in sotalol);

- za katera je znano, da povečajo tveganje za pojav srčnih motenj [na primer metadon (uporablja se za lajšanje bolečin in odvajanje od prepovedanih drog), moksifloksacin (antibiotik), antipsihotike (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni)].

Zdravnika obvestite, če jemljete katero od navedenih zdravil.

#### **Zdravilo ZYTIGA skupaj s hrano**

- Zdravila ne smete jemati skupaj s hrano (glejte poglavje 3, "Jemanje zdravila").
- Jemanje zdravila ZYTIGA skupaj s hrano lahko povzroča neželene učinke.

#### **Nosečnost in dojenje**

**Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah.**

- Če nosečnica jemlje zdravilo, lahko to škodi nerojenemu otroku .
- Če imate spolne odnose z žensko, ki lahko zanosi, uporabljajte kondom in še eno učinkovito kontracepcijsko metodo. Če imate spolne odnose z nosečnico, uporabljajte kondom, da zaščitite nerojenega otroka.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bo zdravilo vplivalo na vašo sposobnost vožnje in uporabe orodij in strojev.

#### **Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo in natrij**

- Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- To zdravilo vsebuje tudi približno 27 mg natrija na odmerek na dan (v dveh tabletah), kar morajo upoštevati bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **3. Kako jemati zdravilo ZYTIGA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Kako velik odmerek zdravila jemati**

Priporočeni odmerek je 1.000 mg (dve tableti) enkrat na dan.

#### **Jemanje zdravila**

- Zdravilo morate zaužiti.
- **Zdravila ZYTIGA ne jemljite skupaj s hrano.**
- **Zdravilo ZYTIGA jemljite najmanj dve uri po jedi, po zaužitju zdravila ZYTIGA pa najmanj eno uro ne uživajte nobene hrane** (glejte poglavje 2 "Zdravilo ZYTIGA skupaj s hrano").
- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablet ne smete zdrobiti.
- Zdravilo ZYTIGA je treba jemati sočasno z zdravilom, ki se imenuje prednizon oziroma prednizolon. Pri jemanju prednizona ali prednizolona natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
- V času jemanja zdravila ZYTIGA morate vsak dan jemati prednizon ali prednizolon.
- V primeru nujnega medicinskega stanja boste morda morali jemati več prednizona ali prednizolona. Zdravnik vam bo povedal, če boste morali spremeniti odmerek prednizona ali prednizolona. Prednizon ali prednizolon lahko prenehate jemati le, če vam tako naroči zdravnik.

V času jemanja zdravila ZYTIGA in prednizona ali prednizolona vam bo zdravnik morda predpisal še druga zdravila.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ZYTIGA, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet zdravila ZYTIGA, kot bi smeli, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v bolnišnico.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ZYTIGA**

- Če ste pozabili vzeti zdravilo ZYTIGA ali prednizon oziroma prednizolon, naslednji dan vzemite običajni odmerek.
- Če več kot en dan niste vzeli zdravila ZYTIGA ali prednizona oziroma prednizolona, se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo ZYTIGA**

Ne prenehajte jemati zdravila ZYTIGA ali prednizona oziroma prednizolona, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Takoj prenehajte jemati zdravilo ZYTIGA in pojdite k zdravniku, če opazite katerega od teh neželenih učinkov:**

- mišična šibkost, trzanje mišic ali razbijanje srca (palpitacije). Ti znaki lahko pomenijo, da je koncentracija kalija v vaši krvi prenizka.

### **Drugi možni neželeni učinki:**

**Zelo pogosti** (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

zastajanje tekočine v nogah ali stopalih, nizka raven kalija v krvi, povišane vrednosti testov jetrne funkcije, visok krvni tlak, okužba sečil, driska.

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

visoke ravni maščob v krvi, bolečina v prsih, nepravilno bitje srca (atrijska fibrilacija), srčno popuščanje, hiter srčni utrip, huda okužba, ki se imenuje sepsa, zlomi kosti, prebavne motnje, kri v urinu, izpuščaj.

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

težave z nadledvično žlezo (povezane s težavami s soljo in vodo), motnje srčnega ritma (aritmije) mišična šibkost in/ali bolečine v mišicah.

**Redki** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

vnetje pljuč (alergijski alveolitis)

odpoved delovanja jeter (akutna odpoved jeter)

**Neznana** pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

srčni infarkt, spremembe elektrokardiograma – EKG (podaljšanje intervala QT)

Pri bolnikih, ki se zdravijo za rakom prostate, lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila ZYTIGA skupaj s prednizonom ali prednizolonom lahko zmanjšanje kostne gostote poveča.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila ZYTIGA**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, zloženki in na pretisnem omotu. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo ZYTIGA

- Učinkovina je abirateronacetat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.
- Pomožne snovi so silificirana mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza 2910 (15 mPa.S), laktoza monohidrat, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid in natrijev lavrilsulfat (glejte poglavje 2, "Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo in natrij"). Filmska obloga vsebuje črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), makrogol 3350, polivinilalkohol, smukec in titanov dioksid.

### Izgled zdravila ZYTIGA in vsebina pakiranja

- Tablete ZYTIGA so vijolične, ovalne oblike, filmsko obložene tablete (dolge 20 mm in široke 10 mm), "AA" na eni strani in oznako "500" na drugi strani.  
Eno 28 dnevno pakiranje vsebuje 56 filmsko obloženih tablet v 4 zloženkah po 14 filmsko obloženih tablet.  
Eno 30 dnevno pakiranje vsebuje 60 filmsko obloženih tablet v 5 zloženkah po 12 filmsko obloženih tablet.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1494 567 444

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA  
ZA PROMET Z ZDRAVILOM**



### **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za abirateron, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Na osnovi kumulativnega pregleda podatkov v povezavi z latenco primerov rabdomiolize/miopatije, je do skoraj polovice teh primerov prišlo med 1. in 6. mesecem po uvedbi zdravljenja z abirateronacetatom (AA). Na osnovi opaženega trenda je treba informacije o zdravilu (poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila) posodobiti s podatki, da se lahko rabdomioliza/miopatija pojavita med 1. in 6. mesecem po uvedbi zdravljenja z AA.

Poleg tega je treba poglavji 4.3 in 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila posodobiti s podatki o kontraindicirani uporabi zdravila Xofigo (radij-223) v kombinaciji z abirateronacetatom in prednizonom/prednizolonom in s podatki o povečanem tveganju za zlome in umrljivost pri bolnikih, zdravljenih z radijem-223 v kombinaciji z abirateronom.

CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki PRAC.

### **Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za abirateron odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo abirateron ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom.