

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZYTIGA 250 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata, kar ustreza 223 mg abiraterona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 198,65 mg laktoze monohidrata in 6,8 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo lahko predpiše zdravnik specialist ustreznega področja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1000 mg (štiri 250 mg tablete) v enem odmerku na dan, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte “Način uporabe” v nadaljevanju). Jemanje tablet s hrano poveča sistemsko izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Odmerek prednizona ali prednizolona

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

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

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

Priporočeno spremljanje

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

Pri bolnikih z obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z zdravilom ZYTIGA, je treba razmisliti o vzdrževanju koncentracije kalija $\geq 4,0$ mmol/l.

Pri bolnikih s stopnjo toksičnosti ≥ 3 , vključno s hipertenzijo, hipokaliemijo, edemom in drugimi nemineralokortikoidnimi toksičnostmi, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti primerno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA lahko ponovno uvedemo, ko se simptomi toksičnosti povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

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

Hepatotoksičnost

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

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

Okvara jeter

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

Dokazano je, da se pri zmerni okvari jeter (Child-Pugh razreda B) po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg abirateronacetata (glejte poglavje 5.2) za približno štiri-krat poveča sistemska izpostavljenost abirateronu. O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni podatkov. Prilagoditve odmerkov se ne da napovedati. Previdnost pri oceni uporabe zdravila ZYTIGA je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila ZYTIGA ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila ZYTIGA pri otrocih ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo ZYTIGA se jemlje peroralno.

Tablete se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo ZYTIGA se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa se ne sme uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA. Tablete zdravila ZYTIGA se mora pogoltniti cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ženske, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila ZYTIGA sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223, je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Hepatotoksičnost in okvara jeter

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

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

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

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

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

Prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

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

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

Kostna gostota

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

Predhodna uporaba ketokonazola

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

Hiperglikemija

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

Hipoglikemija

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so prejemali pioglitazon ali repaglinid, so po odmerjanju zdravila ZYTIGA skupaj s prednizonom oziroma prednizolonom poročali o primerih hipoglikemije (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pri sladkornih bolnikih spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Sočasna uporaba kemoterapije

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

Intoleranca za pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje 27,2 mg (1,18 mmol) natrija na odmerek (v štirih tabletah), kar je enako 1,36% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Morebitno tveganje

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

Učinki na mišično-skeletni sistem

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

Abirateron in prednizon/prednizolon v kombinaciji z Ra-223

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv hrane na abirateron

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost abirateronu

V kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan, 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC abiraterona v plazmi zmanjšala za 55%.

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

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

Možnost vpliva abiraterona na izpostavljenost drugim zdravilom

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

V študiji učinkov abirateronacetata (skupaj s prednizonom) na enkratni odmerek dekstrometorfana (substrat CYP2D6) se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC₂₄ dekstromorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33%.

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

V študiji medsebojnega delovanja zdravil s CYP2C8 pri zdravih osebah se je AUC pioglitazona zvečala za 46% in AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pri jemanju skupaj z enkratnim 1000 mg odmerkom abirateronacetata zmanjšala za 10%. Bolnike je treba spremljati glede znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z ozkim

terapevtskim oknom. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2C8, sodita pioglitazon in repaglinid (glejte poglavje 4.4).

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

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT

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

Sočasna uporaba s spironolaktonom

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

Dojenje

Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

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

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča zdravilo ZYTIGA, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze 3 so pričakovane mineralokortikoidne neželene učinke opažali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: hipokaliemijo pri 18% v primerjavi z 8%, hipertenzijo pri

22% v primerjavi s 16% in zastajanje tekočin (periferni edemi) pri 23% v primerjavi s 17%. Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat v primerjavi s placebom so hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; verzija 4.0) opazili pri 6% bolnikov z abirateronacetatom v primerjavi z 1% bolnikov, ki so prejeli placebo, pri 7% v primerjavi s 5% bolnikov so opazili hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (verzija 3.0) in zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje pri 1% v primerjavi z 1% bolnikov. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov zdravila

V študijah so bolnikom z napredovalim metastatskim rakom prostate, ki so prejeli enega od analogov LHRH ali so bili predhodno zdravljeni z orhidektomijo, dajali zdravilo ZYTIGA v odmerku 1000 mg na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom prednizona ali prednizolona (5 mg ali 10 mg na dan, odvisno od indikacije).

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so navedeni po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

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

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

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

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

^a Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.

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

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

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Kardiovaskularni učinki

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

Hepatotoksičnost

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

bolnikov (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvišanjem koncentracije AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku zdravila ZYTIGA). V kliničnih študijah faze 3 so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvišanja koncentracije ALT in AST ali zaradi motnje v delovanju jeter poročali pri 1,1% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. O smrtnih primerih zaradi hepatotoksičnosti niso poročali.

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hepatotoksičnost manjše, saj v študije niso vključili bolnikov z že obstoječim hepatitisom ali izrazito patološkimi izvidi jetrne funkcije. V študijo 3011 niso vključili bolnikov z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na > 2,5-kratniku zgornje normalne vrednosti, bilirubina na > 1,5-kratniku zgornje normalne vrednosti ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter, bolnikov z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi okvare jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na $\geq$ 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih brez jetrnih metastaz oziroma na > 5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih s prisotnimi metastazami na jetrih. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi metastazami na jetrih; izključili so bolnike z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na $\geq$ 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti. Na patološke vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po znižanju testov jetrne funkcije na bolnikove izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolnikov z zvišanjem koncentracije ALT ali AST na > 20-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti niso začeli ponovno zdraviti. Varnost ponovnega zdravljenja pri takih bolnikih ni znana. Mehanizem toksičnega delovanja na jetra ni pojasnjen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila ZYTIGA pri ljudeh so omejene.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Karcinom prostate, občutljiv za androgene, se odziva na zdravljenje, ki znižuje ravni androgenov. Zdravljenje z androgeno deprivacijo, kot je zdravljenje z analogi gonadorelina (LHRH) ali z orhidektomijo, zmanjša nastajanje androgenov v modih, ne vpliva pa na nastajanje androgenov v

nadledvičnih žlezah ali v tumorju. Zdravljenje z zdravilom ZYTIGA ob sočasni uporabi analogov gonadorelina (ali skupaj z orhidektomijo) zniža koncentracijo testosterona v serumu na (s komercialnimi testi) nemerljive vrednosti.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo ZYTIGA znižuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. Biološki označevalec pri bolnikih z rakom prostate je PSA. V študiji faze 3 je pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija s taksani ni bila uspešna, prišlo do znižanja ravni PSA za najmanj 50% pri 38% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 10% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih kliničnih študijah faze 3 (študijah 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane (največ 3 mesece pred randomizacijo) bolnike z mHSPC z visokimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Visoki prognostični dejavniki tveganja so bili izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja; (1) ocena po Gleasonu ≥ 8 ; (2) prisotnost 3 ali več lezij posnetku okostja; (3) prisotnost merljivih visceralnih metastaz (brez prisotnosti bolezni v bezgavkah). V aktivni skupini so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonisti LHRH ali orhidektomija) prejeli 1000 mg zdravila ZYTIGA skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako za zdravilo ZYTIGA kot za prednizon. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se že zdravili z docetakselom. Bolniki so prejeli katerega od analogov LHRH ali pa so jih predhodno zdravili z orhidektomijo. Bolniki v skupini z aktivnim zdravljenjem so prejeli zdravilo ZYTIGA v odmerku 1000 mg na dan v kombinaciji z nizkimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in nizke odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

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

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

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

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

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

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

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

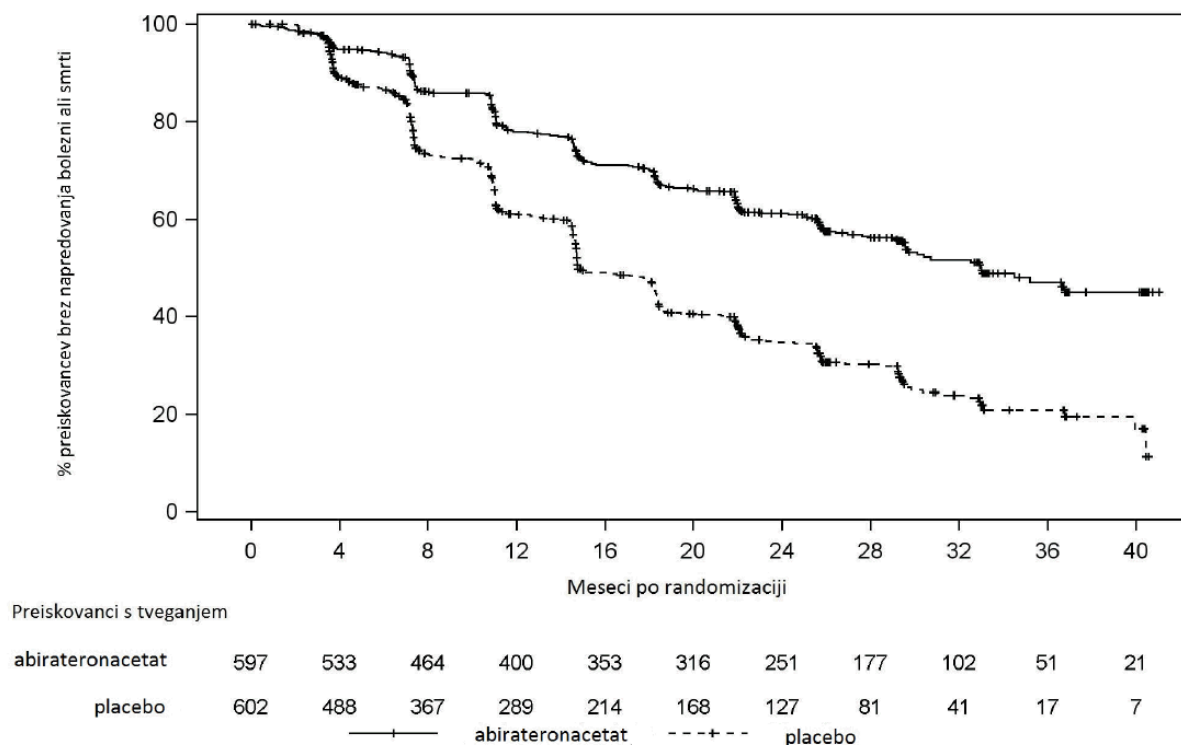
	AA-P	placebo
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Krnenje	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Čas do dogodka (mesece)		
Mediana (95% IZ)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Razpon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

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

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

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

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



Opažali so statistično značilno izboljšanje v OS in 34% zmanjšanje tveganja za smrt v prid skupine, ki je prejela AA-P skupaj z ADT kot v skupini, ki je prejela placebo in ADT (HR=0,66; 95% IZ: 0,56; 0,78; $p<0,0001$) (glejte Preglednico 3 in Sliko 2).

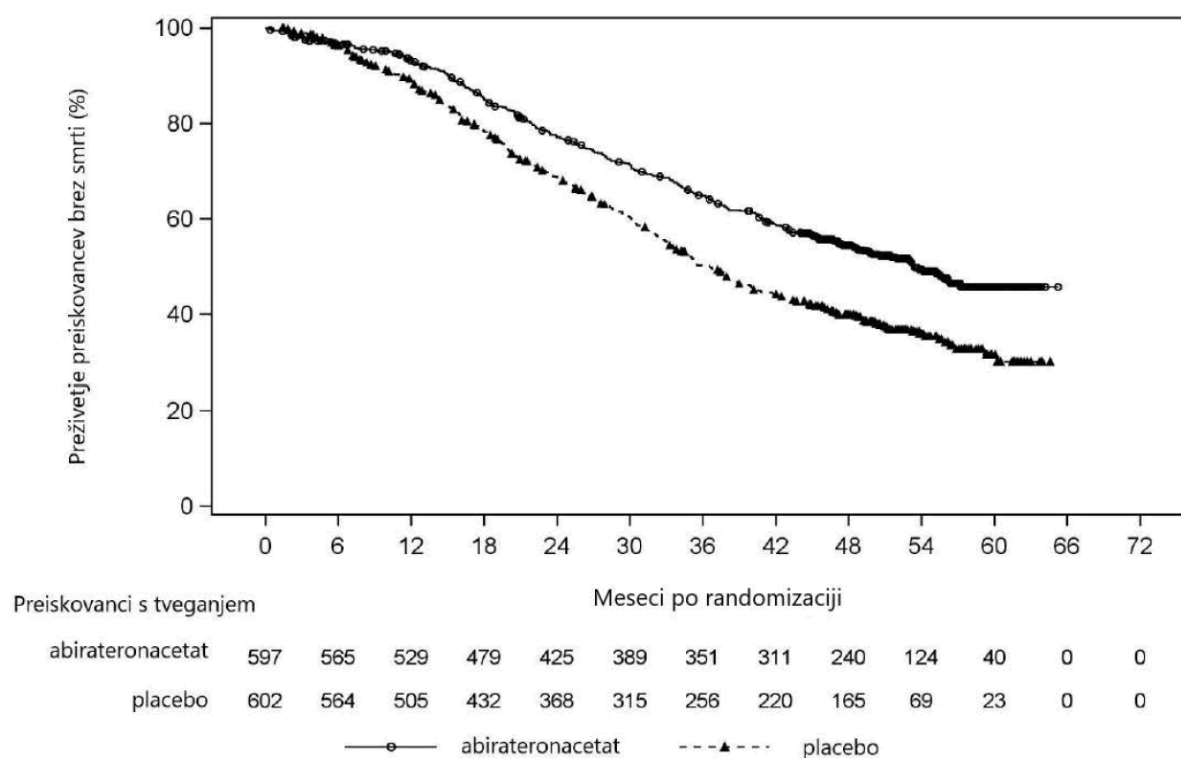
Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z zdravilom ZYTIGA ali placebo v študiji PCR3011 (populacija bolnikov z namenom zdravljenja)

Celokupno preživetje	ZYTIGA in prednizon (n=597)	placebo (n=602)
Smrti (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediana preživetja (meseci) (95% IZ)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Razmerje tveganja (95% IZ) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE=ocena ni mogoča (Not estimable)

¹ Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost zdravlju ZYTIGA skupaj s prednizonom.

