

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZYTIGA 250 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 189 mg laktos och 6,8 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Vita till benvita, ovala tabletter (15,9 mm långa x 9,5 mm breda), präglade med AA250 på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZYTIGA är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för:

- behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) (se avsnitt 5.1)
- behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerat (se avsnitt 5.1)
- behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska förskrivas av lämplig sjukvårdspersonal.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 1000 mg (fyra tabletter på 250 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat (se ”Administreringsätt” nedan). Att ta tabletterna med mat ökar den systemiska exponeringen av abirateron (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Dosering av prednison eller prednisolon

Vid mHSPC används ZYTIGA med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen.

Vid mCRPC används ZYTIGA med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen.

Medicinsk kastrering med luteiniserande hormonutsöndrande hormon (LHRH)-analog ska fortsätta vid behandling av patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

Rekommenderad övervakning

Serumtransaminaser ska mätas innan behandling påbörjas, varannan vecka de första tre behandlingsmånaderna och därefter varje månad. Blodtryck, serumkalium och vätskeretention ska kontrolleras en gång i månaden (se avsnitt 4.4). Dock bör patienter med signifikant risk för kronisk hjärtsvikt övervakas varannan vecka under de första tre månadernas behandling och därefter månadsvis (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med underliggande hypokalemi eller som utvecklar hypokalemi under behandling med ZYTIGA bör upprätthållande av patientens kaliumnivå $\geq 4,0$ mM övervägas. Hos patienter som utvecklar toxicitet \geq grad 3 inklusive hypertoni, hypokalemi, ödem och annan icke-mineralkortikoid toxicitet bör behandlingen avbrytas och lämpliga medicinska åtgärder vidtas. Behandling med ZYTIGA bör inte återupptas förrän symtomen på toxicitet har gått tillbaks till grad 1 eller utgångsvärdet.

Om en daglig dos av antingen ZYTIGA, prednison eller prednisolon missas ska behandlingen återupptas följande dag med den vanliga dosen.

Levertoxicitet

Hos patienter som utvecklar levertoxicitet under behandling (förhöjda nivåer av alaninaminotransferas [ALAT] eller aspartataminotransferas [ASAT] > 5 x den övre gränsen för normalvärdet [ULN], ska behandlingen avbrytas omedelbart (se avsnitt 4.4). Förnyad behandling efter att leverfunktionstesterna återgått till patientens utgångsläge kan ges med en reducerad dos på 500 mg (två tabletter) en gång dagligen. För patienter som behandlas på nytt ska serumtransaminaser kontrolleras minst varannan vecka i tre månader och därefter en gång i månaden. Om levertoxiciteten återkommer vid den reducerade dosen på 500 mg dagligen ska behandlingen sättas ut.

Hos patienter som utvecklar en allvarlig levertoxicitet under behandling (ALAT eller ASAT $20 \times$ ULN) ska behandlingen avbrytas och patienten ska inte behandlas igen.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med föreliggande lätt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh klass A.

Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) har visats öka den systemiska exponeringen av abirateron med ungefär fyra gånger efter perorala singeldoser av abirateroneacetat på 1000 mg (se avsnitt 5.2). Det finns inga kliniska säkerhets- och effektdata gällande upprepade doser av abirateronacetat när det ges till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C). Någon dosjustering kan inte uppskattas. Användning av ZYTIGA hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2). ZYTIGA bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Det finns dock ingen klinisk erfarenhet från patienter med prostatacancer och kraftigt nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av ZYTIGA i den pediatrika populationen.

Administreringssätt

ZYTIGA är avsett för oralt bruk.

Tabletterna ska tas minst två timmar efter matintag och ingen mat får ätas under minst en timme efter att tabletterna har tagits. Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kvinnor som är eller kan vara gravida (se avsnitt 4.6).
- Gravt nedsatt leverfunktion [Child-Pugh Class C (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)].
- ZYTIGA med prednison eller prednisolon är kontraindicerat i kombination med Ra-223.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni, hypokalemi, vätskeretention och hjärtsvikt på grund av överskott på mineralkortikoider
ZYTIGA kan orsaka hypertoni, hypokalemi och vätskeretention (se avsnitt 4.8) som en följd av ökade mineralkortikoidnivåer resulterande från CYP17-hämning (se avsnitt 5.1). Samtidig administrering av en kortikosteroid hämmar adrenokortikotropt hormons (ACTH) verkan, vilket resulterar i en minskad incidens och allvarlighetsgrad av dessa biverkningar. Försiktighet krävs vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan förvärras vid ökat blodtryck, hypokalemi (t.ex. de som behandlas med hjärtglykosider) eller vätskeretention (t.ex. de med hjärtsvikt, svår eller instabil angina pectoris, nylig hjärtinfarkt eller ventrikulär arytmi och de med kraftigt nedsatt njurfunktion).

ZYTIGA bör användas med försiktighet hos patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen. Fas 3-studierna som genomfördes med ZYTIGA exkluderade patienter med okontrollerad hypertoni, kliniskt signifikant hjärtsjukdom i form av hjärtinfarkt, fall av arteriell trombos under de senaste 6 månaderna, allvarlig eller instabil angina, New York Heart Association (NYHA) klass III eller IV hjärtsvikt (studie 301) eller klass II till IV hjärtsvikt (studie 3011 och 302) eller en ejektionsfraktion på < 50 %. I studie 3011 och 302 exkluderades patienter med förmaksflimmer eller andra hjärtarytmier som krävde medicinsk behandling. Säkerheten hos patienter med en ejektionsfraktion för vänster kammare (LVEF) < 50 % eller hjärtsvikt enligt NYHA klass III eller IV (studie 301) eller NYHA klass II till IV hjärtsvikt (studie 3011 och 302) har inte fastställts (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Innan patienter med signifikant risk för kronisk hjärtsvikt (t.ex. tidigare hjärtsvikt, okontrollerad hypertension, eller hjärtrelaterade händelser såsom ischemisk hjärtsjukdom) behandlas med ZYTIGA bör undersökning av hjärtfunktionen (t.ex. ekokardiogram) övervägas. Före behandling med ZYTIGA bör hjärtsvikt behandlas och hjärtfunktionen optimeras. Hypertoni, hypokalemi och vätskeretention bör korrigeras och kontrolleras. Under behandling bör blodtryck, serumkalium, vätskeretention (viktökning, perifert ödem) samt andra tecken och symtom på hjärtsvikt övervakas varannan vecka i 3 månader och därefter månadsvis och avvikelser korrigeras. QT-förlängning har observerats hos patienter som fått hypokalemi i samband med behandling med ZYTIGA. Utvärdera hjärtfunktionen såsom kliniskt indicerat, vidta lämplig behandling, överväg behandlingsavslut om hjärtfunktionen försämrats med klinisk signifikans (se avsnitt 4.2).

Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Markanta öknningar av leverenzymerna ledande till avbruten behandling eller dosändring förekom i kontrollerade kliniska studier (se avsnitt 4.8). Serumtransaminasnivåer ska mätas innan behandling påbörjas, varannan vecka de första tre behandlingsmånaderna och varje månad därefter. Om kliniska symtom eller tecken som tyder på levertoxicitet utvecklas ska serumtransaminaser mätas omedelbart. Om ALAT eller ASAT vid någon tidpunkt ökar > 5 x ULN ska behandlingen omedelbart avbrytas och leverfunktionen noga övervakas. Förnyad behandling får endast genomföras efter att leverfunktionstesterna återgått till patientens utgångsläge och med en reducerad dosnivå (se avsnitt 4.2).

Om patienten utvecklar svår levertoxicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN) vid någon tidpunkt under terapin ska behandlingen avbrytas och patienten ska inte behandlas igen.

Patienter med aktiv eller symtomatisk viral hepatit exkluderades från kliniska studier. Det föreligger därför inga data som stödjer användning av ZYTIGA hos denna population.

Data för klinisk säkerhet och effektivitet av multipla doser abirateronacetat administrerat till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B eller C) saknas. Användning av ZYTIGA hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2). ZYTIGA bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Det har förekommit sällsynta fall av akut leversvikt och fulminant hepatit efter marknadsintroduktion varav några med dödlig utgång (se avsnitt 4.8).

Utsättning av kortikosteroider och hantering vid stressituationer

Försiktighet tillråds och binjurebarksinsufficiens ska övervakas om prednison eller prednisolon sätts ut hos en patient. Om behandling med ZYTIGA fortsätts efter att kortikosteroider satts ut ska patienten övervakas med avseende på symtom på överskott av mineralkortikoider (se ovanstående information).

Om patienter som tar prednison eller prednisolon utsätts för ovanlig stress kan en ökad dos av kortikosteroider vara indicerat före, under och efter stressituationen.

Bendensitet

Minskad bendensitet kan förekomma hos män med metastaserad avancerad prostatacancer. Användningen av ZYTIGA i kombination med en glukokortikoid kan öka denna effekt.

Tidigare användning av ketokonazol

Lägre responsfrekvens kan förväntas hos patienter som tidigare behandlats med ketokonazol vid prostatacancer.

Hyperglykemi

Användning av glukokortikosteroider kan öka hyperglykemi och därför ska blodsocker regelbundet mätas hos patienter med diabetes.

Användning med kemoterapi

Säkerhet och effekt av samtidig användning av ZYTIGA med cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Intolerans mot hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller också mer än 1 mmol (eller 27,2 mg) natrium per dos bestående av fyra tabletter. Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Potentiella risker

Anemi och sexuell dysfunktion kan förekomma hos män med metastaserad prostatacancer inklusive de som genomgår behandling med ZYTIGA.

Skelettmuskeleffekter

Fall av myopati och rabdomyolys har rapporterats hos patienter som behandlats med ZYTIGA. De flesta fall utvecklades inom de första 6 månaderna av behandlingen och återhämtade sig efter utsättande av ZYTIGA. Försiktighet rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är kända för att vara förknippade med myopati/rabdomyolys.

Interaktioner med andra läkemedel

Kraftiga inducerare av CYP3A4 kan minska exponeringen av abirateron då de intas samtidigt, därför bör samtidigt intag undvikas, med undantag för om andra terapeutiska alternativ saknas (se avsnitt 4.5).

Kombination av abirateron och prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron och prednison/prednisolon i kombination med Ra-223 är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) på grund av att en ökad risk för frakturer samt en trend till ökad mortalitet bland asymtomatiska eller lätt symtomatiska prostatacancerpatienter observerats i kliniska prövningar.

Det rekommenderas att efterföljande behandling med Ra-223 inte initieras förrän det har gått minst 5 dagar efter den sista administreringen av ZYTIGA i kombination med prednison/prednisolon.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av mat på abirateronacetat

Administrering tillsammans med mat ökar absorptionen av abirateronacetat betydligt. Effekt och säkerhet när det ges tillsammans med mat har inte fastställts, därför ska inte detta läkemedel tas tillsammans med mat (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Interaktioner med andra läkemedel

Potential hos andra läkemedel att påverka exponeringen av abirateron

I en klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie på friska försökspersoner som förbehandlades med en kraftig CYP3A4 inducerare rifampicin, 600 mg dagligen i 6 dagar följt av en engångsdos av abirateronacetat 1000 mg, minskade abiraterons genomsnittliga AUC_{∞} i plasma med 55 %.

Under behandling ska kraftiga inducerare av CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesört [*Hypericum perforatum*]) undvikas med undantag för om andra terapeutiska alternativ saknas.

I en separat klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie på friska försökspersoner visade samtidig administrering av ketokonazol, en kraftig hämmare av CYP3A4, ingen kliniskt relevant effekt på abiraterons farmakokinetik.

Potential att påverka exponeringen av andra läkemedel

Abirateron är en hämmare av de läkemedelsmetaboliserande enzymerna CYP2D6 och CYP2C8 i levern. I en studie för att fastställa effekterna av abirateronacetat (plus prednison) på en singeldos av CYP2D6-substratet dextrometorfan ökade den systemiska exponeringen (AUC) av dextrometorfan cirka 2,9 gånger. AUC_{24} för dextrorfan, den aktiva metaboliten av dextrometorfan, ökade cirka 33 %.

Försiktighet tillråds vid administrering tillsammans med läkemedel som aktiveras av eller metaboliseras av CYP2D6, i synnerhet tillsammans med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index. Dosreduktion av läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av CYP2D6 ska övervägas. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 inkluderar metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon och tramadol (de sista tre läkemedlen kräver CYP2D6 för att bilda sina aktiva smärtstillande metaboliter).

I en läkemedelsinteraktionsstudie med CYP2C8 på friska försökspersoner gavs pioglitazon tillsammans med en singeldos av 1000 mg abirateronacetat. Man såg att AUC hos pioglitazon ökade med 46 % och AUC för M-III och M-IV (pioglitazons aktiva metaboliter) minskade vardera med 10 %. Dessa resultat tyder på att ZYTIGA i kombination med läkemedel som till största del elimineras via CYP2C8 inte förväntas ge någon klinisk meningsfull ökning i exponering. Vid samtidig administrering bör patienter ändå övervakas för tecken på toxicitet relaterad till CYP2C8-substrat med ett smalt terapeutiskt index.

In vitro visade sig huvudmetaboliterna abirateronsulfat och N-oxidabirateronsulfat hämma leverupptagstransportören OATP1B1, vilket kan medföra ökad koncentration av läkemedel som elimineras via OATP1B1. Det finns inga kliniska data tillgängliga som bekräftar transportörbaserad interaktion.

Användning med läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet bör försiktighet iakttas vid administrering av ZYTIGA med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet eller läkemedel som kan framkalla torsades de pointes, t.ex. klass IA-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotik, etc.

Användning med spironolakton

Spironolakton binder till androgenreceptorn och kan öka nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA). Samtidig användning av spironolakton och ZYTIGA rekommenderas ej (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det finns inga humandata på användning av detta läkemedel under graviditet och ZYTIGA är inte avsett att användas till fertila kvinnor.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Det är inte känt huruvida abirateron eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Användning av kondom krävs om patienten är sexuellt aktiv med en gravid kvinna. Om patienten är sexuellt aktiv med en fertil kvinna, krävs kondom tillsammans med ytterligare ett effektivt preventivmedel. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

ZYTIGA är inte avsett att användas till kvinnor och är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan vara gravida (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

ZYTIGA är inte avsett att användas till kvinnor.

Fertilitet

Abirateron påverkade fertiliteten hos han- och honrättor men dessa effekter var helt reversibla (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en sammansatt analys av biverkningar i Fas 3-studier med ZYTIGA var de biverkningar som observerades hos $\geq 10\%$ av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas.

Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit.

ZYTIGA kan orsaka hypertoni, hypokalemi och vätskeretention som en farmakodynamisk följd av dess verkningsmekanism. I Fas 3-studier sågs förväntade mineralkortikoida biverkningar oftare hos patienter som behandlades med abirateronacetat än hos patienter som behandlades med placebo: hypokalemi 18 % jämfört med 8 %, hypertoni 22 % jämfört med 16 % och vätskeretention (perifert ödem) 23 % jämfört med 17 %. Hos patienter som behandlades med abirateronacetat iaktogs hypokalemi av CTCAE (version 4.0) graderna 3 och 4 hos 6 % respektive 2 % av patienterna, hypertoni av CTCAE (version 4.0) graderna 3 och 4 hos 8 % respektive 5 % av patienterna samt vätskeretention (perifert ödem) av graderna 3 och 4 hos 1 % respektive 1 % av patienterna. Mineralkortikoida biverkningar kunde i allmänhet hanteras framgångsrikt medicinskt. Samtidig användning av en kortikosteroid minskar förekomsten och svårighetsgraden av dessa läkemedelsbiverkningar (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I studier av patienter med metastaserad avancerad prostatacancer som använde en LHRH-analog, eller som tidigare behandlats med orkiektomi, administrerades ZYTIGA i en dos av 1000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison eller prednisolon (antingen 5 eller 10 mg dagligen beroende på indikation).

Läkemedelsbiverkningar som iaktogs under kliniska studier och efter marknadsintroduktionen med ZYTIGA anges nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$,

< 1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Läkemedelsbiverkningar som identifierats vid kliniska studier och efter marknadsintroduktion

Organklass	Biverkning och frekvens
Infektioner och infestationer	mycket vanliga: urinvägsinfektion vanliga: sepsis
Endokrina systemet	mindre vanliga: binjureinsufficiens
Metabolism och nutrition	mycket vanliga: hypokalemi vanliga: hypertriglyceridemi
Hjärtat	vanliga: hjärtsvikt*, angina pectoris, förmaksflimmer, takykardi mindre vanliga: andra arytmier ingen känd frekvens: hjärtinfarkt, QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	mycket vanliga: hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	sällsynta: allergisk alveolit ^a
Magtarmkanalen	mycket vanliga: diarré vanliga: dyspepsi
Lever och gallvägar	mycket vanliga: förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas ^b sällsynta: fulminant hepatit, akut leversvikt
Hud och subkutana vävnad	vanliga: utslag
Muskelskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga: myopati, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	vanliga: hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: perifert ödem
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: frakturer**

* Hjärtsvikt omfattar även kronisk hjärtinsufficiens, vänsterkammardysfunktion och minskad ejektionsfraktion

** Frakturer omfattar osteoporos och alla frakturer med undantag av patologiska frakturer

^a Spontanrapporter efter marknadsintroduktion

^b Förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas omfattar förhöjt ALAT, förhöjt ASAT samt onormal leverfunktion.

Följande läkemedelsbiverkningar av CTCAE (version 4.0) grad 3 förekom hos patienter som behandlades med abirateronacetat: hypokalemi 5 %, urinvägsinfektion 2 %, förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas 4 %, hypertoni 6 %, frakturer 2 %, perifert ödem, hjärtsvikt och förmaksflimmer 1 % vardera. CTCAE (version 4.0) grad 3 av hypertriglyceridemi och angina pectoris förekom hos < 1 % av patienterna. CTCAE (version 4.0) grad 4 av urinvägsinfektion, förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas, hypokalemi, hjärtsvikt, förmaksflimmer och frakturer förekom hos < 1 % av patienterna.

En högre incidens av hypertoni och hypokalemi observerades i den hormonkänsliga populationen (studie 3011). Hypertoni rapporterades hos 36,7 % av patienterna i den hormonkänsliga populationen (studie 3011) jämfört med 11,8 % och 20,2 % i studie 301 respektive 302. Hypokalemi observerades hos 20,4 % av patienterna i den hormonkänsliga populationen (studie 3011) jämfört med 19,2 % och 14,9 % i studie 301 respektive 302.

Incidensen och allvarlighetsgraden för biverkningarna var högre i patientsubgrupperna med ECOG-funktionsstatus 2 vid utgångsläget samt hos äldre patienter (≥ 75 år).

Beskrivning av selekterade biverkningar

Kardiovaskulära reaktioner

De tre Fas 3-studierna exkluderade patienter med okontrollerad hypertoni, kliniskt signifikant hjärtsjukdom som manifesterats genom myokardinfarkt eller artärtrombotiska händelser under de senaste 6 månaderna, svår eller instabil angina eller hjärtsvikt NYHA klass III eller IV (studie 301) eller klass II till IV hjärtsvikt (studie 3011 och 302) eller hjärtejektionsfraktionsmätning på < 50 %. Alla inkluderade patienter (både aktiva och placebobehandlade patienter) behandlades samtidigt med androgen deprivationsterapi, huvudsakligen med användning av LHRH-analoger, vilket har förknippats med diabetes, hjärtinfarkt, cerebrovaskulära händelser och plötslig hjärtdöd. Incidensen av kardiovaskulära biverkningar i Fas 3-studierna hos patienter som tog abirateronacetat jämfört med patienter som tog placebo var följande: förmaksflimmer 2,6 % mot 2,0 %, takykardi 1,9 % mot 1,0 %, angina pectoris 1,7 % mot 0,8 %, hjärtsvikt 0,7 % mot 0,2 % och arytmier 0,7 % mot 0,5 %.

Levertoxicitet

Levertoxicitet med förhöjt ALAT, ASAT och totalt bilirubin har rapporterats hos patienter som behandlats med abirateronacetat. I kliniska Fas 3-studier rapporterades levertoxicitet av grad 3 och 4 (t.ex. ALAT- eller ASAT-ökningar på > 5 x ULN eller bilirubinökningar > 1,5 x ULN) hos cirka 6 % av patienterna som erhöll abirateronacetat, vanligtvis under de första 3 månaderna efter att behandlingen startats. I studie 3011 iaktogs levertoxicitet av grad 3 eller 4 hos 8,4 % av patienterna som behandlades med ZYTIGA. För tio patienter som fick ZYTIGA sattes behandlingen ut på grund av levertoxicitet. Två hade levertoxicitet av grad 2, sex hade levertoxicitet av grad 3 och två hade levertoxicitet av grad 4. Ingen patient dog av levertoxicitet i studie 3011. I Fas 3-studier hade patienter vars ALAT eller ASAT var förhöjt vid utgångsläget större benägenhet för att drabbas av förhöjda leverfunktionstester än de som hade normala värden från början. När förhöjningar av antingen ALAT eller ASAT > 5 x ULN eller förhöjningar av bilirubin > 3 x ULN iaktogs, gjordes uppehåll i eller sattes behandlingen med abirateronacetat ut. I två fall förekom markanta öknings av leverfunktionstester (se avsnitt 4.4). Dessa två patienter med normal leverfunktion vid utgångsläget drabbades av ALAT- eller ASAT-förhöjningar på 15 till 40 x ULN och bilirubinförhöjningar på 2 till 6 x ULN. Då abirateronacetat sattes ut normaliserades båda patienternas leverfunktionstester och en patient behandlades på nytt utan att förhöjningarna återkom. I studie 302 observerades ASAT- eller ALAT-ökningar av grad 3 eller 4 hos 35 (6,5 %) av patienterna som behandlades med abirateronacetat. Aminotransferasökningar upphörde hos alla utom 3 patienter (2 med nya multipla levermetastaser och 1 med ASAT-ökningar ca 3 veckor efter den sista dosen av abirateronacetat). I kliniska Fas 3-studier rapporterades avbrytande av behandling på grund av ALAT- och ASAT-ökningar eller onormal leverfunktion hos 1,1 % av patienterna som behandlades med abirateronacetat och 0,6 % av patienterna som behandlades med placebo. Inga dödsfall rapporterades till följd av levertoxicitet.

I kliniska prövningar minskades risken för levertoxicitet genom exklusion av patienter med hepatit vid utgångsläget eller betydande avvikelser i leverfunktionstester. I studie 3011 exkluderades patienter med ALAT och ASAT > 2,5 x ULN, bilirubin > 1,5 x ULN vid utgångsläget eller de med aktiv eller symtomatisk virushepatit eller kronisk leversjukdom; ascites eller koagulationsrubbningar till följd av leverdysfunktion. I studie 301 exkluderades patienter med ALAT och ASAT \geq 2,5 x ULN vid utgångsläget vid frånvaro av levermetastaser och > 5 x ULN vid närvaro av levermetastaser. I studie 302 var patienter med levermetastaser inte berättigade att delta och patienter med ALAT och ASAT \geq 2,5 x ULN vid utgångsläget exkluderades. Onormala leverfunktionstester som utvecklades hos patienter som deltog i kliniska prövningar hanterades kraftfullt genom att behandlingsavbrott krävdes och förnyad behandling endast tilläts efter att leverfunktionstesterna hade återgått till patientens utgångsläge (se avsnitt 4.2). Patienter med förhöjningar av ALAT eller ASAT > 20 x ULN behandlades inte på nytt. Säkerheten för förnyad behandling av sådana patienter är inte känd. Mekanismen för hepatotoxicitet är inte känd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ZYTIGA i människa.

Det finns ingen specifik antidot. I händelse av en överdos ska administreringen upphöra och allmänna stödjande åtgärder vidtas, bland annat monitorering av arytmier, hypokalemi och tecken och symtom på vätskeretention. Leverfunktionen bör också bedömas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi, övriga antihormoner och relaterade medel, ATC-kod: L02BX03

Verkningsmekanism

Abirateronacetat (ZYTIGA) omvandlas *in vivo* till abirateron, en hämmare av androgen biosyntes. Specifikt hämmar abirateron selektivt enzymet 17 α -hydroxylas/C17,20-lyas (CYP17). Detta enzym uttrycks i och krävs för androgen biosyntes i testikel-, binjure- och prostatatumörvävnad. CYP17 katalyserar omvandlingen av pregnenolon och progesteron till testosteronprekursorer, DHEA respektive androstenedion, genom 17 α -hydroxylering och klyvning av C17,20-bindningen. CYP17-hämning resulterar även i ökad produktion av mineralokortikoider i binjurarna (se avsnitt 4.4).

Androgenkänsliga prostatakarcinom svarar på behandling som minskar androgennivåerna. Androgendeprivationsterapier, t.ex. behandling med LHRH-analoger eller orkiektomi, minskar androgenproduktionen i testiklarna men påverkar inte androgenproduktionen i binjurarna eller i tumören. Behandling med ZYTIGA minskar serumtestosteron till odetekterbara nivåer (med kommersiella analyser) när läkemedlet ges tillsammans med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamisk effekt

ZYTIGA minskar serumtestosteron och andra androgener till nivåer som är lägre än de som erhålls med användning av enbart LHRH-analoger eller med orkiektomi. Detta är ett resultat av den selektiva hämningen av det CYP17-enzym som krävs för androgen biosyntes. PSA fungerar som en biomarkör hos patienter med prostatacancer. I en klinisk Fas 3-studie på patienter som tidigare sviktat på kemoterapi med taxaner, hade 38 % av patienterna som behandlades med abirateronacetat, jämfört med 10 % av patienterna som behandlades med placebo, minst en 50 % minskning av PSA-nivåerna från utgångsläget.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt fastställdes i tre randomiserade, placebokontrollerade, kliniska Fas 3-multicenterstudier (studie 3011, 302 och 301) på patienter med mHSPC och mCRPC. Studie 3011 inkluderade patienter som nyligen diagnostiserats (inom 3 månader före randomiseringen) med mHSPC och uppvisade prognostiska högriskfaktorer. Högriskprognos definierades som att uppvisa minst 2 av följande 3 riskfaktorer: (1) Gleasonsumma på ≥ 8 , (2) förekomst av 3 eller fler lesioner på benskanning, (3) förekomst av mätbar visceral (lymfkörtelsjukdom undantaget) metastas. I gruppen som fick aktiv behandling administrerades ZYTIGA med en dos på 1000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison 5 mg en gång dagligen i tillägg till ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), vilket utgjorde standardbehandlingen. Patienterna i kontrollgruppen fick ADT samt placebo för både ZYTIGA och prednison. Studie 302 inkluderade patienter som inte tidigare hade fått docetaxel, medan studie 301 inkluderade patienter som tidigare hade fått docetaxel. Patienterna använde en LHRH-analog eller hade tidigare behandlats med orkiektomi. I den aktiva behandlingsarmen administrerades ZYTIGA med en dos på 1000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen. Kontrollpatienter erhöll placebo och lågdos prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

Förändringar av PSA-serumkoncentration i sig förutsäger inte alltid den kliniska nyttan. Därför rekommenderades i alla studierna att patienterna fortsatte med sina behandlingar tills kriterier för avbrytande uppnåddes som specificerat nedan för varje studie.

I alla studierna var användning av spironolakton inte tillåten eftersom spironolakton binder till androgenreceptorn och kan öka PSA-nivåerna.

Studie 3011 (patienter med nydiagnostiserad högrisk mHSPC)

I studie 3011 (n = 1199) var medianåldern för de inkluderade patienterna 67 år. Antalet patienter per ursprungsgrupp som behandlades med ZYTIGA var 832 (69,4 %) kaukasier, 246 (20,5 %) asiater, 25 (2,1 %) svarta eller afroamerikaner, 80 (6,7 %) övriga, 13 (1,1 %) okända/ej rapporterade och 3 (0,3 %) amerikaindianer eller infödda från Alaska. ECOG-funktionsstatus var 0 eller 1 för 97 % av patienterna. Patienter med kända hjärnmetastaser, okontrollerad hypertoni, signifikant hjärtsjukdom eller hjärtsvikt av NYHA klass II-IV exkluderades. Patienter som tidigare behandlats med farmakoterapi, strålbehandling eller kirurgi mot metastaserad prostatacancer exkluderades, med undantag för upp till 3 månaders ADT-behandling eller 1 behandlingstillfälle med palliativ strålning eller kirurgi för behandling av symtom till följd av metastaserad sjukdom. Sammansatta primära endpoints var total överlevnad (OS) och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Medianvärdet för smärtnivån vid utgångsläget, uppmätt enligt skalan Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), var 2,0 i både behandlings- och placebo-grupperna. Utöver de sammansatta primära studieeffektmåtten utvärderades även nyttan i form av tid till skelettrelaterad händelse (SRE), tid till efterföljande behandling för prostatacancer, tid till initiering av kemoterapi, tid till tilltagande smärta och tid till PSA-progression. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression, tillbakadraget samtycke, förekomst av oacceptabel toxicitet eller dödsfall.

Radiografisk progressionsfri överlevnad definierades som tiden från randomisering till förekomst av radiografisk progression eller dödsfall oavsett orsak. Radiografisk progression inkluderade progression vid benskanning (enligt modifierade PCWG2-kriterier) eller progression av mjukdelslesioner vid CT eller MRT (enligt RECIST 1.1).

En signifikant skillnad i rPFS mellan behandlingsgrupperna observerades (se tabell 2 och figur 1).

Tabell 2: Radiografisk progressionsfri överlevnad – stratifierad analys; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)

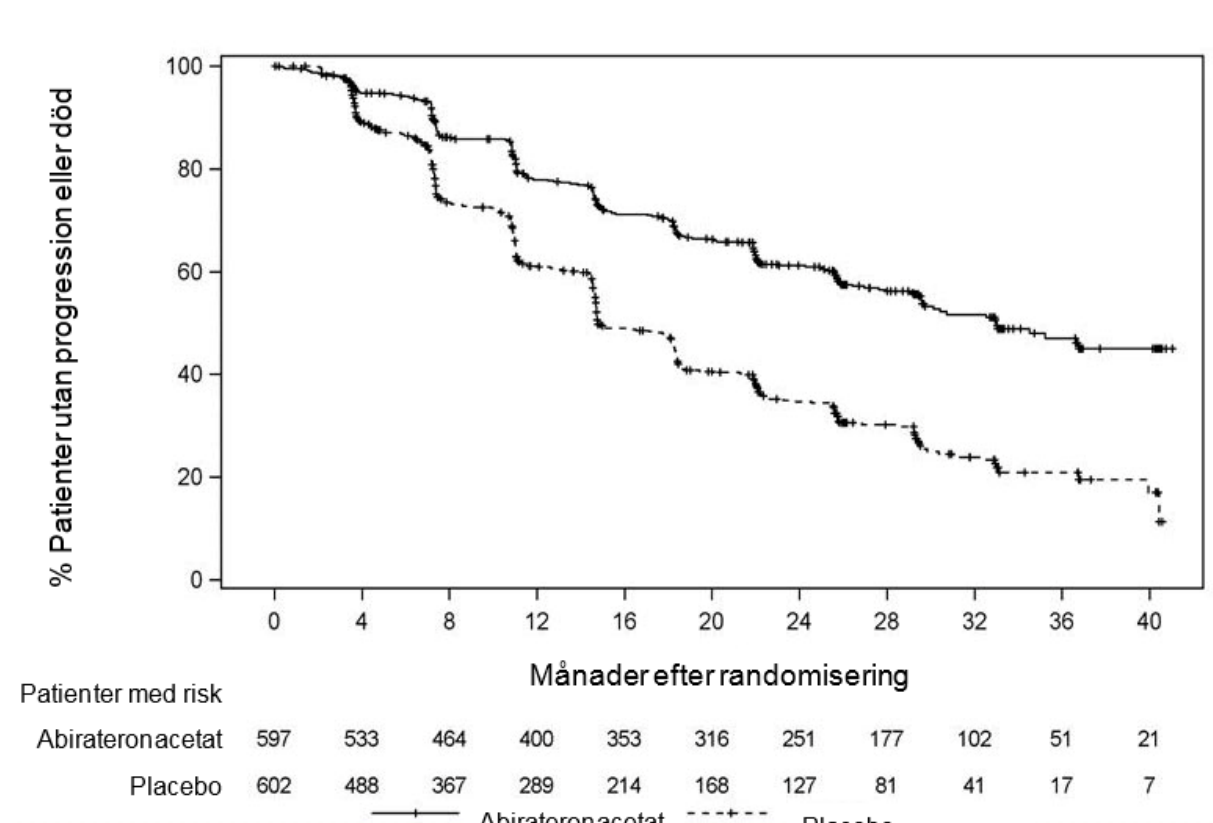
	AA-P	Placebo
Randomiserade patienter	597	602
Händelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurerad	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid till händelse (månader)		
Median (95 % CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervall	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-värde ^a	< 0,0001	
Risikkvot (95 % CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Anm: + = censurerad observation, NE = kan ej bedömas. Radiografisk progression och dödsfall beaktas vid definitionen av rPFS-händelsen. AA-P = patienter som fick abirateronacetat och prednison.

^a p-värde erhöles från ett log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0/1 eller 2) och visceral lesion (frånvarande eller närvarande).

^b Risikkvoten baseras på stratifierade proportionerliga riskmodeller. Risikkvot <1 är till fördel för AA-P.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva med progressionsfri överlevnad; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)



En statistiskt signifikant förbättring av OS till fördel för AA-P plus ADT observerades med en 38 % minskning av risken för dödsfall jämfört med placebo plus ADT (riskkvot = 0,621; 95 % CI: 0,509, 0,756; $p < 0,0001$) och överskred därmed den prespecificerade gränsen för OS på 0,010 vid interimanalys 1 (se tabell 3 och figur 2).

Tabell 3: Total överlevnad, stratifierad analys; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)

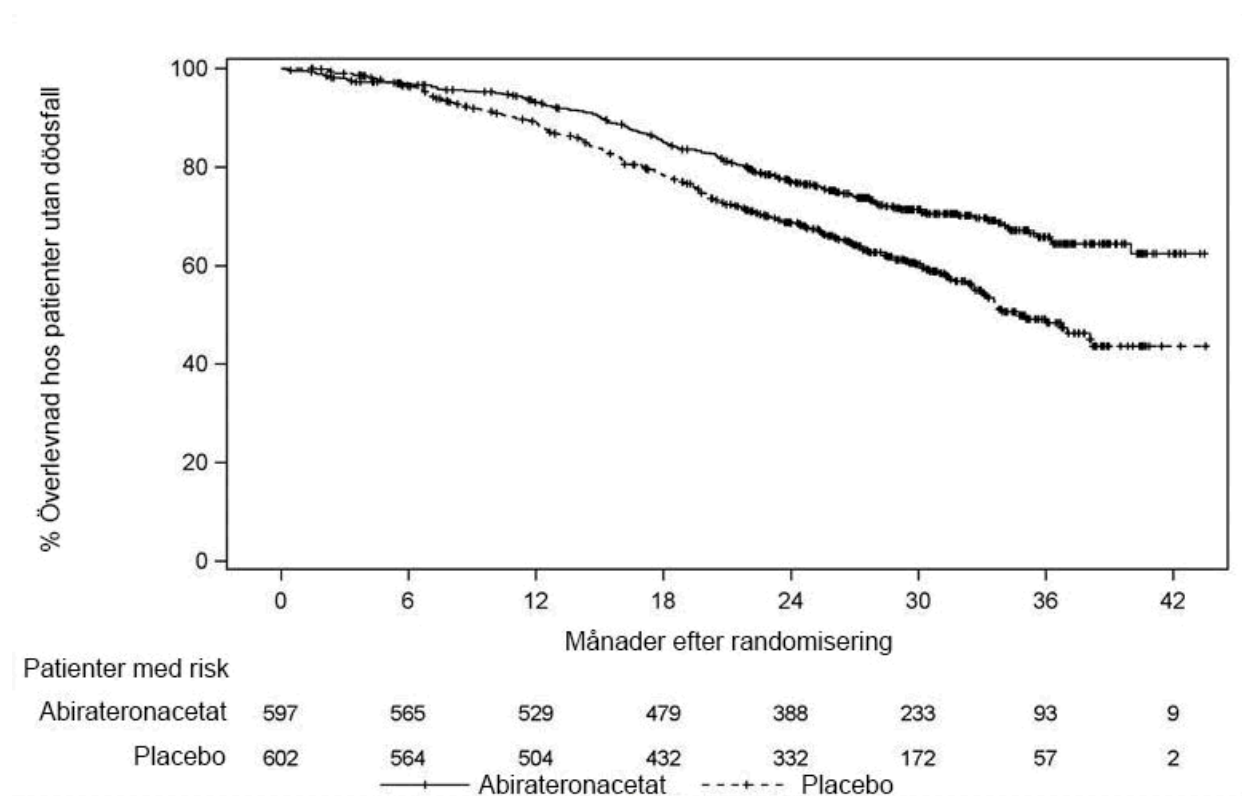
	AA-P	Placebo
Randomiserade patienter	597	602
Händelse	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Censurerad	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Total överlevnad (månader)		
Median (95 % CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Intervall	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p-värde ^a	< 0,0001	
Riskkvot (95 % CI) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Anm: + = censurerad observation, NE = kan ej bedömas. AA-P = patienter som fick abirateronacetat och prednison

^a p-värde erhöles från log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0/1 eller 2) och visceral lesion (frånvarande eller närvarande).

^b Riskkvoten baseras på stratifierade proportionerliga riskmodeller. Riskkvot <1 är till fördel för AA-P.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurva med total överlevnad; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)



Subgruppsanalyser visade en konsekvent fördel för behandling med ZYTIGA. Behandlingseffekten av AA-P på rPFS och OS i de prespecificerade subgrupperna visade en fördel och var konsekvent i hela studiepopulationen, med undantag för subgruppen med ECOG-funktionsstatus 2 där ingen tendens till nytta observerades. Det lilla provurvalet (n = 40) begränsar dock möjligheten att dra någon meningsfull slutsats.

Utöver de observerade förbättringarna i total överlevnad och rPFS påvisades nyttan med ZYTIGA framför placebo i alla prospektivt definierade sekundära studieeffektmått enligt följande:

Tid till skelettrelaterad händelse (SRE): 30 % minskning av risken för skelettrelaterade händelser iaktogs (riskkvot = 0,703; 95 % CI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Mediantiden till SRE har inte uppnåtts för ZYTIGA- eller placebostudiearmen.

Tid till PSA-progression baserat på PCWG2-kriterier: Mediantiden till PSA-progression var 33,2 månader för patienter som fick ZYTIGA och 7,4 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,299; 95 % CI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

Tid till efterföljande behandling: Mediantiden till efterföljande behandling vid tidpunkten för interimsanalys uppnåddes inte för patienter som fick ZYTIGA och var 21,6 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,415; 95 % CI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

Tid till initiering av kemoterapi: Mediantiden till initiering av kemoterapi uppnåddes inte för patienter som fick ZYTIGA och var 38,9 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,443; 95 % CI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Tid till tilltagande smärta: Mediantiden till tilltagande smärta uppnåddes inte för patienter som fick ZYTIGA och var 16,6 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,695; 95 % CI: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Majoriteten av de explorativa effektmåten visade på en fördel för behandling med abirateronacetat och prednison (AA-P) framför placebo.

Studie 302 (patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi)

Denna studie inkluderade patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi och som var asymtomatiska eller hade lindriga symptom och hos vilka kemoterapi ännu inte har varit kliniskt indicerat.

Den värsta smärtintensiteten under de föregående 24 timmarna som skattades till 0-1 poäng på skalan Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) tolkades som asymtomatisk, och 2-3 poäng tolkades som lindrigt symptomatisk.

I studie 302 (n = 1088) var medianåldern 71 år för inkluderade patienter som behandlades med ZYTIGA och prednison eller prednisolon och 70 år för patienter som behandlades med placebo och prednison eller prednisolon. Antalet patienter per ursprungsgrupp som behandlades med ZYTIGA var 520 kaukasier (95,4 %), 15 svarta (2,8 %), 4 asiater (0,7 %) och 6 andra (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus var 0 hos 76 % av patienterna och 1 hos 24 % av patienterna i båda armarna. 50 % av patienterna hade endast skelettmetastaser och ytterligare 31 % av patienterna hade ben- och mjukvävnads- eller lymfnodmetastaser och 19 % av patienterna hade endast mjukvävnads- eller lymfnodmetastaser. Patienter med visceral metastaser exkluderades. Sammansatta primära endpoints var total överlevnad och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Som tillägg till de sammansatta primära studieeffektmåten utvärderades även nyttan i form av tid till opiatanvändning vid cancersmärta, tid till initiering av cytotoxisk kemoterapi, tid till försämring av ECOG-funktionsstatus med ≥ 1 poäng och tid till PSA-progression baserat på PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)-kriterier. Studiebehandlingarna avbröts vid entydig klinisk progression. Behandlingarna kunde också avbrytas vid bekräftad radiografisk progression enligt beslut av prövaren.

Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS) bedömdes med hjälp av sekventiella bildanalyser enligt definition i PCWG2-kriterier (för skelettskador) och modifierade RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-kriterier (för mjukdelsskador). Analys av rPFS utnyttjade centralt granskad radiologisk progressionsbedömning.

Vid den planerade rPFS analysen fanns det 401 händelser, 150 (28 %) av patienterna som behandlades med ZYTIGA och 251 (46 %) av patienterna som behandlades med placebo hade radiografiska tecken på progression eller hade avlidit. En signifikant skillnad i rPFS mellan behandlingsgrupperna observerades (se tabell 4 och figur 3).

Tabell 4: Studie 302: Radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi

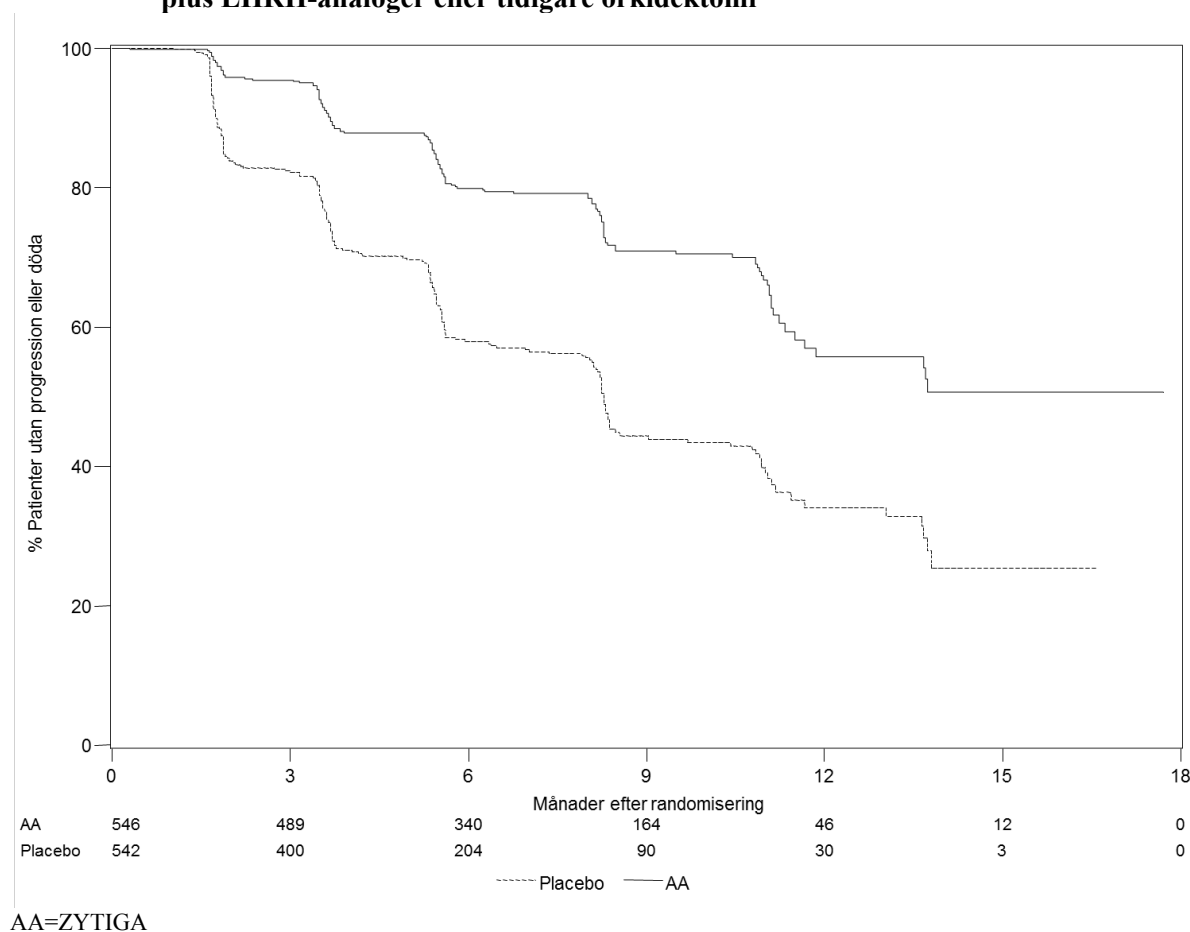
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)		
Progression eller död	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i månader (95 % konfidensintervall)	Inte uppnådd (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
<i>p</i> -värde*		< 0,0001
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)		0,425 (0,347; 0,522)

NE= kan ej bedömas

* *p*-värde erhöles från ett log-rank test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget

** Riskkvot < 1 är till fördel för ZYTIGA

Figur 3: Kaplan Meier kurvor med progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi



Patientdata fortsatte emellertid att samlas in fram till tidpunkten för den andra interimsanalysen av total överlevnad (Overall Survival, OS). Prövarens radiografiska bedömning av rPFS som utfördes som en uppföljande känslighetsanalys presenteras i tabell 5 och figur 4.

Sexhundra-sju (607) patienter hade radiografisk progression eller avled: 271 (50 %) i abirateronacetatgruppen och 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat minskade risken för radiografisk progression eller död med 47 % jämfört med placebo (riskkvot = 0,530, 95 % CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medianen för rPFS var 16,5 månader i abirateronacetatgruppen och 8,3 månader i placebogruppen.

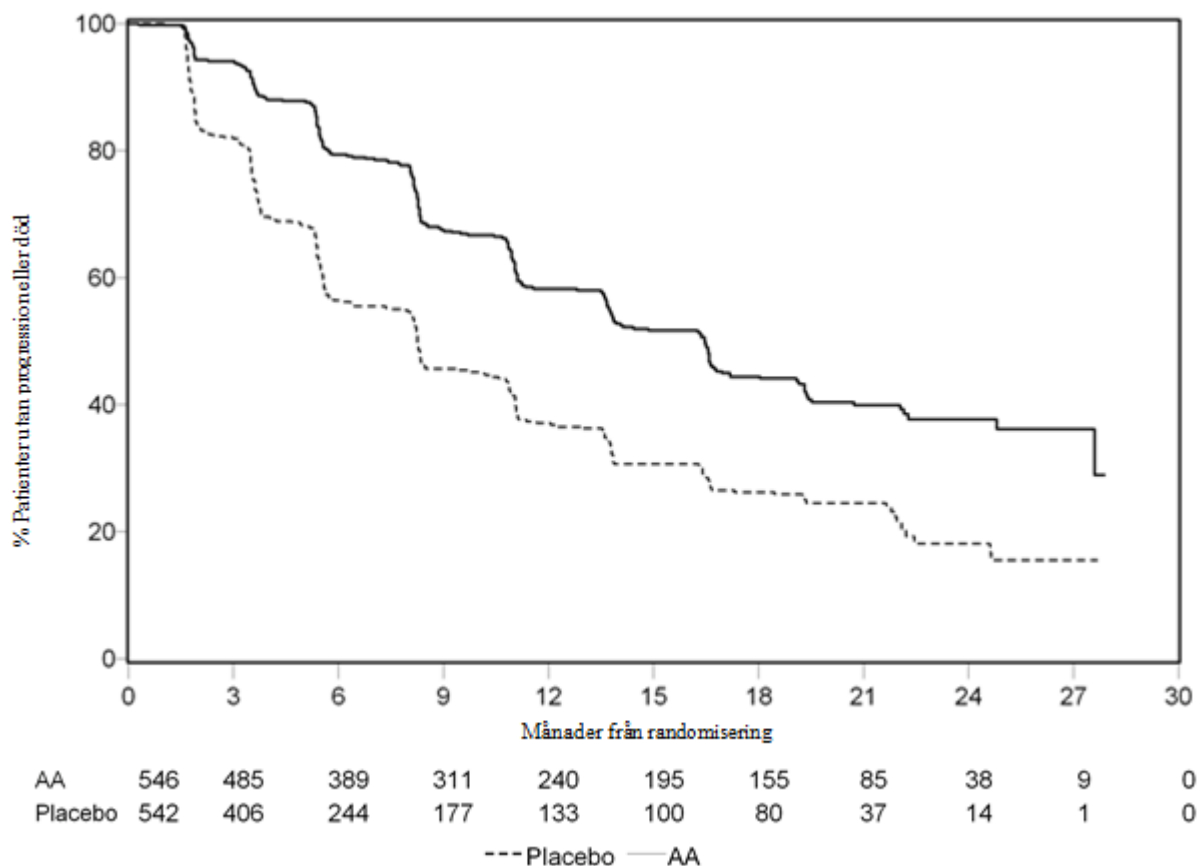
Tabell 5: Studie 302: Radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade antingen med ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi (vid en andra interimsanalys av total överlevnad enligt prövarens bedömning)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)		
Progression eller död	271 (50 %)	336 (62 %)
Median rPFS i månader	16,5	8,3
(95 % konfidensintervall)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p -värde*	$< 0,0001$	
Riskkvot**	0,530	
(95 % konfidensintervall)	(0,451; 0,623)	

* p -värde erhöles från ett log-rank test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget

** Riskkvot < 1 är till fördel för ZYTIGA

Figur 4: Kaplan Meier kurvor med radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi (vid en andra interimanalys av total överlevnad enligt provarens bedömning)



AA=ZYTIGA

En planerad interimanalys för OS utfördes efter att 333 dödsfall hade observerats. Med anledning av storleken på den observerade kliniska nyttan avblindades studien och patienter i placebogruppen erbjöds behandling med ZYTIGA. Total överlevnad var längre för ZYTIGA än placebo med en 25 %-ig reducering i risken att dö (riskkvot = 0,752, 95 % CI: [0,606; 0,934]), $p = 0,0097$, men data för OS var inte mogna och interimresultaten motsvarade inte den prespecificerade gränsen för statistisk signifikans (se tabell 6). Överlevnad fortsatte att följas efter denna interimanalys.

Den planerade slutliga analysen för OS utfördes efter att 741 dödsfall observerats (median uppföljningstid 49 månader). Sextiofem procent (354 av 546) av patienterna behandlade med ZYTIGA, jämfört med 71 % (387 av 542) av patienterna behandlade med placebo, hade avlidit. En statistiskt signifikant OS-fördel som talade för den ZYTIGA-behandlade gruppen påvisades med 19,4 % minskning av risken för dödsfall (riskkvot = 0,806; 95 % CI: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) och en förbättring av median OS på 4,4 månader (ZYTIGA 34,7 månader, placebo 30,3 månader) (se tabell 6 och figur 5). Den här förbättringen påvisades trots att 44 % av patienterna i placebogruppen fick ZYTIGA som efterföljande behandling.

Tabell 6: Studie 302: Total överlevnad av patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon samt LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Interim överlevnadsanalys		
Döda (%)	147 (27 %)	186 (34 %)

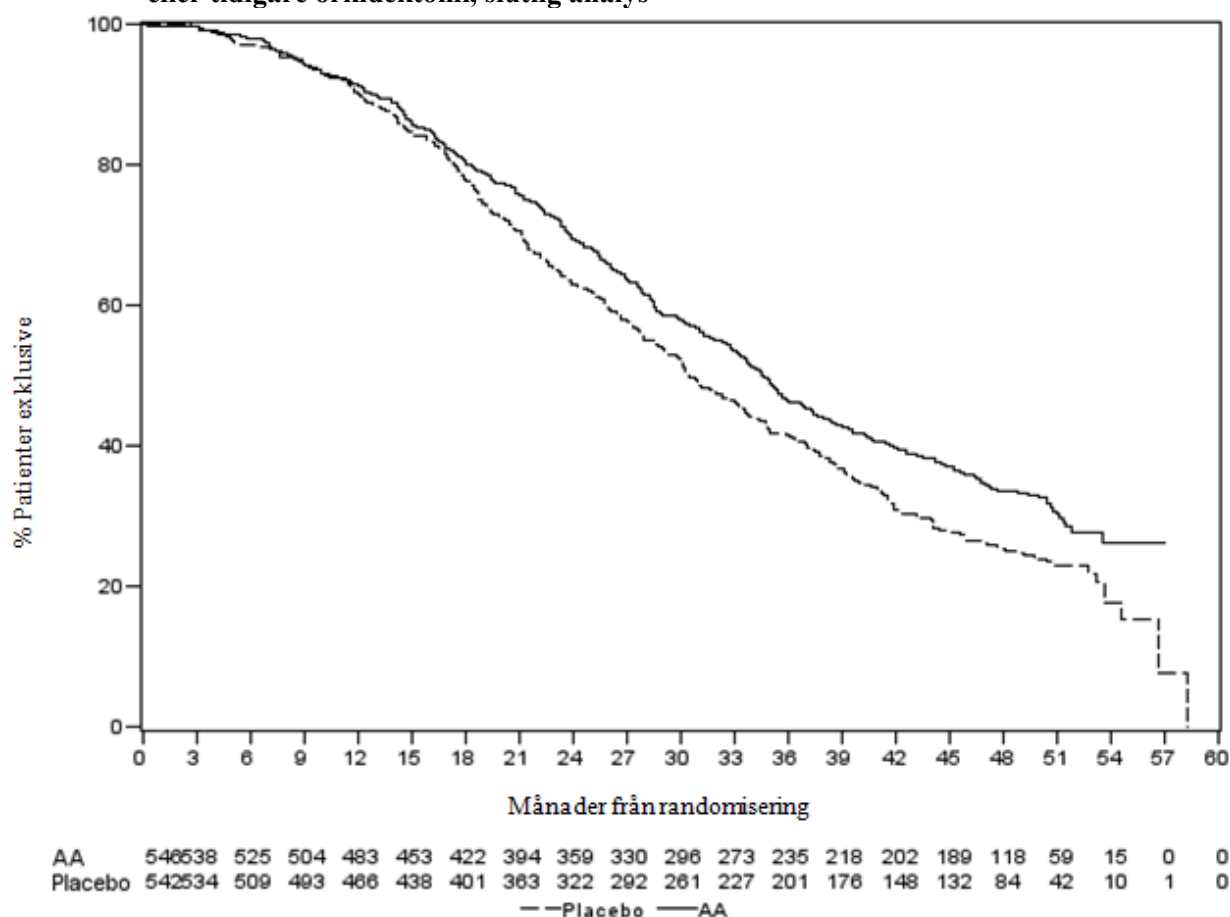
Median överlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	Inte uppnådd (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
<i>p</i> -värde*		0,0097
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)		0,752 (0,606; 0,934)
Slutlig överlevnadsanalys		
Döda	354 (65 %)	387 (71 %)
Median överlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	34.7 (32.7; 36.8)	30.3 (28.7; 33.3)
<i>p</i> -värde*		0,0033
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)		0,806 (0,697; 0,931)

NE= kan ej bedömas

* *p*-värdet erhöles från ett log-rank test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget.

** Riskkvot < 1 är till fördel för ZYTIGA

Figur 5: Kaplan Meier överlevnadskurvor för patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi, slutlig analys



AA=ZYTIGA

Förutom observerade förbättringar i total överlevnad och rPFS har nytta visats för ZYTIGA jämfört med placebo behandling i alla mått av sekundära endpoints enligt följande:

Tid till PSA-progression baserat på PCWG2-kriterier: Mediantiden till PSA progression var 11,1 månader för patienter som fick ZYTIGA och 5,6 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,488, 95 % CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Tiden till PSA-progression var ungefär fördubblad med ZYTIGA-behandling (Riskkvot = 0,488). Andelen patienter med ett bekräftat PSA-svar var större i ZYTIGA-gruppen än i placebogrupperna (62 % mot 24 %, $p < 0,0001$). Hos

patienter med mätbar mjukvävnadssjukdom sågs ett signifikant ökat antal fullständiga och partiella tumörsvar med ZYTIGA-behandling.

Tid till opiatanvändning vid cancersmärta: Mediantiden till opiatanvändning vid cancersmärta vid tiden för den slutliga analysen var 33,4 månader för patienter som fick ZYTIGA och var 23,4 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tid till initiering av cytotoxisk kemoterapi: Mediantiden till initiering av cytotoxisk kemoterapi var 25,2 månader för patienter som fick ZYTIGA och 16,8 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,580; 95 % CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tid till försämring i ECOG funktionsstatus med ≥ 1 poäng: Mediantiden till försämring i ECOG funktionsstatus med ≥ 1 poäng var 12,3 månader för patienter som fick ZYTIGA och 10,9 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,821; 95 % CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Följande studieendpoints visade en statistisk signifikant fördel för ZYTIGA-behandling:

Objektiv respons: Objektiv respons definierades som andelen patienter med mätbar sjukdom som uppnådde total eller partiell respons enligt RECIST-kriterier (lymfkörtelstorlek vid utgångsläget var tvunget att vara ≥ 2 cm för att betraktas som utvärderbara). Andelen patienter med mätbar sjukdom vid utgångsläget som hade en objektiv respons var 36 % i ZYTIGA-gruppen och 16 % i placebogruppen ($p < 0,0001$).

Smärta: Behandling med ZYTIGA minskade signifikant risken för progression av genomsnittlig smärtintensitet med 18 % jämfört med placebo ($p = 0,0490$). Mediantiden till progression var 26,7 månader i ZYTIGA-gruppen och 18,4 månader i placebogruppen.

Tid till degradering av FACT-P (totalpoäng): Behandling med ZYTIGA minskade risken för degradering av FACT-P (totalpoäng) med 22 % jämfört med placebo ($p = 0,0028$). Mediantiden till degradering av FACT-P (totalpoäng) var 12,7 månader i ZYTIGA-gruppen och 8,3 månader i placebogruppen.

Studie 301 (patienter som tidigare behandlats med kemoterapi)

Studie 301 inkluderade patienter som tidigare behandlats med docetaxel. Patienterna behövde inte visa sjukdomsprogression med docetaxel eftersom toxicitet från denna kemoterapi kunde ha lett till utsättning. Patienterna fick fortsätta med studiebehandling tills PSA-progression (bekräftad 25 %-ig ökning över patientens utgångsläge/minimum) tillsammans med protokolldefinierad radiologisk progression och symtomatisk eller klinisk progression. Patienter som tidigare behandlats med ketokonazol för prostatacancer exkluderades från denna studie. Det primära effektmåttet var total överlevnad.

Medianåldern hos de inkluderade patienterna var 69 år (i intervallet 39-95). Antalet patienter behandlade med ZYTIGA per ursprungsgrupp var 737 vita (93,2 %), 28 svarta (3,5 %), 11 asiater (1,4 %) och 14 övriga (1,8%). Elva procent av de inkluderade patienterna hade en ECOG-funktionsstatus på 2, 70 % hade radiologiskt bevis på sjukdomsprogression med eller utan PSA-progression, 70 % hade erhållit en tidigare cytotoxisk kemoterapi och 30 % hade erhållit två. Levermetastaser förekom hos 11 % av patienterna som behandlades med ZYTIGA.

I en planerad analys som genomfördes efter att 552 dödsfall iakttagits hade 42 % (333 av 797) av patienterna som behandlades med ZYTIGA avlidit, jämfört med 55 % (219 av 398) av patienterna som behandlades med placebo. En statistiskt signifikant förbättring av medianen av total överlevnaden sågs hos patienterna som behandlades med ZYTIGA (se tabell 7).

Tabell 7: Total överlevnad av patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller föregående orkidektomi

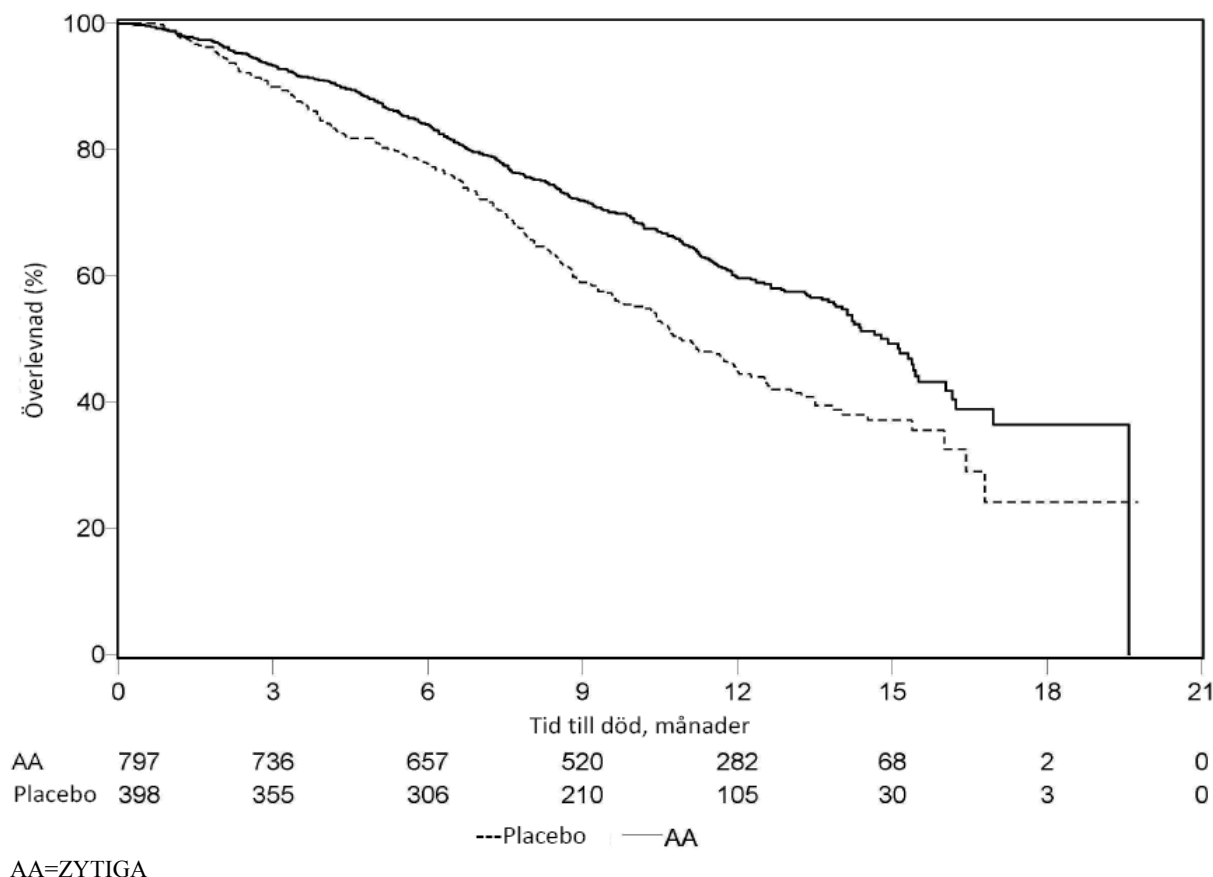
	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primär överlevnadsanalys		
Dödsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianöverlevnad (månader)	14,8	10,9
(95 % konfidensintervall)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
<i>p</i> -värde ^a	< 0,0001	
Riskkvot	0,646	
(95 % konfidensintervall) ^b	(0,543; 0,768)	
Uppdaterad överlevnadsanalys		
Dödsfall (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medianöverlevnad (månader)	15,8	11,2
(95 % konfidensintervall)	(14,8; 17,0)	(10,4; 13,1)
Riskkvot	0,740	
(95 % konfidensintervall) ^b	(0,638; 0,859)	

^a *p*-värde erhöles från ett log-rank test stratifierat för ECOG funktionsstatus (0-1 jämfört med 2), smärtnivån (frånvarande jämfört med närvarande), antalet tidigare kemoterapiregimer (1 jämfört med 2), och typ av sjukdomsprogression (PSA endast jämfört med radiologisk).

^b Riskkvot erhöles från en stratifierad proportionell riskmodell. Riskkvot <1 är till fördel för ZYTIGA

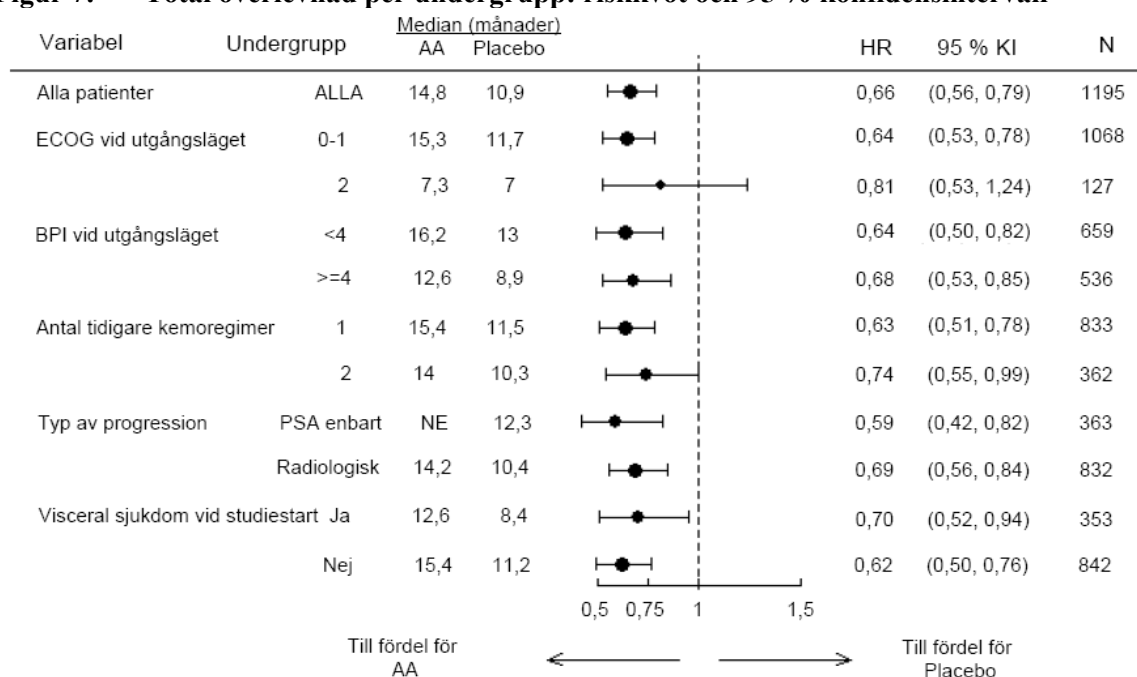
Vid alla utvärderingstidpunkter efter de inledande behandlingsmånaderna levde en högre andel av patienterna som behandlades med ZYTIGA jämfört med andelen patienter som behandlades med placebo (se figur 6).

Figur 6: Kaplan-Meier-överlevnadskurvor för patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller föregående orkidektomi



Subgruppsanalyser visade en konsekvent överlevnadsfördel för behandling med ZYTIGA (se figur 7).

Figur 7: Total överlevnad per undergrupp: riskkvot och 95 % konfidensintervall



AA=ZYTIGA, BPI=Brief Pain Inventory, C.I.=konfidensintervall, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, HR=riskkvot, NE=kan ej bedömas

Förutom den iakttaga förbättringen av total överlevnad var alla sekundära studieeffektått till fördel för ZYTIGA och statistiskt signifikanta efter justering för multipla analyser enligt nedan:

Patienter som erhöU ZYTIGA visade en signifikant högre svarskvot för totalt PSA (definierad som en $\geq 50\%$ minskning från utgångsläget), jämfört med patienter som erhöU placebo, 38% jämfört med 10% , $p < 0,0001$.

Mediantiden till PSA-progression var $10,2$ månader för patienter som behandlades med ZYTIGA och $6,6$ månader för patienter som behandlades med placebo (HR=0,580; 95 % CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediantiden till radiologisk progressionsfri överlevnad var $5,6$ månader för patienter som behandlades med ZYTIGA och $3,6$ månader för patienter som erhöU placebo (HR=0,673; 95 % CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Smärta

Andelen patienter med smärtlindring var statistiskt signifikant högre i ZYTIGA-gruppen än i placebogruppen (44% jämfört med 27% , $p=0,0002$). En responder för smärtlindring definierades som en patient som upplevt minst en 30-procentig minskning från utgångsläget av BPI-SF-poängen för värsta smärtintensitet under de senaste 24 timmarna utan någon ökning av poängen för användning av smärtstillande medel, vilket noterats vid två på varandra följande utvärderingar med fyra veckors mellanrum. Endast patienter med en smärtpoäng på ≥ 4 vid utgångsläget och minst en mätning av smärtpoäng efter utgångsläget analyserades (N=512) för smärtlindring.

En lägre andel av patienterna som behandlades med ZYTIGA hade tilltagande smärta jämfört med patienter som tog placebo vid 6 månader (22% jämfört med 28%), 12 månader (30% jämfört med 38%) och 18 månader (35% jämfört med 46%). Tilltagande smärta definierades som en ökning från utgångsläget med $\geq 30\%$ av BPI-SF-poängen för värsta smärtintensitet under de föregående 24 timmarna utan någon minskning av poängen för användning av smärtstillande medel, vilket noterats vid två på varandra följande besök, eller en ökning med $\geq 30\%$ av poängen för användning av

smärtstillande medel som noterats vid två på varandra följande besök. Tiden till tilltagande smärta i den 25:e percentilen var 7,4 månader i ZYTIGA-gruppen, jämfört med 4,7 månader i placebogruppen.

Skelettrelaterade händelser

En lägre andel av patienterna i ZYTIGA-gruppen upplevde skelettrelaterade händelser jämfört med placebogruppen vid 6 månader (18 % jämfört med 28 %), 12 månader (30 % jämfört med 40 %) och 18 månader (35 % jämfört med 40 %). Tiden till den första skelettrelaterade händelsen i den 25:e percentilen i ZYTIGA-gruppen var dubbelt så lång som för kontrollgruppen med 9,9 månader jämfört med 4,9 månader. En skelettrelaterad händelse definierades som en patologisk fraktur, ryggmärgskompression, palliativ skelettstrålning eller skelettkirurgi.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ZYTIGA för alla grupper av den pediatrika populationen inom avancerad prostatacancer. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter administrering av abirateronacetat har farmakokinetiken för abirateron och abirateronacetat studerats hos friska försökspersoner, patienter med metastaserad avancerad prostatacancer och försökspersoner utan cancer med nedsatt lever- eller njurfunktion. Abirateronacetat omvandlas snabbt *in vivo* till abirateron, en hämmare av androgen biosyntes (se avsnitt 5.1).

Absorption

Efter peroral administrering av abirateronacetat på fastande mage är tiden till maximal abirateronkoncentration i plasma cirka 2 timmar.

Administrering av abirateronacetat tillsammans med mat, jämfört med administrering på fastande mage, resulterar i upp till en 10-faldig (AUC) och upp till 17-faldig (C_{max}) ökning av den genomsnittliga systemiska exponeringen för abirateron, beroende på fettinnehållet i måltiden. Mot bakgrund av den vanliga variationen beträffande måltiders innehåll och sammansättning har intag av ZYTIGA tillsammans med måltider en potential att leda till kraftigt varierad exponering. Därför får ZYTIGA inte tas tillsammans med mat. Det ska tas minst två timmar efter måltid och ingen mat får intas på minst en timme efter att ZYTIGA tagits. Tablettorna ska sväljas hela med vatten (se avsnitt 4.2).

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ^{14}C -abirateron i human plasma är 99,8%. Den synbara distributionsvolymen är cirka 5 630 l, vilket tyder på att abirateron i stor utsträckning distribueras till perifera vävnader.

Metabolism

Efter peroral administrering av ^{14}C -abirateronacetat som kapslar hydrolyseras abirateronacetat till abirateron, vilket sedan genomgår metabolism inklusive sulfatering, hydroxylering och oxidering, främst i levern. Huvuddelen av cirkulerande radioaktivitet (cirka 92 %) påträffas i form av metaboliter av abirateron. Av 15 detekterbara metaboliter representerar 2 huvudsakliga metaboliter, abirateronsulfat och N-oxidabirateronsulfat, var och en cirka 43 % av den totala radioaktiviteten.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för abirateron i plasma är cirka 15 timmar baserat på data från friska försökspersoner. Efter peroral administrering av ^{14}C -abirateronacetat 1000 mg återfinns cirka 88 % av den radioaktiva dosen i feces och cirka 5 % i urinen. De huvudsakliga komponenterna som finns i feces är oförändrat abirateronacetat och abirateron (cirka 55 % respektive 22 % av den administrerade dosen).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för abirateronacetat undersöktes hos försökspersoner som redan hade lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A respektive B) och hos friska kontrollförsökspersoner. Systemisk exponering för abirateron efter en peroral singeldos på 1000 mg ökade med cirka 11 % och 260 % hos försökspersoner som redan hade lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion. Den genomsnittliga halveringstiden för abirateron förlängs till cirka 18 timmar hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion och till cirka 19 timmar hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion.

I en annan studie undersöktes farmakokinetiken för abirateron hos försökspersoner med samtidigt existerande gravt (n=8) nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och hos 8 friska kontrollförsökspersoner med normal leverfunktion. AUC för abirateron ökade med cirka 600 % och andelen fritt läkemedel med 80 % hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion.

Ingen dosjustering behövs hos patienter som redan har lätt nedsatt leverfunktion. Användning av abirateronacetat hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 4.4). Abirateronacetat bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

För patienter som utvecklar levertoxicitet under behandling kan uppehåll behöva göras i behandlingen och dosjustering kan krävas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för abirateronacetat jämfördes hos patienter med njursjukdom i slutstadiet som behandlades enligt ett regelbundet hemodialysschema med matchade kontrollförsökspersoner med normal njurfunktion. Systemisk exponering för abirateron efter en peroral singeldos på 1000 mg ökade inte hos försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet som genomgick dialys. Administrering till patienter med nedsatt njurfunktion, även kraftigt nedsatt njurfunktion, kräver ingen dosminskning (se avsnitt 4.2). Det finns dock ingen tidigare erfarenhet från patienter med prostatacancer och samtidigt gravt nedsatt njurfunktion. Försiktighet skall iaktas vid behandling av dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I alla djurtoxicitetsstudier var cirkulerande testosteronnivåer signifikant reducerade. Som ett resultat iaktogs minskade organvikter och morfologiska och/eller histopatologiska förändringar av reproduktionsorganen samt binjure-, hypofys- och bröstkörtlarna. Alla förändringar visade fullständig eller partiell reversibilitet. Förändringarna i reproduktionsorganen och de androgenkänsliga organen följer farmakologin för abirateron. Alla behandlingsrelaterade hormonella förändringar återgick eller visade sig vara på tillbakagång efter en 4-veckors återhämningsperiod.

I fertilitetsstudier med både han- och honråttor minskade abirateronacetat fertiliteten vilket var totalt reversibelt efter 4 till 16 veckor efter avbrytande av abirateronacetat.

I en utvecklingstoxicitetsstudie på råttor påverkade abirateronacetat graviditet inklusive minskad fostervikt och överlevnad. Effekter på yttre könsorgan observerades men abirateronacetat var inte teratogent.

I dessa fertilitet- och utvecklingstoxicitetsstudier på råttor var alla effekterna relaterade till den farmakologiska effekten av abirateron.

Bortsett från förändringar av reproduktionsorganen som sågs i alla djurtoxikologiska studier, visar icke-kliniska data inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogen potential. Abirateronacetat var inte karcinogent i en 6-månaders studie på transgena (Tg.rasH2) möss. I en 24-månaders karcinogenicitetsstudie på råttor ökade abirateronacetat antalet interstitiella cellneoplasmer i testiklarna.

Detta fynd anses vara relaterat till den farmakologiska effekten av abirateron och råttspecifikt. Abirateronacetat var inte karcinogent i honråttor.

Den aktiva substansen, abirateron, utgör en miljörisk för vattenmiljön, i synnerhet för fisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Povidon (K29/K32)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurylsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Runda, vita HDPE-burkar med barnskyddande förslutning av polypropen som innehåller 120 tabletter. Varje förpackning innehåller en burk.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Baserat på verkningsmekanismen kan detta läkemedel skada ett foster i utveckling, därför ska kvinnor som är gravida eller som kan vara gravida inte hantera det utan skydd, t.ex. handskar (se avsnitt 4.6).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/714/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 september 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 26 maj 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg abirateronacetat.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 253,2 mg laktos och 13,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Violetta, ovala, filmdragerade tabletter (20 mm långa och 10 mm breda), präglade med "AA" på ena sidan och "500" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZYTIGA är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för:

- behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) (se avsnitt 5.1)
- behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerat (se avsnitt 5.1)
- behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska förskrivas av lämplig sjukvårdspersonal.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får tas tillsammans med mat (se "Administreringsätt" nedan). Att ta tabletterna med mat ökar den systemiska exponeringen av abirateron (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Dosering av prednison eller prednisolon

Vid mHSPC används ZYTIGA med 5 mg prednison eller prednisolon dagligen.

Vid mCRPC används ZYTIGA med 10 mg prednison eller prednisolon dagligen.

Medicinsk kastrering med luteiniserande hormonutsöndrande hormon (LHRH)-analog ska fortsätta vid behandling av patienter som inte är kirurgiskt kastrerade.

Rekommenderad övervakning

Serumtransaminaser ska mätas innan behandling påbörjas, varannan vecka de första tre behandlingsmånaderna och därefter varje månad. Blodtryck, serumkalium och vätskeretention ska kontrolleras en gång i månaden (se avsnitt 4.4). Dock bör patienter med signifikant risk för kronisk

hjärtsvikt övervakas varannan vecka under de första tre månadernas behandling och därefter månadsvis (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med underliggande hypokalemi eller som utvecklar hypokalemi under behandling med ZYTIGA bör upprätthållande av patientens kaliumnivå $\geq 4,0$ mM övervägas. Hos patienter som utvecklar toxicitet \geq grad 3 inklusive hypertoni, hypokalemi, ödem och annan icke-mineralkortikoid toxicitet bör behandlingen avbrytas och lämpliga medicinska åtgärder vidtas. Behandling med ZYTIGA bör inte återupptas förrän symtomen på toxicitet har gått tillbaka till grad 1 eller utgångsvärdet.

Om en daglig dos av antingen ZYTIGA, prednison eller prednisolon missas ska behandlingen återupptas följande dag med den vanliga dosen.

Levertoxicitet

Hos patienter som utvecklar levertoxicitet under behandling (förhöjda nivåer av alaninaminotransferas [ALAT] eller aspartataminotransferas [ASAT] > 5 x den övre gränsen för normalvärdet [ULN], ska behandlingen avbrytas omedelbart (se avsnitt 4.4). Förnyad behandling efter att leverfunktionstesterna återgått till patientens utgångsläge kan ges med en reducerad dos på 500 mg (en tablett) en gång dagligen. För patienter som behandlas på nytt ska serumtransaminaser kontrolleras minst varannan vecka i tre månader och därefter en gång i månaden. Om levertoxiciteten återkommer vid den reducerade dosen på 500 mg dagligen ska behandlingen sättas ut.

Hos patienter som utvecklar en allvarlig levertoxicitet under behandling (ALAT eller ASAT 20 x ULN) ska behandlingen avbrytas och patienten ska inte behandlas igen.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med föreliggande lätt nedsatt leverfunktion, Child-Pugh klass A.

Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) har visats öka den systemiska exponeringen av abirateron med ungefär fyra gånger efter perorala singeldoser av abirateroneacetat på 1000 mg (se avsnitt 5.2). Det finns inga kliniska säkerhets- och effektdata gällande upprepade doser av abirateronacetat när det ges till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B eller C). Någon dosjustering kan inte uppskattas. Användning av ZYTIGA hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2). ZYTIGA bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Det finns dock ingen klinisk erfarenhet från patienter med prostatacancer och kraftigt nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av ZYTIGA i den pediatrika populationen.

Administreringsätt

ZYTIGA är avsett för oralt bruk.

Tabletterna ska tas minst två timmar efter matintag och ingen mat får ätas under minst en timme efter att tabletterna har tagits. Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kvinnor som är eller kan vara gravida (se avsnitt 4.6).
- Gravt nedsatt leverfunktion [Child-Pugh Class C (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)].
- ZYTIGA med prednison eller prednisolon är kontraindicerat i kombination med Ra-223.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypertoni, hypokalemi, vätskeretention och hjärtsvikt på grund av överskott på mineralkortikoider
ZYTIGA kan orsaka hypertoni, hypokalemi och vätskeretention (se avsnitt 4.8) som en följd av ökade mineralkortikoidnivåer resulterande från CYP17-hämning (se avsnitt 5.1). Samtidig administrering av en kortikosteroid hämmar adrenokortikotropt hormons (ACTH) verkan, vilket resulterar i en minskad indicens och allvarlighetsgrad av dessa biverkningar. Försiktighet krävs vid behandling av patienter vilkas underliggande medicinska tillstånd kan förvärras vid ökat blodtryck, hypokalemi (t.ex. de som behandlas med hjärtglykosider) eller vätskeretention (t.ex. de med hjärtsvikt, svår eller instabil angina pectoris, nylig hjärtinfarkt eller ventrikulär arytmi och de med kraftigt nedsatt njurfunktion).

ZYTIGA bör användas med försiktighet hos patienter med kardiovaskulär sjukdom i anamnesen. Fas 3-studierna som genomfördes med ZYTIGA exkluderade patienter med okontrollerad hypertoni, kliniskt signifikant hjärtsjukdom i form av hjärtinfarkt, fall av arteriell trombos under de senaste 6 månaderna, allvarlig eller instabil angina, New York Heart Association (NYHA) klass III eller IV hjärtsvikt (studie 301) eller klass II till IV hjärtsvikt (studie 3011 och 302) eller en ejektionsfraktion på < 50 %. I studie 3011 och 302 exkluderades patienter med förmaksflimmer eller andra hjärtarytmier som krävde medicinsk behandling. Säkerheten hos patienter med en ejektionsfraktion för vänster kammare (LVEF) < 50 % eller hjärtsvikt enligt NYHA klass III eller IV (studie 301) eller NYHA klass II till IV hjärtsvikt (studie 3011 och 302) har inte fastställts (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Innan patienter med signifikant risk för kronisk hjärtsvikt (t.ex. tidigare hjärtsvikt, okontrollerad hypertension, eller hjärtrelaterade händelser såsom ischemisk hjärtsjukdom) behandlas med ZYTIGA bör undersökning av hjärtfunktionen (t.ex. ekokardiogram) övervägas. Före behandling med ZYTIGA bör hjärtsvikt behandlas och hjärtfunktionen optimeras. Hypertoni, hypokalemi och vätskeretention bör korrigeras och kontrolleras. Under behandling bör blodtryck, serumkalium, vätskeretention (viktökning, perifert ödem) samt andra tecken och symtom på hjärtsvikt övervakas varannan vecka i 3 månader och därefter månadsvis och avvikelser korrigeras. QT-förlängning har observerats hos patienter som fått hypokalemi i samband med behandling med ZYTIGA. Utvärdera hjärtfunktionen såsom kliniskt indicerat, vidta lämplig behandling, överväg behandlingsavslut om hjärtfunktionen försämrats med klinisk signifikans (se avsnitt 4.2).

Levertoxicitet och nedsatt leverfunktion

Markanta öknningar av leverenzymerna ledande till avbruten behandling eller dosändring förekom i kontrollerade kliniska studier (se avsnitt 4.8). Serumtransaminasnivåer ska mätas innan behandling påbörjas, varannan vecka de första tre behandlingsmånaderna och varje månad därefter. Om kliniska symtom eller tecken som tyder på levertoxicitet utvecklas ska serumtransaminaser mätas omedelbart. Om ALAT eller ASAT vid någon tidpunkt ökar > 5 x ULN ska behandlingen omedelbart avbrytas och leverfunktionen noga övervakas. Förnyad behandling får endast genomföras efter att leverfunktionstesterna återgått till patientens utgångsläge och med en reducerad dosnivå (se avsnitt 4.2).

Om patienten utvecklar svår levertoxicitet (ALAT eller ASAT 20 x ULN) vid någon tidpunkt under terapin ska behandlingen avbrytas och patienten ska inte behandlas igen.

Patienter med aktiv eller symtomatisk viral hepatit exkluderades från kliniska studier. Det föreligger därför inga data som stödjer användning av ZYTIGA hos denna population.

Data för klinisk säkerhet och effektivitet av multipla doser abirateronacetat administrerat till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Klass B eller C) saknas. Användning av ZYTIGA hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2). ZYTIGA bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

Det har förekommit sällsynta fall av akut leversvikt och fulminant hepatit efter marknadsintroduktion varav några med dödlig utgång (se avsnitt 4.8).

Utsättning av kortikosteroider och hantering vid stressituationer

Försiktighet tillråds och binjurebarksinsufficiens ska övervakas om prednison eller prednisolon sätts ut hos en patient. Om behandling med ZYTIGA fortsätts efter att kortikosteroider satts ut ska patienten övervakas med avseende på symtom på överskott av mineralkortikoider (se ovanstående information).

Om patienter som tar prednison eller prednisolon utsätts för ovanlig stress kan en ökad dos av kortikosteroider vara indicerat före, under och efter stressituationen.

Bendensitet

Minskad bendensitet kan förekomma hos män med metastaserad avancerad prostatacancer. Användningen av ZYTIGA i kombination med en glukokortikoid kan öka denna effekt.

Tidigare användning av ketokonazol

Lägre responsfrekvens kan förväntas hos patienter som tidigare behandlats med ketokonazol vid prostatacancer.

Hyperglykemi

Användning av glukokortikosteroider kan öka hyperglykemi och därför ska blodsocker regelbundet mätas hos patienter med diabetes.

Användning med kemoterapi

Säkerhet och effekt av samtidig användning av ZYTIGA med cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Intolerans mot hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller också mer än 1,18 mmol (eller 27 mg) natrium per dos bestående av två tabletter. Detta ska tas i beaktande av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Potentiella risker

Anemi och sexuell dysfunktion kan förekomma hos män med metastaserad prostatacancer inklusive de som genomgår behandling med ZYTIGA.

Skelettmuskeleffekter

Fall av myopati och rabdomyolys har rapporterats hos patienter som behandlats med ZYTIGA. De flesta fall utvecklades inom de första 6 månaderna av behandlingen och återhämtade sig efter utsättande av ZYTIGA. Försiktighet rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är kända för att vara förknippade med myopati/rabdomyolys.

Interaktioner med andra läkemedel

Kraftiga inducerare av CYP3A4 kan minska exponeringen av abirateron då de intas samtidigt, därför bör samtidigt intag undvikas, med undantag för om andra terapeutiska alternativ saknas (se avsnitt 4.5).

Kombination av abirateron och prednison/prednisolon med Ra-223

Behandling med abirateron och prednison/prednisolon i kombination med Ra-223 är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) på grund av att en ökad risk för frakturer samt en trend till ökad mortalitet bland asymtomatiska eller lätt symtomatiska prostatacancerpatienter observerats i kliniska prövningar.

Det rekommenderas att efterföljande behandling med Ra-223 inte initieras förrän det har gått minst 5 dagar efter den sista administreringen av ZYTIGA i kombination med prednison/prednisolon.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av mat på abirateronacetat

Administrering tillsammans med mat ökar absorptionen av abirateronacetat betydligt. Effekt och säkerhet när det ges tillsammans med mat har inte fastställts, därför ska inte detta läkemedel tas tillsammans med mat (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Interaktioner med andra läkemedel

Potential hos andra läkemedel att påverka exponeringen av abirateron

I en klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie på friska försökspersoner som förbehandlades med en kraftig CYP3A4 inducerare rifampicin, 600 mg dagligen i 6 dagar följt av en engångsdos av abirateronacetat 1000 mg, minskade abiraterons genomsnittliga AUC_{∞} i plasma med 55 %.

Under behandling ska kraftiga inducerare av CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, johannesört [*Hypericum perforatum*]) undvikas med undantag för om andra terapeutiska alternativ saknas.

I en separat klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie på friska försökspersoner visade samtidig administrering av ketokonazol, en kraftig hämmare av CYP3A4, ingen kliniskt relevant effekt på abiraterons farmakokinetik.

Potential att påverka exponeringen av andra läkemedel

Abirateron är en hämmare av de läkemedelsmetaboliserande enzymerna CYP2D6 och CYP2C8 i levern. I en studie för att fastställa effekterna av abirateronacetat (plus prednison) på en singeldos av CYP2D6-substratet dextrometorfan ökade den systemiska exponeringen (AUC) av dextrometorfan cirka 2,9 gånger. AUC_{24} för dextrorfan, den aktiva metaboliten av dextrometorfan, ökade cirka 33 %.

Försiktighet tillråds vid administrering tillsammans med läkemedel som aktiveras av eller metaboliseras av CYP2D6, i synnerhet tillsammans med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index. Dosreduktion av läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av CYP2D6 ska övervägas. Exempel på läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 inkluderar metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon och tramadol (de sista tre läkemedlen kräver CYP2D6 för att bilda sina aktiva smärtstillande metaboliter).

I en läkemedelsinteraktionsstudie med CYP2C8 på friska försökspersoner gavs pioglitazon tillsammans med en singeldos av 1000 mg abirateronacetat. Man såg att AUC hos pioglitazon ökade med 46 % och AUC för M-III och M-IV (pioglitazons aktiva metaboliter) minskade vardera med 10 %. Dessa resultat tyder på att ZYTIGA i kombination med läkemedel som till största del elimineras via CYP2C8 inte förväntas ge någon klinisk meningsfull ökning i exponering. Vid samtidig administrering bör patienter ändå övervakas för tecken på toxicitet relaterad till CYP2C8-substrat med ett smalt terapeutiskt index.

In vitro visade sig huvudmetaboliterna abirateronsulfat och N-oxidabirateronsulfat hämma leverupptagstransportören OATP1B1, vilket kan medföra ökad koncentration av läkemedel som elimineras via OATP1B1. Det finns inga kliniska data tillgängliga som bekräftar transportörbaserad interaktion.

Användning med läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet bör försiktighet iakttas vid administrering av ZYTIGA med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet eller läkemedel som kan framkalla torsades de pointes, t.ex. klass IA-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotik, etc.

Användning med spironolakton

Spironolakton binder till androgenreceptorn och kan öka nivåerna av prostataspecifikt antigen (PSA). Samtidig användning av spironolakton och ZYTIGA rekommenderas ej (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det finns inga humandata på användning av detta läkemedel under graviditet och ZYTIGA är inte avsett att användas till fertila kvinnor.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Det är inte känt huruvida abirateron eller dess metaboliter förekommer i sädesvätska. Användning av kondom krävs om patienten är sexuellt aktiv med en gravid kvinna. Om patienten är sexuellt aktiv med en fertil kvinna, krävs kondom tillsammans med ytterligare ett effektivt preventivmedel. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

ZYTIGA är inte avsett att användas till kvinnor och är kontraindicerat hos kvinnor som är eller kan vara gravida (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

ZYTIGA är inte avsett att användas till kvinnor.

Fertilitet

Abirateron påverkade fertiliteten hos han- och honrättor men dessa effekter var helt reversibla (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ZYTIGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en sammansatt analys av biverkningar i Fas 3-studier med ZYTIGA var de biverkningar som observerades hos $\geq 10\%$ av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas.

Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit.

ZYTIGA kan orsaka hypertoni, hypokalemi och vätskeretention som en farmakodynamisk följd av dess verkningsmekanism. I Fas 3-studier sågs förväntade mineralkortikoida biverkningar oftare hos patienter som behandlades med abirateronacetat än hos patienter som behandlades med placebo: hypokalemi 18 % jämfört med 8 %, hypertoni 22 % jämfört med 16 % och vätskeretention (perifert ödem) 23 % jämfört med 17 %. Hos patienter som behandlades med abirateronacetat iaktogs hypokalemi av CTCAE (version 4.0) graderna 3 och 4 hos 6 % respektive 2 % av patienterna, hypertoni av CTCAE (version 4.0) graderna 3 och 4 hos 8 % respektive 5 % av patienterna samt vätskeretention (perifert ödem) av graderna 3 och 4 hos 1 % respektive 1 % av patienterna. Mineralkortikoida biverkningar kunde i allmänhet hanteras framgångsrikt medicinskt. Samtidig användning av en kortikosteroid minskar förekomsten och svårighetsgraden av dessa läkemedelsbiverkningar (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I studier av patienter med metastaserad avancerad prostatacancer som använde en LHRH-analog, eller som tidigare behandlats med orkiektomi, administrerades ZYTIGA i en dos av 1000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison eller prednisolon (antingen 5 eller 10 mg dagligen beroende på indikation).

Läkemedelsbiverkningar som iaktogs under kliniska studier och efter marknadsintroduktionen med ZYTIGA anges nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$,

< 1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Läkemedelsbiverkningar som identifierats vid kliniska studier och efter marknadsintroduktion

Organklass	Biverkning och frekvens
Infektioner och infestationer	mycket vanliga: urinvägsinfektion vanliga: sepsis
Endokrina systemet	mindre vanliga: binjureinsufficiens
Metabolism och nutrition	mycket vanliga: hypokalemi vanliga: hypertriglyceridemi
Hjärtat	vanliga: hjärtsvikt*, angina pectoris, förmaksflimmer, takykardi mindre vanliga: andra arytmier ingen känd frekvens: hjärtinfarkt, QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	mycket vanliga: hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	sällsynta: allergisk alveolit ^a
Magtarmkanalen	mycket vanliga: diarré vanliga: dyspepsi
Lever och gallvägar	mycket vanliga: förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas ^b sällsynta: fulminant hepatit, akut leversvikt
Hud och subkutana vävnad	vanliga: utslag
Muskelskeletala systemet och bindväv	mindre vanliga: myopati, rabdomyolys
Njurar och urinvägar	vanliga: hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: perifert ödem
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vanliga: frakturer**

* Hjärtsvikt omfattar även kronisk hjärtinsufficiens, vänsterkammardysfunktion och minskad ejektionsfraktion

** Frakturer omfattar osteoporos och alla frakturer med undantag av patologiska frakturer

^a Spontanrapporter efter marknadsintroduktion

^b Förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas omfattar förhöjt ALAT, förhöjt ASAT samt onormal leverfunktion.

Följande läkemedelsbiverkningar av CTCAE (version 4.0) grad 3 förekom hos patienter som behandlades med abirateronacetat: hypokalemi 5 %, urinvägsinfektion 2 %, förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas 4 %, hypertoni 6 %, frakturer 2 %, perifert ödem, hjärtsvikt och förmaksflimmer 1 % vardera. CTCAE (version 4.0) grad 3 av hypertriglyceridemi och angina pectoris förekom hos < 1 % av patienterna. CTCAE (version 4.0) grad 4 av urinvägsinfektion, förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas, hypokalemi, hjärtsvikt, förmaksflimmer och frakturer förekom hos < 1 % av patienterna.

En högre incidens av hypertoni och hypokalemi observerades i den hormonkänsliga populationen (studie 3011). Hypertoni rapporterades hos 36,7 % av patienterna i den hormonkänsliga populationen (studie 3011) jämfört med 11,8 % och 20,2 % i studie 301 respektive 302. Hypokalemi observerades hos 20,4 % av patienterna i den hormonkänsliga populationen (studie 3011) jämfört med 19,2 % och 14,9 % i studie 301 respektive 302.

Incidensen och allvarlighetsgraden för biverkningarna var högre i patientsubgrupperna med ECOG-funktionsstatus 2 vid utgångsläget samt hos äldre patienter (≥ 75 år).

Beskrivning av selekterade biverkningar

Kardiovaskulära reaktioner

De tre Fas 3-studierna exkluderade patienter med okontrollerad hypertoni, kliniskt signifikant hjärtsjukdom som manifesterats genom myokardinfarkt eller artärtrombotiska händelser under de senaste 6 månaderna, svår eller instabil angina eller hjärtsvikt NYHA klass III eller IV (studie 301) eller klass II till IV hjärtsvikt (studie 3011 och 302) eller hjärtejektionsfraktionsmätning på < 50 %. Alla inkluderade patienter (både aktiva och placebobehandlade patienter) behandlades samtidigt med androgen deprivationsterapi, huvudsakligen med användning av LHRH-analoger, vilket har förknippats med diabetes, hjärtinfarkt, cerebrovaskulära händelser och plötslig hjärtdöd. Incidensen av kardiovaskulära biverkningar i Fas 3-studierna hos patienter som tog abirateronacetat jämfört med patienter som tog placebo var följande: förmaksflimmer 2,6 % mot 2,0 %, takykardi 1,9 % mot 1,0 %, angina pectoris 1,7 % mot 0,8 %, hjärtsvikt 0,7 % mot 0,2 % och arytmier 0,7 % mot 0,5 %.

Levertoxicitet

Levertoxicitet med förhöjt ALAT, ASAT och totalt bilirubin har rapporterats hos patienter som behandlats med abirateronacetat. I kliniska Fas 3-studier rapporterades levertoxicitet av grad 3 och 4 (t.ex. ALAT- eller ASAT-ökningar på > 5 x ULN eller bilirubinökningar > 1,5 x ULN) hos cirka 6 % av patienterna som erhöll abirateronacetat, vanligtvis under de första 3 månaderna efter att behandlingen startats. I studie 3011 iaktogs levertoxicitet av grad 3 eller 4 hos 8,4 % av patienterna som behandlades med ZYTIGA. För tio patienter som fick ZYTIGA sattes behandlingen ut på grund av levertoxicitet. Två hade levertoxicitet av grad 2, sex hade levertoxicitet av grad 3 och två hade levertoxicitet av grad 4. Ingen patient dog av levertoxicitet i studie 3011. I Fas 3-studier hade patienter vars ALAT eller ASAT var förhöjt vid utgångsläget större benägenhet för att drabbas av förhöjda leverfunktionstester än de som hade normala värden från början. När förhöjningar av antingen ALAT eller ASAT > 5 x ULN eller förhöjningar av bilirubin > 3 x ULN iaktogs, gjordes uppehåll i eller sattes behandlingen med abirateronacetat ut. I två fall förekom markanta öknings av leverfunktionstester (se avsnitt 4.4). Dessa två patienter med normal leverfunktion vid utgångsläget drabbades av ALAT- eller ASAT-förhöjningar på 15 till 40 x ULN och bilirubinförhöjningar på 2 till 6 x ULN. Då abirateronacetat sattes ut normaliserades båda patienternas leverfunktionstester och en patient behandlades på nytt utan att förhöjningarna återkom. I studie 302 observerades ASAT- eller ALAT-ökningar av grad 3 eller 4 hos 35 (6,5 %) av patienterna som behandlades med abirateronacetat. Aminotransferasökningar upphörde hos alla utom 3 patienter (2 med nya multipla levermetastaser och 1 med ASAT-ökningar ca 3 veckor efter den sista dosen av abirateronacetat). I kliniska Fas 3-studier rapporterades avbrytande av behandling på grund av ALAT- och ASAT-ökningar eller onormal leverfunktion hos 1,1 % av patienterna som behandlades med abirateronacetat och 0,6 % av patienterna som behandlades med placebo. Inga dödsfall rapporterades till följd av levertoxicitet.

I kliniska prövningar minskades risken för levertoxicitet genom exklusion av patienter med hepatit vid utgångsläget eller betydande avvikelser i leverfunktionstester. I studie 3011 exkluderades patienter med ALAT och ASAT > 2,5 x ULN, bilirubin > 1,5 x ULN vid utgångsläget eller de med aktiv eller symtomatisk virushepatit eller kronisk leversjukdom; ascites eller koagulationsrubbningar till följd av leverdysfunktion. I studie 301 exkluderades patienter med ALAT och ASAT \geq 2,5 x ULN vid utgångsläget vid frånvaro av levermetastaser och > 5 x ULN vid närvaro av levermetastaser. I studie 302 var patienter med levermetastaser inte berättigade att delta och patienter med ALAT och ASAT \geq 2,5 x ULN vid utgångsläget exkluderades. Onormala leverfunktionstester som utvecklades hos patienter som deltog i kliniska prövningar hanterades kraftfullt genom att behandlingsavbrott krävdes och förnyad behandling endast tilläts efter att leverfunktionstesterna hade återgått till patientens utgångsläge (se avsnitt 4.2). Patienter med förhöjningar av ALAT eller ASAT > 20 x ULN behandlades inte på nytt. Säkerheten för förnyad behandling av sådana patienter är inte känd. Mekanismen för hepatotoxicitet är inte känd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ZYTIGA i människa.

Det finns ingen specifik antidot. I händelse av en överdos ska administreringen upphöra och allmänna stödjande åtgärder vidtas, bland annat monitorering av arytmier, hypokalemi och tecken och symtom på vätskeretention. Leverfunktionen bör också bedömas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi, övriga antihormoner och relaterade medel, ATC-kod: L02BX03

Verkningsmekanism

Abirateronacetat (ZYTIGA) omvandlas *in vivo* till abirateron, en hämmare av androgen biosyntes. Specifikt hämmar abirateron selektivt enzymet 17 α -hydroxylas/C17,20-lyas (CYP17). Detta enzym uttrycks i och krävs för androgen biosyntes i testikel-, binjure- och prostatatumörvävnad. CYP17 katalyserar omvandlingen av pregnenolon och progesteron till testosteronprekursorer, DHEA respektive androstenedion, genom 17 α -hydroxylering och klyvning av C17,20-bindningen. CYP17-hämning resulterar även i ökad produktion av mineralokortikoider i binjurarna (se avsnitt 4.4).

Androgenkänsliga prostatacarcinom svarar på behandling som minskar androgennivåerna. Androgendeprivationsterapier, t.ex. behandling med LHRH-analoger eller orkiektomi, minskar androgenproduktionen i testiklarna men påverkar inte androgenproduktionen i binjurarna eller i tumören. Behandling med ZYTIGA minskar serumtestosteron till odetekterbara nivåer (med kommersiella analyser) när läkemedlet ges tillsammans med LHRH-analoger (eller orkiektomi).

Farmakodynamisk effekt

ZYTIGA minskar serumtestosteron och andra androgener till nivåer som är lägre än de som erhålls med användning av enbart LHRH-analoger eller med orkiektomi. Detta är ett resultat av den selektiva hämningen av det CYP17-enzym som krävs för androgen biosyntes. PSA fungerar som en biomarkör hos patienter med prostatacancer. I en klinisk Fas 3-studie på patienter som tidigare sviktat på kemoterapi med taxaner, hade 38 % av patienterna som behandlades med abirateronacetat, jämfört med 10 % av patienterna som behandlades med placebo, minst en 50 % minskning av PSA-nivåerna från utgångsläget.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt fastställdes i tre randomiserade, placebokontrollerade, kliniska Fas 3-multicenterstudier (studie 3011, 302 och 301) på patienter med mHSPC och mCRPC. Studie 3011 inkluderade patienter som nyligen diagnostiserats (inom 3 månader före randomiseringen) med mHSPC och uppvisade prognostiska högriskfaktorer. Högriskprognos definierades som att uppvisa minst 2 av följande 3 riskfaktorer: (1) Gleasonsumma på ≥ 8 , (2) förekomst av 3 eller fler lesioner på benskanning, (3) förekomst av mätbar visceral (lymfkörtelsjukdom undantaget) metastas. I gruppen som fick aktiv behandling administrerades ZYTIGA med en dos på 1000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison 5 mg en gång dagligen i tillägg till ADT (LHRH-agonist eller orkiektomi), vilket utgjorde standardbehandlingen. Patienterna i kontrollgruppen fick ADT samt placebo för både ZYTIGA och prednison. Studie 302 inkluderade patienter som inte tidigare hade fått docetaxel, medan studie 301 inkluderade patienter som tidigare hade fått docetaxel. Patienterna använde en LHRH-analog eller hade tidigare behandlats med orkiektomi. I den aktiva behandlingsarmen administrerades ZYTIGA med en dos på 1000 mg dagligen i kombination med lågdos prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen. Kontrollpatienter erhöll placebo och lågdos prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

Förändringar av PSA-serumkoncentration i sig förutsäger inte alltid den kliniska nyttan. Därför rekommenderades i alla studierna att patienterna fortsatte med sina behandlingar tills kriterier för avbrytande uppnåddes som specificerat nedan för varje studie.

I alla studierna var användning av spironolakton inte tillåten eftersom spironolakton binder till androgenreceptorn och kan öka PSA-nivåerna.

Studie 3011 (patienter med nydiagnostiserad högrisk mHSPC)

I studie 3011 (n = 1199) var medianåldern för de inkluderade patienterna 67 år. Antalet patienter per ursprungsgrupp som behandlades med ZYTIGA var 832 (69,4 %) kaukasier, 246 (20,5 %) asiater, 25 (2,1 %) svarta eller afroamerikaner, 80 (6,7 %) övriga, 13 (1,1 %) okända/ej rapporterade och 3 (0,3 %) amerikaindianer eller infödda från Alaska. ECOG-funktionsstatusen var 0 eller 1 för 97 % av patienterna. Patienter med kända hjärnmetastaser, okontrollerad hypertoni, signifikant hjärtsjukdom eller hjärtsvikt av NYHA klass II-IV exkluderades. Patienter som tidigare behandlats med farmakoterapi, strålbehandling eller kirurgi mot metastaserad prostatacancer exkluderades, med undantag för upp till 3 månaders ADT-behandling eller 1 behandlingstillfälle med palliativ strålning eller kirurgi för behandling av symtom till följd av metastaserad sjukdom. Sammansatta primära endpoints var total överlevnad (OS) och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Medianvärdet för smärtnivån vid utgångsläget, uppmätt enligt skalan Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), var 2,0 i både behandlings- och placebo-grupperna. Utöver de sammansatta primära studieeffektmått utvärderades även nyttan i form av tid till skelettrelaterad händelse (SRE), tid till efterföljande behandling för prostatacancer, tid till initiering av kemoterapi, tid till tilltagande smärta och tid till PSA-progression. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression, tillbakadraget samtycke, förekomst av oacceptabel toxicitet eller dödsfall.

Radiografisk progressionsfri överlevnad definierades som tiden från randomisering till förekomst av radiografisk progression eller dödsfall oavsett orsak. Radiografisk progression inkluderade progression vid benskanning (enligt modifierade PCWG2-kriterier) eller progression av mjukdelslesioner vid CT eller MRT (enligt RECIST 1.1).

En signifikant skillnad i rPFS mellan behandlingsgrupperna observerades (se tabell 2 och figur 1).

Tabell 2: Radiografisk progressionsfri överlevnad – stratifierad analys; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)

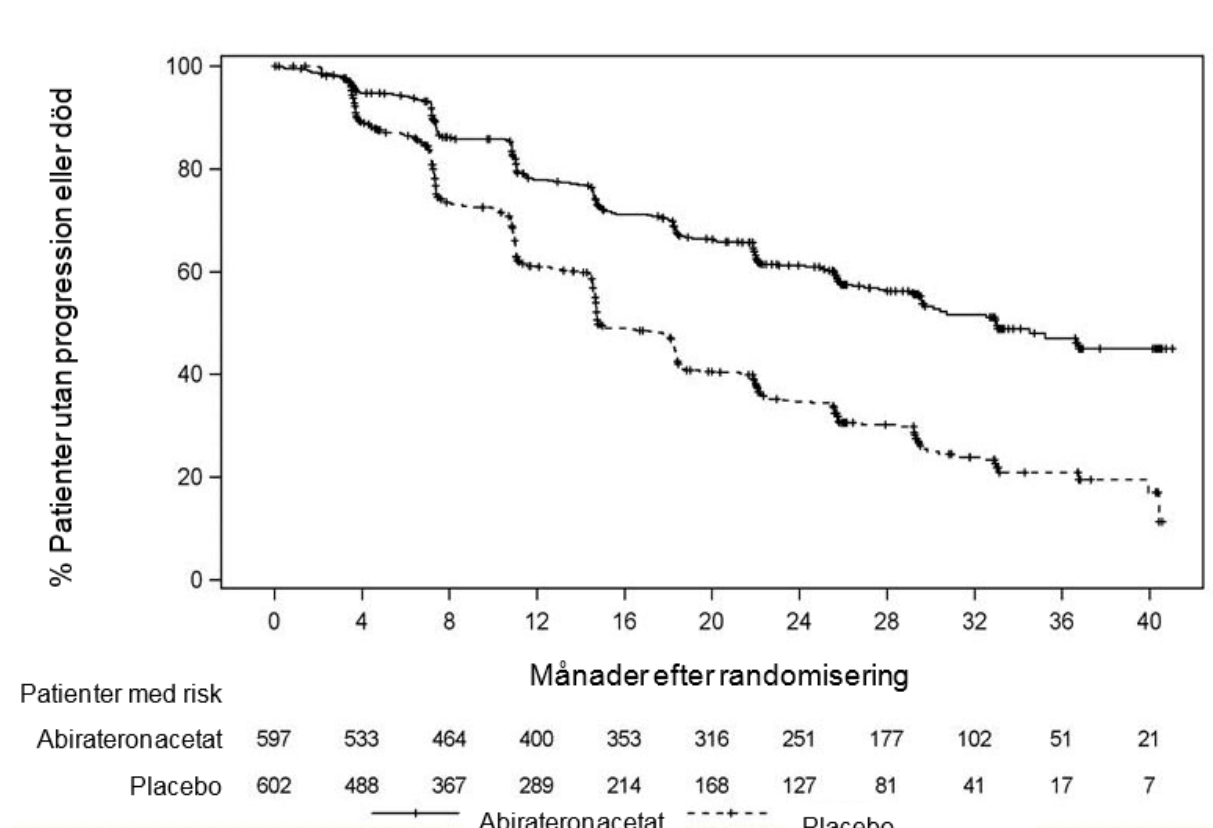
	AA-P	Placebo
Randomiserade patienter	597	602
Händelse	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurerad	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tid till händelse (månader)		
Median (95 % CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervall	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-värde ^a	< 0,0001	
Risikkvot (95 % CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Anm: + = censurerad observation, NE = kan ej bedömas. Radiografisk progression och dödsfall beaktas vid definitionen av rPFS-händelsen. AA-P = patienter som fick abirateronacetat och prednison.

^a p-värde erhöles från ett log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0/1 eller 2) och visceral lesion (frånvarande eller närvarande).

^b Risikkvoten baseras på stratifierade proportionerliga riskmodeller. Risikkvot <1 är till fördel för AA-P.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva med progressionsfri överlevnad; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)



En statistiskt signifikant förbättring av OS till fördel för AA-P plus ADT observerades med en 38 % minskning av risken för dödsfall jämfört med placebo plus ADT (riskkvot = 0,621; 95 % CI: 0,509, 0,756; $p < 0,0001$) och överskred därmed den prespecificerade gränsen för OS på 0,010 vid interimanalys 1 (se tabell 3 och figur 2).

Tabell 3: Total överlevnad, stratifierad analys; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)

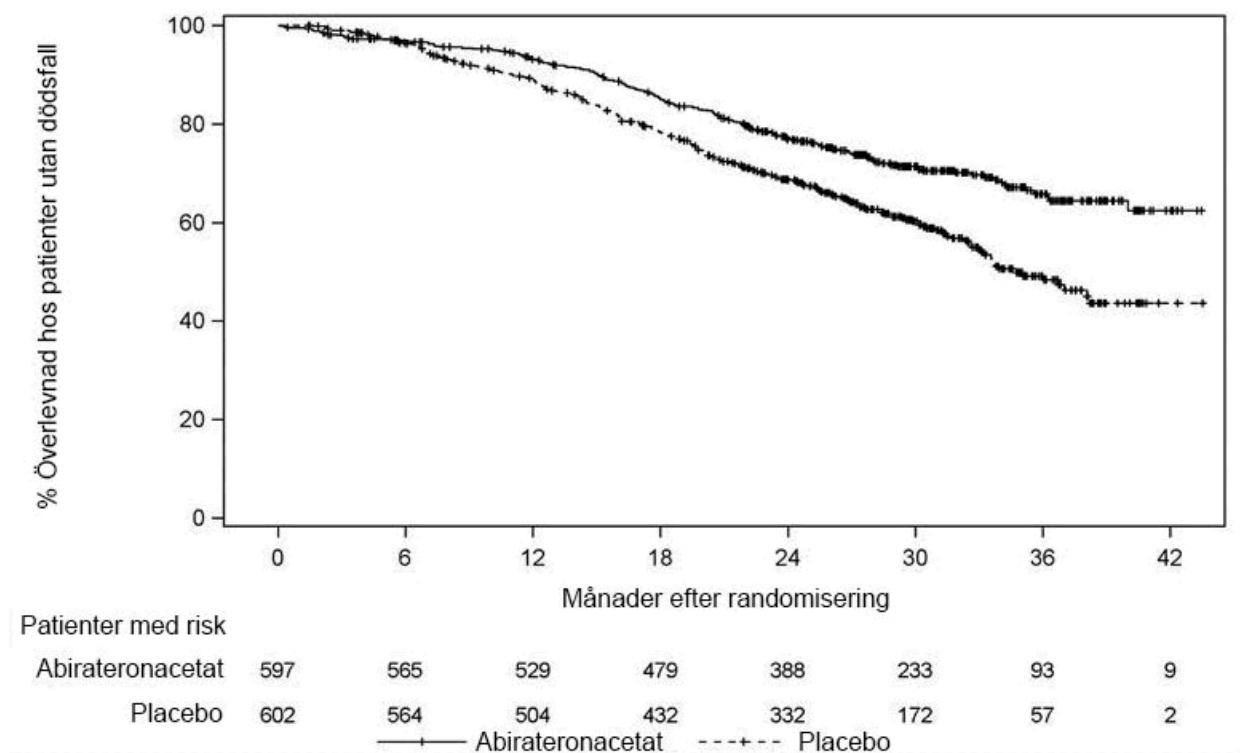
	AA-P	Placebo
Randomiserade patienter	597	602
Händelse	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Censurerad	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Total överlevnad (månader)		
Median (95 % CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Intervall	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p-värde ^a	< 0,0001	
Riskkvot (95 % CI) ^b	0,621 (0,509, 0,756)	

Anm: + = censurerad observation, NE = kan ej bedömas. AA-P = patienter som fick abirateronacetat och prednison

^a p-värde erhöles från log-rank-test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0/1 eller 2) och visceral lesion (frånvarande eller närvarande).

^b Riskkvoten baseras på stratifierade proportionerliga riskmodeller. Riskkvot <1 är till fördel för AA-P.

Figur 2: Kaplan Meier-kurva med total överlevnad; Intent-To-Treat-population (studie PCR3011)



Subgruppsanalyser visade en konsekvent fördel för behandling med ZYTIGA. Behandlingseffekten av AA-P på rPFS och OS i de prespecificerade subgrupperna visade en fördel och var konsekvent i hela studiepopulationen, med undantag för subgruppen med ECOG-funktionsstatus 2 där ingen tendens till nytta observerades. Det lilla provurvalet (n = 40) begränsar dock möjligheten att dra någon meningsfull slutsats.

Utöver de observerade förbättringarna i total överlevnad och rPFS påvisades nyttan med ZYTIGA framför placebo i alla prospektivt definierade sekundära studieeffektmått enligt följande:

Tid till skelettrelaterad händelse (SRE): 30 % minskning av risken för skelettrelaterade händelser iaktogs (riskkvot = 0,703; 95 % CI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Mediantiden till SRE har inte uppnåtts för ZYTIGA- eller placebostudiearmen.

Tid till PSA-progression baserat på PCWG2-kriterier: Mediantiden till PSA-progression var 33,2 månader för patienter som fick ZYTIGA och 7,4 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,299; 95 % CI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

Tid till efterföljande behandling: Mediantiden till efterföljande behandling vid tidpunkten för interimsanalys uppnåddes inte för patienter som fick ZYTIGA och var 21,6 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,415; 95 % CI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

Tid till initiering av kemoterapi: Mediantiden till initiering av kemoterapi uppnåddes inte för patienter som fick ZYTIGA och var 38,9 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,443; 95 % CI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

Tid till tilltagande smärta: Mediantiden till tilltagande smärta uppnåddes inte för patienter som fick ZYTIGA och var 16, 6 månader för patienter som fick placebo (riskkvot = 0,695; 95 % CI: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Majoriteten av de explorativa effektmåten visade på en fördel för behandling med abirateronacetat och prednison (AA-P) framför placebo.

Studie 302 (patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi)

Denna studie inkluderade patienter som inte tidigare behandlats med kemoterapi och som var asymtomatiska eller hade lindriga symptom och hos vilka kemoterapi ännu inte har varit kliniskt indicerat.

Den värsta smärtintensiteten under de föregående 24 timmarna som skattades till 0-1 poäng på skalan Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) tolkades som asymtomatisk, och 2-3 poäng tolkades som lindrigt symptomatisk.

I studie 302 (n = 1088) var medianåldern 71 år för inkluderade patienter som behandlades med ZYTIGA och prednison eller prednisolon och 70 år för patienter som behandlades med placebo och prednison eller prednisolon. Antalet patienter per ursprungsgrupp som behandlades med ZYTIGA var 520 kaukasier (95,4 %), 15 svarta (2,8 %), 4 asiater (0,7 %) och 6 andra (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsstatus var 0 hos 76 % av patienterna och 1 hos 24 % av patienterna i båda armarna. 50 % av patienterna hade endast skelettmetastaser och ytterligare 31 % av patienterna hade ben- och mjukvävnads- eller lymfnodmetastaser och 19 % av patienterna hade endast mjukvävnads- eller lymfnodmetastaser. Patienter med visceral metastaser exkluderades. Sammansatta primära endpoints var total överlevnad och radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS). Som tillägg till de sammansatta primära studieeffektmåten utvärderades även nyttan i form av tid till opiatanvändning vid cancersmärta, tid till initiering av cytotoxisk kemoterapi, tid till försämring av ECOG-funktionsstatus med ≥ 1 poäng och tid till PSA-progression baserat på PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)-kriterier. Studiebehandlingarna avbröts vid entydig klinisk progression. Behandlingarna kunde också avbrytas vid bekräftad radiografisk progression enligt beslut av prövaren.

Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS) bedömdes med hjälp av sekventiella bildanalyser enligt definition i PCWG2-kriterier (för skelettskador) och modifierade RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-kriterier (för mjukdelsskador). Analys av rPFS utnyttjade centralt granskad radiologisk progressionsbedömning.

Vid den planerade rPFS analysen fanns det 401 händelser, 150 (28 %) av patienterna som behandlades med ZYTIGA och 251 (46 %) av patienterna som behandlades med placebo hade radiografiska tecken på progression eller hade avlidit. En signifikant skillnad i rPFS mellan behandlingsgrupperna observerades (se tabell 4 och figur 3).

Tabell 4: Studie 302: Radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi

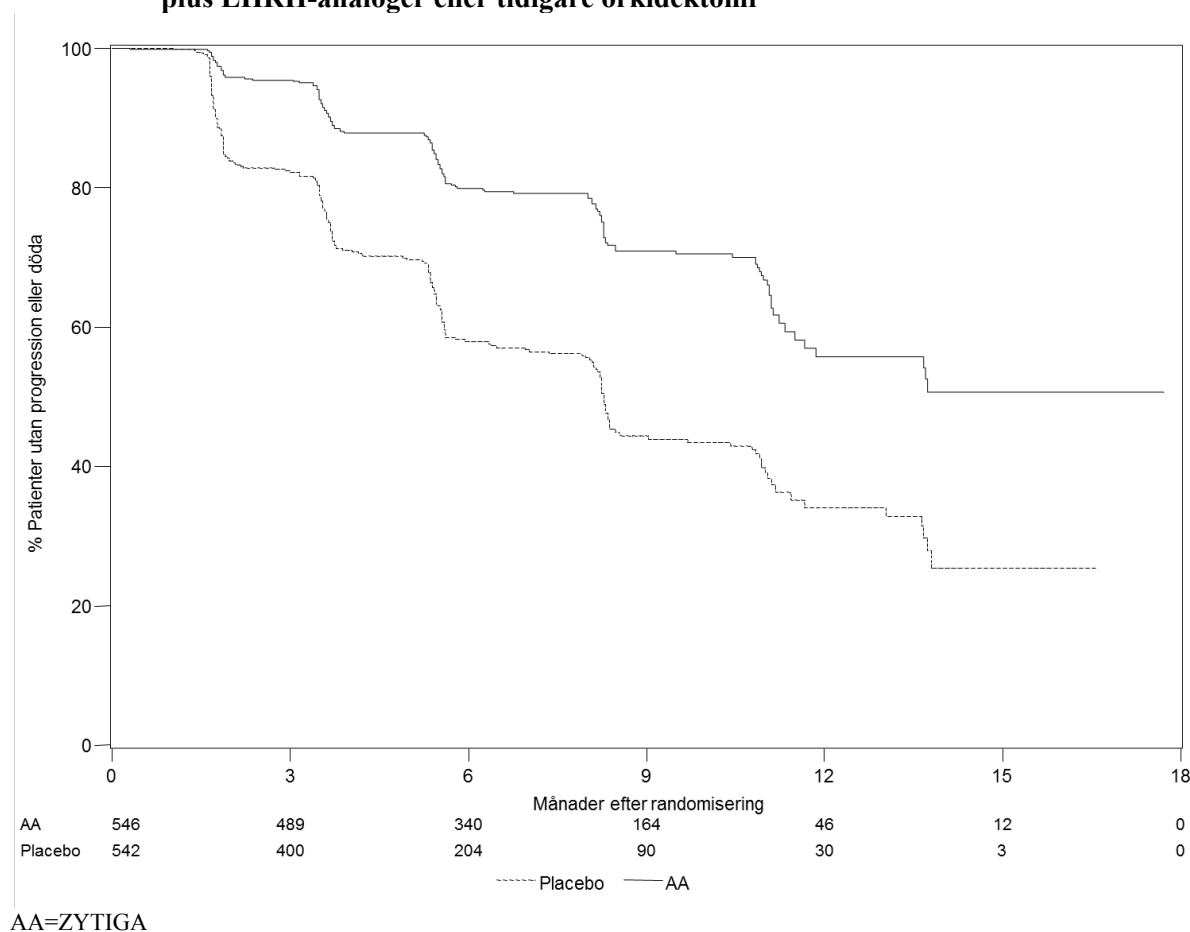
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)		
Progression eller död	150 (28 %)	251 (46 %)
Median rPFS i månader (95 % konfidensintervall)	Inte uppnådd (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
<i>p</i> -värde*		< 0,0001
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)		0,425 (0,347; 0,522)

NE= kan ej bedömas

* *p*-värde erhöles från ett log-rank test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget

** Riskkvot < 1 är till fördel för ZYTIGA

Figur 3: Kaplan Meier kurvor med progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi



Patientdata fortsatte emellertid att samlas in fram till tidpunkten för den andra interimsanalysen av total överlevnad (Overall Survival, OS). Prövarens radiografiska bedömning av rPFS som utfördes som en uppföljande känslighetsanalys presenteras i tabell 5 och figur 4.

Sexhundra-sju (607) patienter hade radiografisk progression eller avled: 271 (50 %) i abirateronacetatgruppen och 336 (62 %) i placebogruppen. Behandling med abirateronacetat minskade risken för radiografisk progression eller död med 47 % jämfört med placebo (riskkvot = 0,530, 95 % CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medianen för rPFS var 16,5 månader i abirateronacetatgruppen och 8,3 månader i placebogruppen.

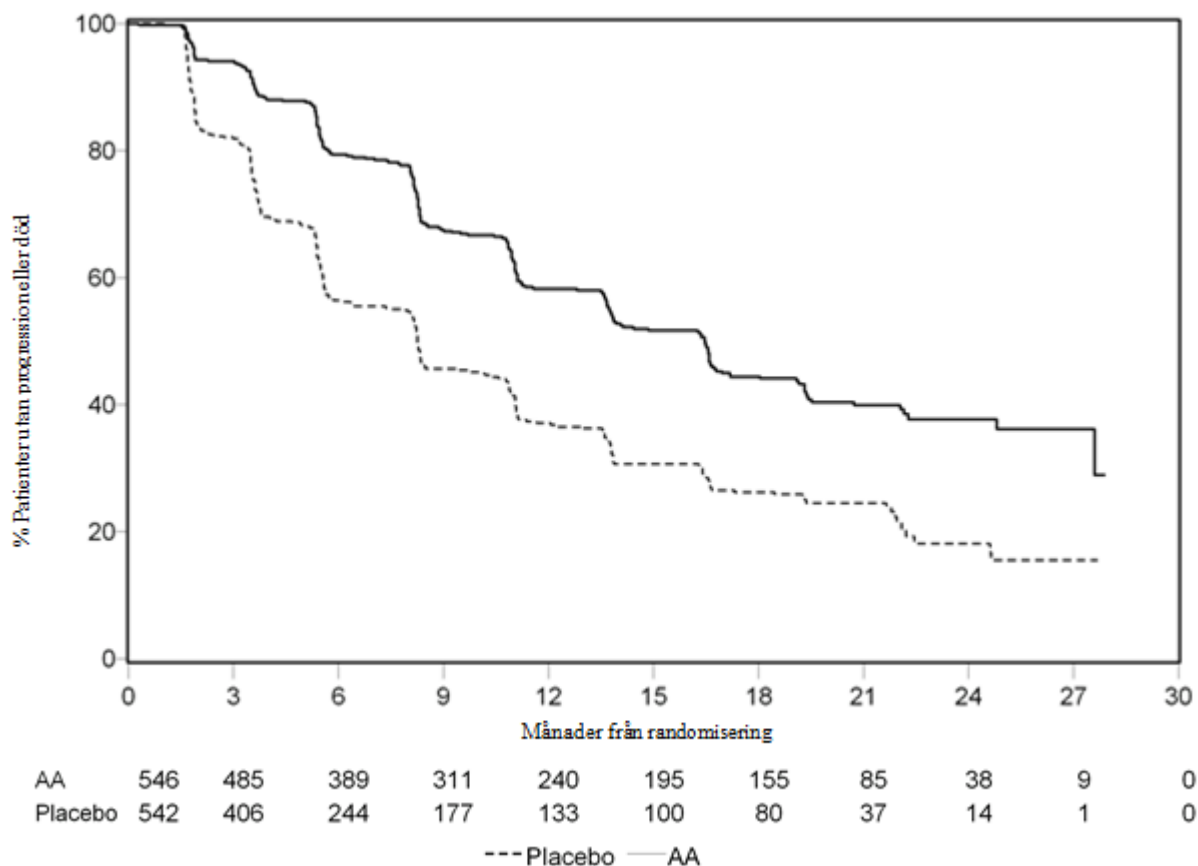
Tabell 5: Studie 302: Radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade antingen med ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi (vid en andra interimsanalys av total överlevnad enligt prövarens bedömning)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Radiografisk progressionsfri överlevnad (rPFS)		
Progression eller död	271 (50 %)	336 (62 %)
Median rPFS i månader	16,5	8,3
(95 % konfidensintervall)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p -värde*	$< 0,0001$	
Riskkvot**	0,530	
(95 % konfidensintervall)	(0,451; 0,623)	

* p -värde erhöles från ett log-rank test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget

** Riskkvot < 1 är till fördel för ZYTIGA

Figur 4: Kaplan Meier kurvor med radiografisk progressionsfri överlevnad hos patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi (vid en andra interimanalys av total överlevnad enligt provarens bedömning)



AA=ZYTIGA

En planerad interimanalys för OS utfördes efter att 333 dödsfall hade observerats. Med anledning av storleken på den observerade kliniska nyttan avblindades studien och patienter i placebogruppen erbjöds behandling med ZYTIGA. Total överlevnad var längre för ZYTIGA än placebo med en 25 %-ig reducering i risken att dö (riskkvot = 0,752, 95 % CI: [0,606; 0,934]), $p = 0,0097$, men data för OS var inte mogna och interimresultaten motsvarade inte den prespecificerade gränsen för statistisk signifikans (se tabell 6). Överlevnad fortsatte att följas efter denna interimanalys.

Den planerade slutliga analysen för OS utfördes efter att 741 dödsfall observerats (median uppföljningstid 49 månader). Sextiofem procent (354 av 546) av patienterna behandlade med ZYTIGA, jämfört med 71 % (387 av 542) av patienterna behandlade med placebo, hade avlidit. En statistiskt signifikant OS-fördel som talade för den ZYTIGA-behandlade gruppen påvisades med 19,4 % minskning av risken för dödsfall (riskkvot = 0,806; 95 % CI: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) och en förbättring av median OS på 4,4 månader (ZYTIGA 34,7 månader, placebo 30,3 månader) (se tabell 6 och figur 5). Den här förbättringen påvisades trots att 44 % av patienterna i placebogruppen fick ZYTIGA som efterföljande behandling.

Tabell 6: Studie 302: Total överlevnad av patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon samt LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Interim överlevnadsanalys		
Döda (%)	147 (27 %)	186 (34 %)

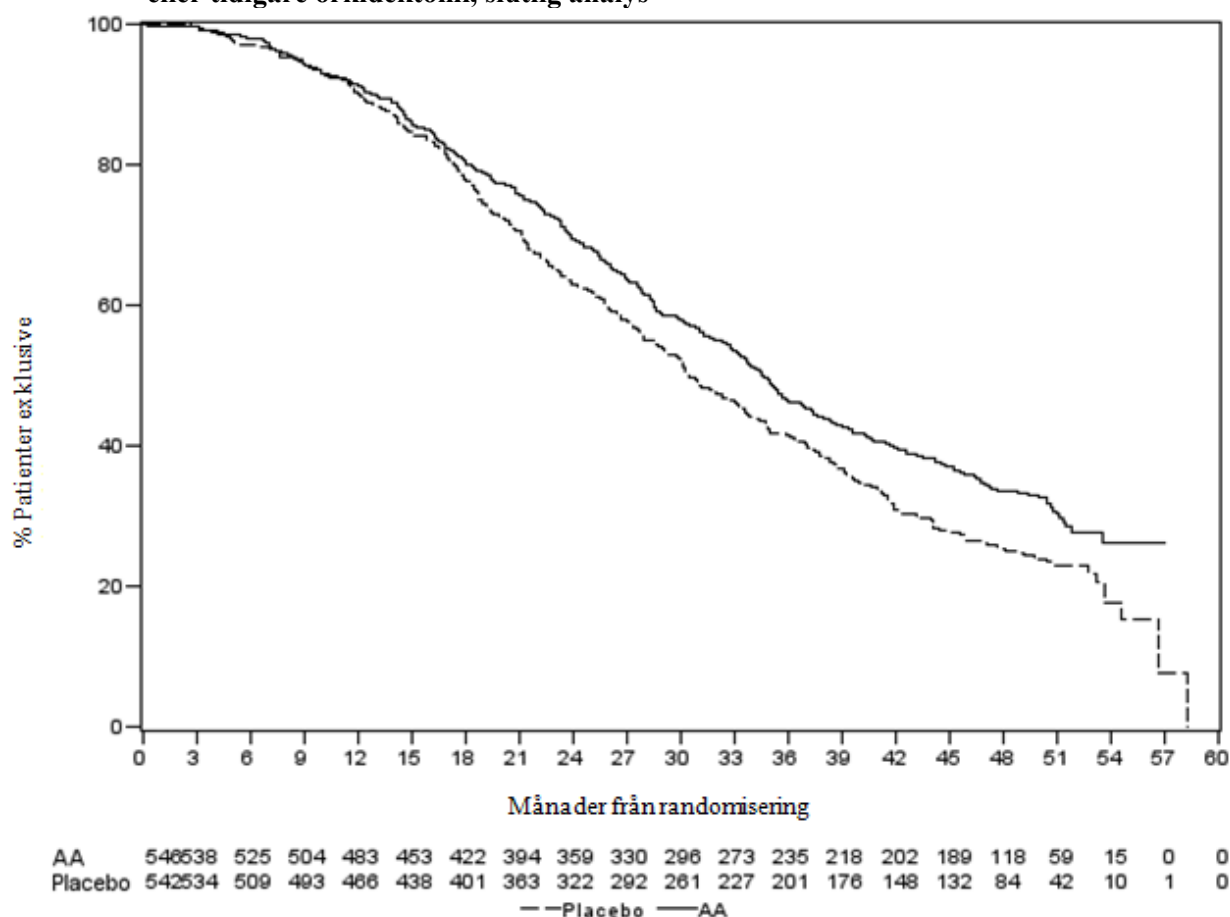
Median överlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	Inte uppnådd (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
<i>p</i> -värde*		0,0097
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)		0,752 (0,606; 0,934)
Slutlig överlevnadsanalys		
Döda	354 (65 %)	387 (71 %)
Median överlevnad (månader) (95 % konfidensintervall)	34.7 (32.7; 36.8)	30.3 (28.7; 33.3)
<i>p</i> -värde*		0,0033
Riskkvot** (95 % konfidensintervall)		0,806 (0,697; 0,931)

NE= kan ej bedömas

* *p*-värdet erhöles från ett log-rank test stratifierat för ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) vid utgångsläget.

** Riskkvot < 1 är till fördel för ZYTIGA

Figur 5: Kaplan Meier överlevnadskurvor för patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller tidigare orkidektomi, slutlig analys



AA=ZYTIGA

Förutom observerade förbättringar i total överlevnad och rPFS har nytta visats för ZYTIGA jämfört med placebo behandling i alla mått av sekundära endpoints enligt följande:

Tid till PSA-progression baserat på PCWG2-kriterier: Mediantiden till PSA progression var 11,1 månader för patienter som fick ZYTIGA och 5,6 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,488, 95 % CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Tiden till PSA-progression var ungefär fördubblad med ZYTIGA-behandling (Riskkvot = 0,488). Andelen patienter med ett bekräftat PSA-svar var större i ZYTIGA-gruppen än i placebogrupperna (62 % mot 24 %, $p < 0,0001$). Hos

patienter med mätbar mjukvävnadssjukdom sågs ett signifikant ökat antal fullständiga och partiella tumörsvar med ZYTIGA-behandling.

Tid till opiatanvändning vid cancersmärta: Mediantiden till opiatanvändning vid cancersmärta vid tiden för den slutliga analysen var 33,4 månader för patienter som fick ZYTIGA och var 23,4 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tid till initiering av cytotoxisk kemoterapi: Mediantiden till initiering av cytotoxisk kemoterapi var 25,2 månader för patienter som fick ZYTIGA och 16,8 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,580; 95 % CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tid till försämring i ECOG funktionsstatus med ≥ 1 poäng: Mediantiden till försämring i ECOG funktionsstatus med ≥ 1 poäng var 12,3 månader för patienter som fick ZYTIGA och 10,9 månader för patienter som fick placebo (Riskkvot = 0,821; 95 % CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Följande studieendpoints visade en statistisk signifikant fördel för ZYTIGA-behandling:

Objektiv respons: Objektiv respons definierades som andelen patienter med mätbar sjukdom som uppnådde total eller partiell respons enligt RECIST-kriterier (lymfkörtelstorlek vid utgångsläget var tvunget att vara ≥ 2 cm för att betraktas som utvärderbara). Andelen patienter med mätbar sjukdom vid utgångsläget som hade en objektiv respons var 36 % i ZYTIGA-gruppen och 16 % i placebogruppern ($p < 0,0001$).

Smärta: Behandling med ZYTIGA minskade signifikant risken för progression av genomsnittlig smärtintensitet med 18 % jämfört med placebo ($p = 0,0490$). Mediantiden till progression var 26,7 månader i ZYTIGA-gruppen och 18,4 månader i placebogruppern.

Tid till degradering av FACT-P (totalpoäng): Behandling med ZYTIGA minskade risken för degradering av FACT-P (totalpoäng) med 22 % jämfört med placebo ($p = 0,0028$). Mediantiden till degradering av FACT-P (totalpoäng) var 12,7 månader i ZYTIGA-gruppen och 8,3 månader i placebogruppern.

Studie 301 (patienter som tidigare behandlats med kemoterapi)

Studie 301 inkluderade patienter som tidigare behandlats med docetaxel. Patienterna behövde inte visa sjukdomsprogression med docetaxel eftersom toxicitet från denna kemoterapi kunde ha lett till utsättning. Patienterna fick fortsätta med studiebehandling tills PSA-progression (bekräftad 25 %-ig ökning över patientens utgångsläge/minimum) tillsammans med protokolldefinierad radiologisk progression och symtomatisk eller klinisk progression. Patienter som tidigare behandlats med ketokonazol för prostatacancer exkluderades från denna studie. Det primära effektmåttet var total överlevnad.

Medianåldern hos de inkluderade patienterna var 69 år (i intervallet 39-95). Antalet patienter behandlade med ZYTIGA per ursprungsgrupp var 737 vita (93,2 %), 28 svarta (3,5 %), 11 asiater (1,4 %) och 14 övriga (1,8%). Elva procent av de inkluderade patienterna hade en ECOG-funktionsstatus på 2, 70 % hade radiologiskt bevis på sjukdomsprogression med eller utan PSA-progression, 70 % hade erhållit en tidigare cytotoxisk kemoterapi och 30 % hade erhållit två. Levermetastaser förekom hos 11 % av patienterna som behandlades med ZYTIGA.

I en planerad analys som genomfördes efter att 552 dödsfall iakttagits hade 42 % (333 av 797) av patienterna som behandlades med ZYTIGA avlidit, jämfört med 55 % (219 av 398) av patienterna som behandlades med placebo. En statistiskt signifikant förbättring av medianen av total överlevnaden sågs hos patienterna som behandlades med ZYTIGA (se tabell 7).

Tabell 7: Total överlevnad av patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller föregående orkidektomi

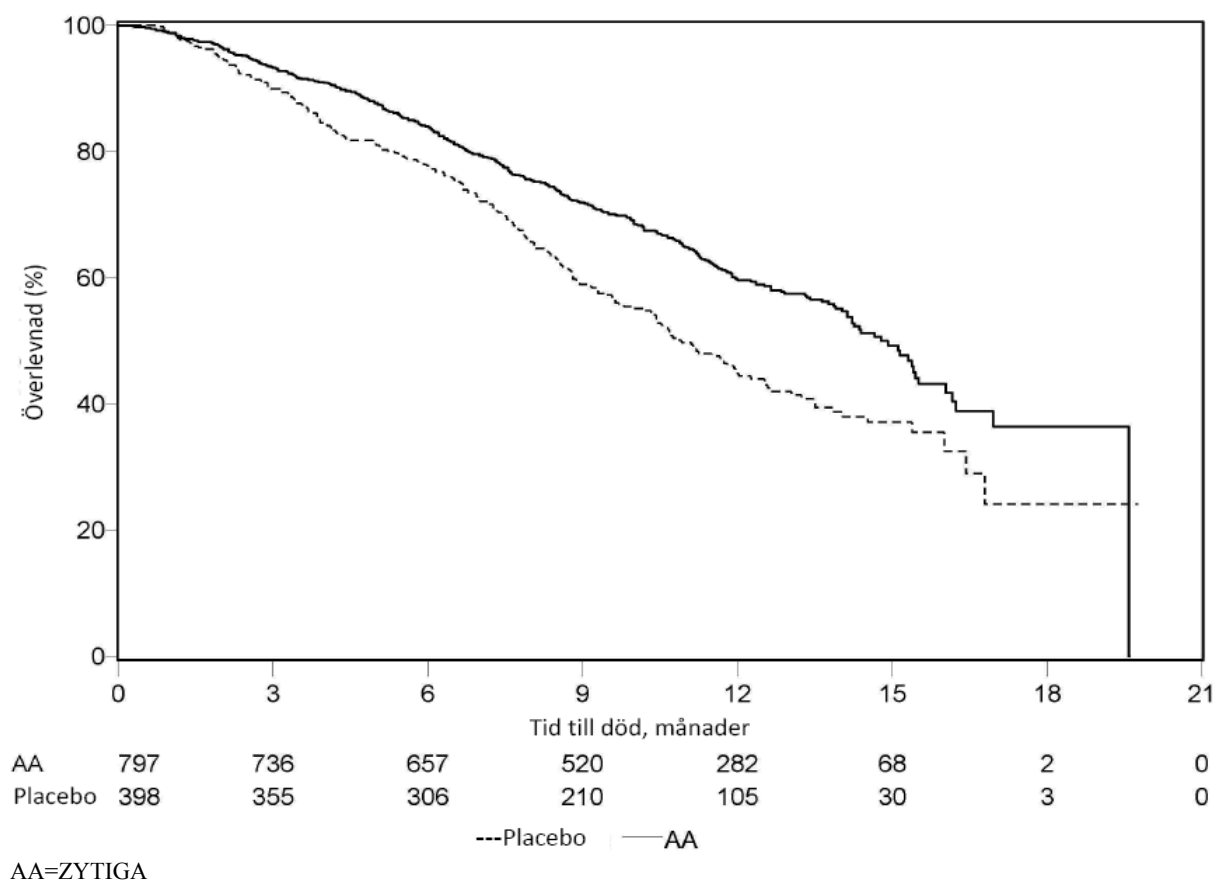
	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primär överlevnadsanalys		
Dödsfall (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medianöverlevnad (månader)	14,8	10,9
(95 % konfidensintervall)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)
<i>p</i> -värde ^a	< 0,0001	
Riskkvot	0,646	
(95 % konfidensintervall) ^b	(0,543; 0,768)	
Uppdaterad överlevnadsanalys		
Dödsfall (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medianöverlevnad (månader)	15,8	11,2
(95 % konfidensintervall)	(14,8; 17,0)	(10,4; 13,1)
Riskkvot	0,740	
(95 % konfidensintervall) ^b	(0,638; 0,859)	

^a *p*-värde erhöles från ett log-rank test stratifierat för ECOG funktionsstatus (0-1 jämfört med 2), smärtnivån (frånvarande jämfört med närvarande), antalet tidigare kemoterapiregimer (1 jämfört med 2), och typ av sjukdomsprogression (PSA endast jämfört med radiologisk).

^b Riskkvot erhöles från en stratifierad proportionell riskmodell. Riskkvot <1 är till fördel för ZYTIGA

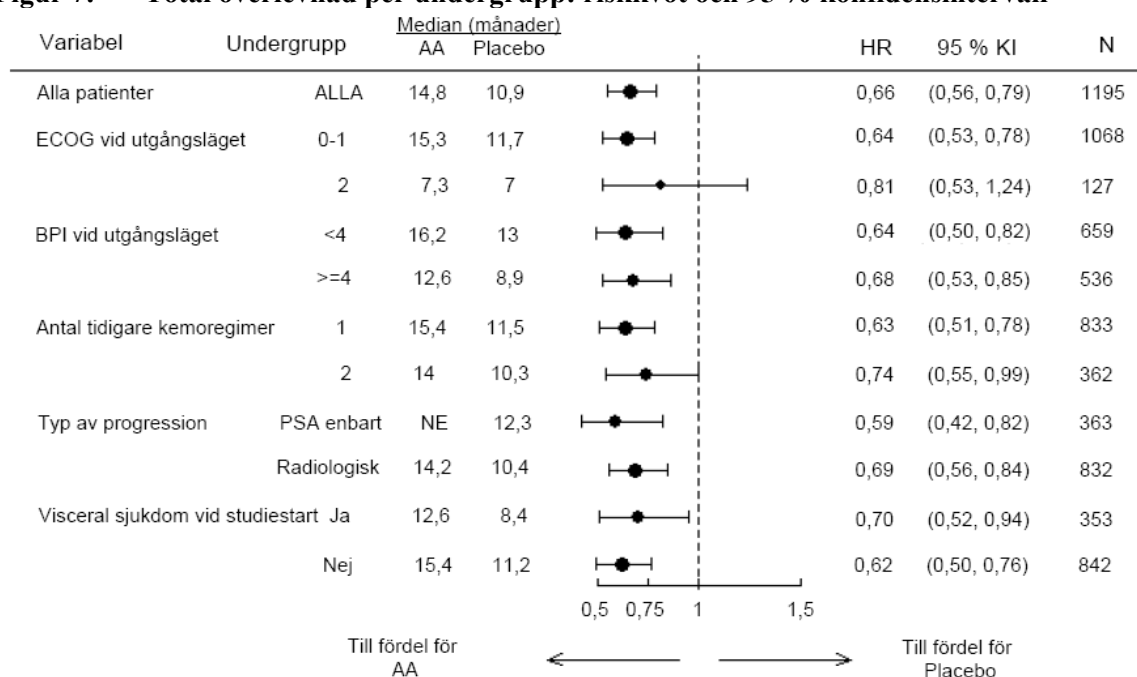
Vid alla utvärderingstidpunkter efter de inledande behandlingsmånaderna levde en högre andel av patienterna som behandlades med ZYTIGA jämfört med andelen patienter som behandlades med placebo (se figur 6).

Figur 6: Kaplan-Meier-överlevnadskurvor för patienter behandlade med antingen ZYTIGA eller placebo i kombination med prednison eller prednisolon plus LHRH-analoger eller föregående orkidektomi



Subgruppsanalyser visade en konsekvent överlevnadsfördel för behandling med ZYTIGA (se figur 7).

Figur 7: Total överlevnad per undergrupp: riskkvot och 95 % konfidensintervall



AA=ZYTIGA, BPI=Brief Pain Inventory, C.I.=konfidensintervall, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, HR=riskkvot, NE=kan ej bedömas

Förutom den iakttaga förbättringen av total överlevnad var alla sekundära studieeffektått till fördel för ZYTIGA och statistiskt signifikanta efter justering för multipla analyser enligt nedan:

Patienter som erhöU ZYTIGA visade en signifikant högre svarskvot för totalt PSA (definierad som en $\geq 50\%$ minskning från utgångsläget), jämfört med patienter som erhöU placebo, 38% jämfört med 10% , $p < 0,0001$.

Mediantiden till PSA-progression var $10,2$ månader för patienter som behandlades med ZYTIGA och $6,6$ månader för patienter som behandlades med placebo (HR=0,580; 95 % CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediantiden till radiologisk progressionsfri överlevnad var $5,6$ månader för patienter som behandlades med ZYTIGA och $3,6$ månader för patienter som erhöU placebo (HR=0,673; 95 % CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Smärta

Andelen patienter med smärtlindring var statistiskt signifikant högre i ZYTIGA-gruppen än i placebogruppen (44% jämfört med 27% , $p=0,0002$). En responder för smärtlindring definierades som en patient som upplevt minst en 30-procentig minskning från utgångsläget av BPI-SF-poängen för värsta smärtintensitet under de senaste 24 timmarna utan någon ökning av poängen för användning av smärtstillande medel, vilket noterats vid två på varandra följande utvärderingar med fyra veckors mellanrum. Endast patienter med en smärtpoäng på ≥ 4 vid utgångsläget och minst en mätning av smärtpoäng efter utgångsläget analyserades (N=512) för smärtlindring.

En lägre andel av patienterna som behandlades med ZYTIGA hade tilltagande smärta jämfört med patienter som tog placebo vid 6 månader (22% jämfört med 28%), 12 månader (30% jämfört med 38%) och 18 månader (35% jämfört med 46%). Tilltagande smärta definierades som en ökning från utgångsläget med $\geq 30\%$ av BPI-SF-poängen för värsta smärtintensitet under de föregående 24 timmarna utan någon minskning av poängen för användning av smärtstillande medel, vilket noterats vid två på varandra följande besök, eller en ökning med $\geq 30\%$ av poängen för användning av

smärtstillande medel som noterats vid två på varandra följande besök. Tiden till tilltagande smärta i den 25:e percentilen var 7,4 månader i ZYTIGA-gruppen, jämfört med 4,7 månader i placebogruppen.

Skelettrelaterade händelser

En lägre andel av patienterna i ZYTIGA-gruppen upplevde skelettrelaterade händelser jämfört med placebogruppen vid 6 månader (18 % jämfört med 28 %), 12 månader (30 % jämfört med 40 %) och 18 månader (35 % jämfört med 40 %). Tiden till den första skelettrelaterade händelsen i den 25:e percentilen i ZYTIGA-gruppen var dubbelt så lång som för kontrollgruppen med 9,9 månader jämfört med 4,9 månader. En skelettrelaterad händelse definierades som en patologisk fraktur, ryggmärgskompression, palliativ skelettstrålning eller skelettkirurgi.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ZYTIGA för alla grupper av den pediatrika populationen inom avancerad prostatacancer. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter administrering av abirateronacetat har farmakokinetiken för abirateron och abirateronacetat studerats hos friska försökspersoner, patienter med metastaserad avancerad prostatacancer och försökspersoner utan cancer med nedsatt lever- eller njurfunktion. Abirateronacetat omvandlas snabbt *in vivo* till abirateron, en hämmare av androgen biosyntes (se avsnitt 5.1).

Absorption

Efter peroral administrering av abirateronacetat på fastande mage är tiden till maximal abirateronkoncentration i plasma cirka 2 timmar.

Administrering av abirateronacetat tillsammans med mat, jämfört med administrering på fastande mage, resulterar i upp till en 10-faldig (AUC) och upp till 17-faldig (C_{max}) ökning av den genomsnittliga systemiska exponeringen för abirateron, beroende på fettinnehållet i måltiden. Mot bakgrund av den vanliga variationen beträffande måltiders innehåll och sammansättning har intag av ZYTIGA tillsammans med måltider en potential att leda till kraftigt varierad exponering. Därför får ZYTIGA inte tas tillsammans med mat. Det ska tas minst två timmar efter måltid och ingen mat får intas på minst en timme efter att ZYTIGA tagits. Tablettorna ska sväljas hela med vatten (se avsnitt 4.2).

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ^{14}C -abirateron i human plasma är 99,8%. Den synbara distributionsvolymen är cirka 5 630 l, vilket tyder på att abirateron i stor utsträckning distribueras till perifera vävnader.

Metabolism

Efter peroral administrering av ^{14}C -abirateronacetat som kapslar hydrolyseras abirateronacetat till abirateron, vilket sedan genomgår metabolism inklusive sulfatering, hydroxylering och oxidering, främst i levern. Huvuddelen av cirkulerande radioaktivitet (cirka 92 %) påträffas i form av metaboliter av abirateron. Av 15 detekterbara metaboliter representerar 2 huvudsakliga metaboliter, abirateronsulfat och N-oxidabirateronsulfat, var och en cirka 43 % av den totala radioaktiviteten.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för abirateron i plasma är cirka 15 timmar baserat på data från friska försökspersoner. Efter peroral administrering av ^{14}C -abirateronacetat 1000 mg återfinns cirka 88 % av den radioaktiva dosen i feces och cirka 5 % i urinen. De huvudsakliga komponenterna som finns i feces är oförändrat abirateronacetat och abirateron (cirka 55 % respektive 22 % av den administrerade dosen).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för abirateronacetat undersöktes hos försökspersoner som redan hade lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A respektive B) och hos friska kontrollförsökspersoner. Systemisk exponering för abirateron efter en peroral singeldos på 1000 mg ökade med cirka 11 % och 260 % hos försökspersoner som redan hade lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion. Den genomsnittliga halveringstiden för abirateron förlängs till cirka 18 timmar hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion och till cirka 19 timmar hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion.

I en annan studie undersöktes farmakokinetiken för abirateron hos försökspersoner med samtidigt existerande gravt (n=8) nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och hos 8 friska kontrollförsökspersoner med normal leverfunktion. AUC för abirateron ökade med cirka 600 % och andelen fritt läkemedel med 80 % hos försökspersoner med gravt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion.

Ingen dosjustering behövs hos patienter som redan har lätt nedsatt leverfunktion. Användning av abirateronacetat hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör noggrant utvärderas, för vilka nyttan klart bör överväga den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 4.4). Abirateronacetat bör inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

För patienter som utvecklar levertoxicitet under behandling kan uppehåll behöva göras i behandlingen och dosjustering kan krävas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för abirateronacetat jämfördes hos patienter med njursjukdom i slutstadiet som behandlades enligt ett regelbundet hemodialysschema med matchade kontrollförsökspersoner med normal njurfunktion. Systemisk exponering för abirateron efter en peroral singeldos på 1000 mg ökade inte hos försökspersoner med njursjukdom i slutstadiet som genomgick dialys. Administrering till patienter med nedsatt njurfunktion, även kraftigt nedsatt njurfunktion, kräver ingen dosminskning (se avsnitt 4.2). Det finns dock ingen tidigare erfarenhet från patienter med prostatacancer och samtidigt gravt nedsatt njurfunktion. Försiktighet skall iaktas vid behandling av dessa patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I alla djurtoxicitetsstudier var cirkulerande testosteronnivåer signifikant reducerade. Som ett resultat iaktogs minskade organvikter och morfologiska och/eller histopatologiska förändringar av reproduktionsorganen samt binjure-, hypofys- och bröstkörtlarna. Alla förändringar visade fullständig eller partiell reversibilitet. Förändringarna i reproduktionsorganen och de androgenkänsliga organen följer farmakologin för abirateron. Alla behandlingsrelaterade hormonella förändringar återgick eller visade sig vara på tillbakagång efter en 4-veckors återhämningsperiod.

I fertilitetsstudier med både han- och honråttor minskade abirateronacetat fertiliteten vilket var totalt reversibelt efter 4 till 16 veckor efter avbrytande av abirateronacetat.

I en utvecklingstoxicitetsstudie på råttor påverkade abirateronacetat graviditet inklusive minskad fostervikt och överlevnad. Effekter på yttre könsorgan observerades men abirateronacetat var inte teratogent.

I dessa fertilitet- och utvecklingstoxicitetsstudier på råttor var alla effekterna relaterade till den farmakologiska effekten av abirateron.

Bortsett från förändringar av reproduktionsorganen som sågs i alla djurtoxikologiska studier, visar icke-kliniska data inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogen potential. Abirateronacetat var inte karcinogent i en 6-månaders studie på transgena (Tg.rasH2) möss. I en 24-månaders karcinogenicitetsstudie på råttor ökade abirateronacetat antalet interstitiella cellneoplasmer i testiklarna.

Detta fynd anses vara relaterat till den farmakologiska effekten av abirateron och råttspecifikt. Abirateronacetat var inte karcinogent i honråttor.

Den aktiva substansen, abirateron, utgör en miljörisk för vattenmiljön, i synnerhet för fisk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (med kiseldioxid)
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos 2910 (15 mPa.S)
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurylsulfat

Filmdragering

Järnoxid svart (E172)
Järnoxid röd (E172)
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVdC/PE/PVC/aluminium med 14 filmdragerade tabletter i en vikförpackning. Varje kartong innehåller (56 filmdragerade tabletter) 4 vikförpackningar.

Blister av PVdC/PE/PVC/aluminium med 12 filmdragerade tabletter i en vikförpackning. Varje kartong innehåller (60 filmdragerade tabletter) 5 vikförpackningar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Detta läkemedel kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/714/002 – 56 filmdragerade tabletter (4 vikförpackningar med 14 vardera)

EU/1/11/714/003 – 60 filmdragerade tabletter (5 vikförpackningar med 12 vardera)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 september 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 26 maj 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG 250 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ZYTIGA 250 mg tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

120 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta ZYTIGA minst två timmar efter intag av mat och ät ingenting under minst en timme efter att ZYTIGA har tagits.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kvinnor som är eller som kan vara gravida ska inte hantera ZYTIGA utan handskar.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera överblivet läkemedel i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/714/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ZYTIGA 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT 250 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ZYTIGA 250 mg tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

120 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta ZYTIGA minst två timmar efter intag av mat och ät ingenting under minst en timme efter att ZYTIGA har tagits.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kvinnor som är eller som kan vara gravida ska inte hantera ZYTIGA utan handskar.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera överblivet läkemedel i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/714/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG 500 mg****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg abirateronacetat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ta ZYTIGA minst två timmar efter intag av mat och ät ingenting under minst en timme efter att ZYTIGA har tagits.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera överblivet läkemedel i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ZYTIGA 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

VIKFÖRPACKNING 500 mg (30 dagar)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg abirateronacetat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

12 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Fyll i dina veckodagar

Startdatum:

Dag

Läs bipacksedeln före användning.

Ta ZYTIGA minst två timmar efter intag av mat och ät ingenting under minst en timme efter att ZYTIGA har tagits.

Svälj tabletterna hela med vatten.

Dela inte tabletterna.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera överblivet läkemedel i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/714/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ZYTIGA 500 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

VIKFÖRPACKNING 500 mg (28 dagar)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter
abirateronacetat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg abirateronacetat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ta ZYTIGA minst två timmar efter intag av mat och ät ingenting under minst en timme efter att ZYTIGA har tagits.

Svälj tabletterna hela med vatten.

Dela inte tabletterna.

Måndag

Tisdag

Onsdag

Torsdag

Fredag

Lördag

Söndag

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Kassera överblivet läkemedel i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/714/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZYTIGA 500 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 500 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter
abirateronacetat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ZYTIGA 250 mg tabletter abirateronacetat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ZYTIGA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar ZYTIGA
3. Hur du tar ZYTIGA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZYTIGA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ZYTIGA är och vad det används för

ZYTIGA innehåller ett läkemedel som kallas för abirateronacetat. Det används för att behandla vuxna män för prostatacancer som har spridits till andra delar av kroppen. ZYTIGA gör att din kropp slutar producera testosteron. Det kan göra att tillväxten av prostatacancer sker långsammare.

När ZYTIGA ordinerar för det tidiga sjukdomsskedet där sjukdomen fortfarande svarar på hormonbehandling används det tillsammans med en behandling som sänker testosteronnivåerna (androgen deprivationsterapi).

När du tar detta läkemedel ordinerar läkaren också ett annat läkemedel som kallas för prednison eller prednisolon. Detta görs för att minska risken för att få högt blodtryck, för mycket vatten i kroppen (vätskeretention) eller minskade nivåer av ämnet kalium i blodet.

2. Vad du behöver veta innan du tar ZYTIGA

Ta inte ZYTIGA

- om du är allergisk mot abirateronacetat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är kvinna, speciellt inte om du är gravid. ZYTIGA ska endast användas av manliga patienter.
- om du har svår leverskada.
- i kombination med Ra-223 (som används för att behandla prostatacancer).

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighetsmått

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel:

- om du har leverproblem
- om du har fått veta att du har högt blodtryck eller hjärtsvikt eller lågt kaliumvärde i blodet (lågt kaliumvärde kan öka risken för problem med hjärtrytmen)

- om du har haft andra hjärt- eller blodkärlsproblem
- om du har oregelbunden eller snabb puls
- om du har andnöd
- om du snabbt har gått upp i vikt
- om du har svullna fötter, anklar eller ben
- om du tidigare tagit ett läkemedel som heter ketokonazol mot prostatacancer
- om behovet av att ta detta läkemedel tillsammans med prednison eller prednisolon
- om hur läkemedlet kan påverka skelettet
- om du har högt blodsocker.

Tala om för läkare om du har fått veta att du har hjärt- eller kärlsjukdomar, inklusive problem med hjärtrytmen (arytmi), eller om du får behandling med läkemedel för dessa tillstånd.

Tala om för läkare om du har gulfärgning av huden eller ögonen, mörkfärgning av urinen eller kraftigt illamående eller kräkningar, eftersom detta kan vara tecken eller symtom på leverproblem. I sällsynta fall kan levern sluta att fungera (kallas akut leversvikt) vilket kan leda till döden.

Minskat antal röda blodkroppar, minskad sexlust (libido), muskelsvaghet och/eller muskelsmärta kan förekomma.

ZYTIGA får inte ges i kombination med Ra-223 på grund av en eventuellt förhöjd risk för skelettfRACTUR eller dödsfall.

Om du planerar att ta Ra-223 efter behandling med ZYTIGA och prednison/prednisolon måste du vänta 5 dagar innan behandlingen med Ra-223 påbörjas.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Blodprovskontroll

ZYTIGA kan påverka din lever utan att du får några symtom. När du tar detta läkemedel kontrollerar läkaren ditt blod med jämna mellanrum för att se om det finns några effekter på din lever.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett att användas av barn och ungdomar. Uppsök omedelbart sjukhus om ett barn eller en ungdom intagit ZYTIGA av misstag. Ta med bipacksedeln för att visa läkaren.

Andra läkemedel och ZYTIGA

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är viktigt eftersom ZYTIGA kan öka effekten av ett antal läkemedel såsom hjärtmediciner, lugnande medel, (traditionella) växtbaserade läkemedel (t.ex. johannesört) och andra läkemedel. Din läkare vill kanske ändra dosen av dessa läkemedel. Dessutom kan vissa läkemedel öka eller minska effekten av ZYTIGA. Detta kan leda till biverkningar eller till att ZYTIGA inte fungerar så bra som det borde.

Androgen deprivationsterapi (hormonbehandling) ökar risken för problem med hjärtrytmen. Tala om för läkare om du tar läkemedel som:

- används för behandling av problem med hjärtrytmen (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron och sotalol)
- är kända att öka risken för problem med hjärtrytmen [t.ex. metadon (används för smärtlindring och för avgiftning vid drogmissbruk), moxifloxacin (ett antibiotikum), antipsykotika (används för att behandla allvarlig psykisk sjukdom)].

Tala om för din läkare om du tar några av de läkemedel som listas ovan.

ZYTIGA med mat

- Detta läkemedel får inte tas tillsammans med mat (se avsnitt 3, ”Intag av läkemedlet”).
- Intag av ZYTIGA tillsammans med mat kan ge biverkningar.

Graviditet och amning

ZYTIGA är inte avsett att användas av kvinnor.

- **Detta läkemedel kan skada fostret om det tas av kvinnor som är gravida.**
- **Kvinnor som är gravida eller som kan vara gravida ska använda handskar om de behöver röra vid eller hantera ZYTIGA.**
- **Om du har sex med en kvinna som kan bli gravid, använd kondom och ett annat effektivt preventivmedel.**
- **Om du har sex med en gravid kvinna, använd kondom för att skydda fostret.**

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att detta läkemedel påverkar din förmåga att köra bil och använda verktyg eller maskiner.

ZYTIGA innehåller laktos och natrium

- ZYTIGA innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.
- Detta läkemedel innehåller också cirka 27 mg natrium per daglig dos bestående av fyra tabletter. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du tar ZYTIGA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är 1000 mg (fyra tabletter) en gång om dagen.

Intag av läkemedlet

- Ta detta läkemedel genom munnen.
- **Ta inte ZYTIGA tillsammans med mat.**
- **Ta ZYTIGA minst två timmar efter intag av mat och ät ingenting under minst en timme efter att ZYTIGA har tagits (se avsnitt 2, ”ZYTIGA med mat”).**
- Svälj tabletterna hela med vatten.
- Dela inte tabletterna.
- ZYTIGA tas tillsammans med ett läkemedel som kallas för prednison eller prednisolon. Ta alltid prednison eller prednisolon enligt läkarens anvisningar.
- Du behöver ta prednison eller prednisolon varje dag under tiden du tar ZYTIGA.
- Den mängd prednison eller prednisolon du tar kan behöva ändras om du råkar ut för en medicinsk akutsituation. Läkaren talar om för dig om du behöver ändra den mängd prednison eller prednisolon som du tar. Sluta inte ta prednison eller prednisolon utan att din läkare sagt till dig att du ska göra det.

Läkaren kan även ordinera andra läkemedel samtidigt som du tar ZYTIGA och prednison eller prednisolon.

Om du har tagit för stor mängd av ZYTIGA

Om du tar mer än du borde, tala med läkare eller åk omedelbart till sjukhus.

Om du har glömt att ta ZYTIGA

- Om du glömmet att ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon, ta din vanliga dos nästa dag.
- Om du glömmet att ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon i mer än en dag, tala med läkare utan dröjsmål.

Om du slutar att ta ZYTIGA

Sluta inte ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon utan att läkare sagt till dig att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta ZYTIGA och uppsök läkarvård omedelbart om du märker något av följande:

- Muskelsvaghet, muskelryckningar eller bultande hjärtslag (hjärtklappning). Det kan vara tecken på att kaliumnivån i ditt blod är låg.

Övriga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

Vätska i ben eller fötter, lågt kaliumvärde i blodet, förhöjda levervärden, högt blodtryck, urinvägsinfektion, diarré.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare)

Höga nivåer av blodfetter, bröstsmärta, oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer), hjärtsvikt, snabb puls, allvarlig infektion så kallad blodförgiftning, benfrakturer, matsmältningsbesvär, blod i urinen, hudutslag.

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare):

Problem med binjurarna (relaterat till problem med salt och vatten), onormal hjärtrytm (arytmi), muskelsvaghet och/eller muskelsmärta.

Sällsynta (kan förekomma hos färre än 1 av 1000 användare):

Irritation i lungorna (också kallad allergisk alveolit)

Akut leversvikt

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Hjärtinfarkt, förändringar i EKG (QT-förlängning)

Benförlust kan förekomma hos män som behandlas för prostatacancer. ZYTIGA i kombination med prednison eller prednisolon kan öka benförlusten.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ZYTIGA ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burketiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är abirateronacetat. Varje tablett innehåller 250 mg abirateronacetat.

- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, povidon (K29/K32), kolloidal vattenfri kiseldioxid och natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2, ”ZYTIGA innehåller laktos och natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- ZYTIGA-tabletterna är vita till benvita, ovala till formen, (15,9 mm långa x 9,5 mm breda) med texten ”AA250” på en sida.
- Tabletterna tillhandahålls i en plastburk med barnskyddande förslutning. En burk innehåller 120 tabletter. Varje kartong innehåller en burk.

Innehavare av godkännande för försäljning

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

Tillverkare

Janssen-Cilag SpA.

Via C. Janssen

Borgo San Michele

I-04100 Latina, Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Konstitucijos pr. 21C

LT-08130 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД

ж.к. Младост 4

Бизнес Парк София, сграда 4

София 1766

Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1

CZ158 00 Praha 5 – Jinonice

Tel. +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Nagyenyed u. 8-14

H-Budapest, 1123

Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Bregnerødvej 133

DK-3460 Birkerød

Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.

Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta

MT-Ħal-Luqa LQA 6000

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Johnson & Johnson Platz 1

D-41470 Neuss

Tel: +49 2137 955 955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Graaf Engelbertlaan 75

NL-4837 DS Breda

Tel: +31 76 711 1111

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

ZYTIGA 500 mg filmdragerade tabletter abirateronacetat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ZYTIGA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar ZYTIGA
3. Hur du tar ZYTIGA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZYTIGA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ZYTIGA är och vad det används för

ZYTIGA innehåller ett läkemedel som kallas för abirateronacetat. Det används för att behandla vuxna män för prostatacancer som har spridits till andra delar av kroppen. ZYTIGA gör att din kropp slutar producera testosteron. Det kan göra att tillväxten av prostatacancer sker långsammare.

När ZYTIGA ordinerar för det tidiga sjukdomsskedet där sjukdomen fortfarande svarar på hormonbehandling används det tillsammans med en behandling som sänker testosteronnivåerna (androgen deprivationsterapi).

När du tar detta läkemedel ordinerar läkaren också ett annat läkemedel som kallas för prednison eller prednisolon. Detta görs för att minska risken för att få högt blodtryck, för mycket vatten i kroppen (vätskeretention) eller minskade nivåer av ämnet kalium i blodet.

2. Vad du behöver veta innan du tar ZYTIGA

Ta inte ZYTIGA

- om du är allergisk mot abirateronacetat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är kvinna, speciellt inte om du är gravid. ZYTIGA ska endast användas av manliga patienter.
- om du har svår leverskada.
- i kombination med Ra-223 (som används för att behandla prostatacancer).

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighetsmått

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel:

- om du har leverproblem
- om du har fått veta att du har högt blodtryck eller hjärtsvikt eller lågt kaliumvärde i blodet (lågt kaliumvärde kan öka risken för problem med hjärtrytmen)

- om du har haft andra hjärt- eller blodkärlsproblem
- om du har oregelbunden eller snabb puls
- om du har andnöd
- om du snabbt har gått upp i vikt
- om du har svullna fötter, anklar eller ben
- om du tidigare tagit ett läkemedel som heter ketokonazol mot prostatacancer
- om behovet av att ta detta läkemedel tillsammans med prednison eller prednisolon
- om hur läkemedlet kan påverka skelettet
- om du har högt blodsocker.

Tala om för läkare om du har fått veta att du har hjärt- eller kärlsjukdomar, inklusive problem med hjärtrytmen (arytmi), eller om du får behandling med läkemedel för dessa tillstånd.

Tala om för läkare om du har gulfärgning av huden eller ögonen, mörkfärgning av urinen eller kraftigt illamående eller kräkningar, eftersom detta kan vara tecken eller symtom på leverproblem. I sällsynta fall kan levern sluta att fungera (kallas akut leversvikt) vilket kan leda till döden.

Minskat antal röda blodkroppar, minskad sexlust (libido), muskelsvaghet och/eller muskelsmärta kan förekomma.

ZYTIGA får inte ges i kombination med Ra-223 på grund av en eventuellt förhöjd risk för skelettfRACTUR eller dödsfall.

Om du planerar att ta Ra-223 efter behandling med ZYTIGA och prednison/prednisolon måste du vänta 5 dagar innan behandlingen med Ra-223 påbörjas.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Blodprovskontroll

ZYTIGA kan påverka din lever utan att du får några symtom. När du tar detta läkemedel kontrollerar läkaren ditt blod med jämna mellanrum för att se om det finns några effekter på din lever.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett att användas av barn och ungdomar. Uppsök omedelbart sjukhus om ett barn eller en ungdom intagit ZYTIGA av misstag. Ta med bipacksedeln för att visa läkaren.

Andra läkemedel och ZYTIGA

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är viktigt eftersom ZYTIGA kan öka effekten av ett antal läkemedel såsom hjärtmediciner, lugnande medel, (traditionella) växtbaserade läkemedel (t.ex. johannesört) och andra läkemedel. Din läkare vill kanske ändra dosen av dessa läkemedel. Dessutom kan vissa läkemedel öka eller minska effekten av ZYTIGA. Detta kan leda till biverkningar eller till att ZYTIGA inte fungerar så bra som det borde.

Androgen deprivationsterapi (hormonbehandling) ökar risken för problem med hjärtrytmen. Tala om för läkare om du tar läkemedel som:

- används för behandling av problem med hjärtrytmen (t.ex. kinidin, prokainamid, amiodaron och sotalol)
- är kända att öka risken för problem med hjärtrytmen [t.ex. metadon (används för smärtlindring och för avgiftning vid drogmissbruk), moxifloxacin (ett antibiotikum), antipsykotika (används för att behandla allvarlig psykisk sjukdom)].

Tala om för din läkare om du tar några av de läkemedel som listas ovan.

ZYTIGA med mat

- Detta läkemedel får inte tas tillsammans med mat (se avsnitt 3, ”Intag av läkemedlet”).
- Intag av ZYTIGA tillsammans med mat kan ge biverkningar.

Graviditet och amning

ZYTIGA är inte avsett att användas av kvinnor.

- **Detta läkemedel kan skada fostret om det tas av kvinnor som är gravida.**
- **Om du har sex med en kvinna som kan bli gravid, använd kondom och ett annat effektivt preventivmedel.**
- **Om du har sex med en gravid kvinna, använd kondom för att skydda fostret.**

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att detta läkemedel påverkar din förmåga att köra bil och använda verktyg eller maskiner.

ZYTIGA innehåller laktos och natrium

- ZYTIGA innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.
- Detta läkemedel innehåller också cirka 27 mg natrium per daglig dos bestående av två tabletter. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du tar ZYTIGA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är 1000 mg (två tabletter) en gång om dagen.

Intag av läkemedlet

- Ta detta läkemedel genom munnen.
- **Ta inte ZYTIGA tillsammans med mat.**
- **Ta ZYTIGA minst två timmar efter intag av mat och ät ingenting under minst en timme efter att ZYTIGA har tagits** (se avsnitt 2, ”ZYTIGA med mat”).
- Svälj tabletterna hela med vatten.
- Dela inte tabletterna.
- ZYTIGA tas tillsammans med ett läkemedel som kallas för prednison eller prednisolon. Ta alltid prednison eller prednisolon enligt läkarens anvisningar.
- Du behöver ta prednison eller prednisolon varje dag under tiden du tar ZYTIGA.
- Den mängd prednison eller prednisolon du tar kan behöva ändras om du råkar ut för en medicinsk akutsituation. Läkaren talar om för dig om du behöver ändra den mängd prednison eller prednisolon som du tar. Sluta inte ta prednison eller prednisolon utan att din läkare sagt till dig att du ska göra det.

Läkaren kan även ordinera andra läkemedel samtidigt som du tar ZYTIGA och prednison eller prednisolon.

Om du har tagit för stor mängd av ZYTIGA

Om du tar mer än du borde, tala med läkare eller åk omedelbart till sjukhus.

Om du har glömt att ta ZYTIGA

- Om du glömmer att ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon, ta din vanliga dos nästa dag.
- Om du glömmer att ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon i mer än en dag, tala med läkare utan dröjsmål.

Om du slutar att ta ZYTIGA

Sluta inte ta ZYTIGA eller prednison eller prednisolon utan att läkare sagt till dig att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta ZYTIGA och uppsök läkarvård omedelbart om du märker något av följande:

- Muskelsvaghet, muskelryckningar eller bultande hjärtslag (hjärtklappning). Det kan vara tecken på att kaliumnivån i ditt blod är låg.

Övriga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

Vätska i ben eller fötter, lågt kaliumvärde i blodet, förhöjda levervärden, högt blodtryck, urinvägsinfektion, diarré.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare)

Höga nivåer av blodfetter, bröstsmärta, oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer), hjärtsvikt, snabb puls, allvarlig infektion så kallad blodförgiftning, benfrakturer, matsmältningsbesvär, blod i urinen, hudutslag.

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare):

Problem med binjurarna (relaterat till problem med salt och vatten), onormal hjärtrytm (arytmi), muskelsvaghet och/eller muskelsmärta.

Sällsynta (kan förekomma hos färre än 1 av 1000 användare):

Irritation i lungorna (också kallad allergisk alveolit)

Akut leversvikt

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Hjärtinfarkt, förändringar i EKG (QT-förlängning)

Benförlust kan förekomma hos män som behandlas för prostatacancer. ZYTIGA i kombination med prednison eller prednisolon kan öka benförlusten.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ZYTIGA ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen, vikförpackningen och blistret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är abirateronacetat. Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg abirateronacetat.

- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa (med kiseldioxid), kroskarmellosnatrium, hypromellos 2910 (15 mPa.S), laktosmonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid och natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2, ”ZYTIGA innehåller laktos och natrium”). Filmdrageringen innehåller svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), makrogol 3350, polyvinylalkohol, talk och titandiooxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- ZYTIGA-tabletterna är violetta, ovala till formen, filmdragerade (20 mm långa och 10 mm breda) med texten ”AA” på ena sidan och ”500” på andra sidan.
Varje 28-dagars kartong innehåller 56 filmdragerade tabletter i 4 vikförpackningar med 14 filmdragerade tabletter i varje.
Varje 30-dagars kartong innehåller 60 filmdragerade tabletter i 5 vikförpackningar med 12 filmdragerade tabletter i varje.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS BREDA
Tel: +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. ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för abirateron är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på en kumulativ granskning av data avseende latens av fall av rabdomyolys/myopati, inträffade nästan hälften av dessa fall mellan 1 till 6 månader efter påbörjad behandling med abirateronacetat. Baserat på denna observerade trend bör produktinformationen (produktresumén avsnitt 4.4) uppdateras för att återspegla att rabdomyolys/myopati kan förekomma mellan 1 till 6 månader efter påbörjad behandling med abirateronacetat.

Dessutom bör avsnitt 4.3 och 4.4 i produktresumén uppdateras för att återspegla kontraindikationen vid användning av Xofigo (radium-223) i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon och den ökade risken för frakturer och mortalitet hos patienter som behandlats med radium-223 i kombination med abirateron.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för abirateron anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller abirateron är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.