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (v analizi študije PCR3011)



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

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

Študija 302 (bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije)

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

V študiji 302 (n=1088) je bila mediana starost bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebo in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo v zdravljenje z zdravilom Zytiga vključenih 520 (95,4%) belcev, 15 (2,8%) črncev, 4 (0,7%) Azijcev in 6 (1,1%) bolnikov drugih ras. Šestinsedemdeset odstotkov vključenih bolnikov v obeh krakih je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doseglo oceno 0 in 24% oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50% bolnikov, 31% bolnikov je imelo kostne metastaze, metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19% bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali samo v bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Dodatni primarni cilji opazovanja so bili celokupno preživetje in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do ≥ 1 po lestvici ECOG in čas do napredovanja koncentracij PSA po kriterijih Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje. Zdravljenje so lahko prekinili tudi v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni.

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

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

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

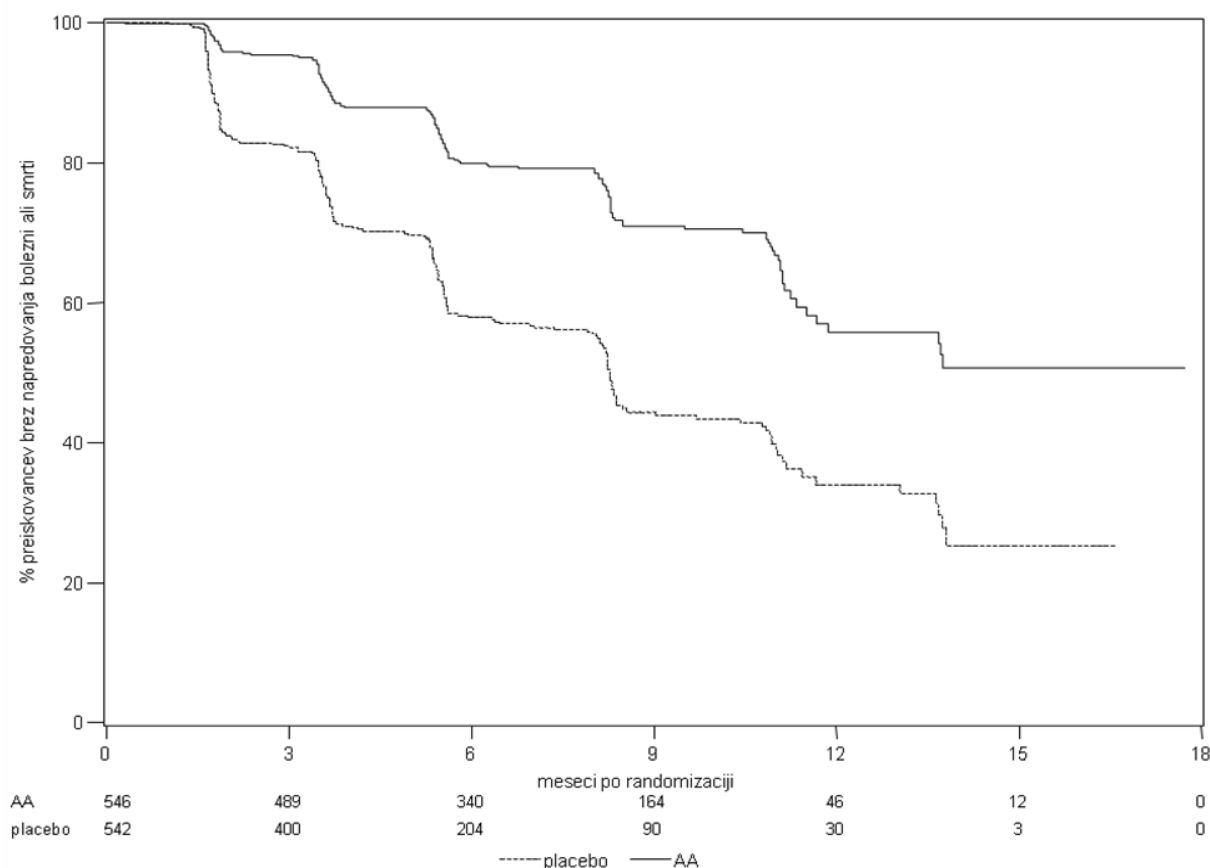
	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	150 (28%)	251 (46%)
Mediano rPFS v mesecih (95% IZ)	ni doseženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE=ni ocenjeno (Not Estimated)

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

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

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



AA=zdravilo ZYTIGA

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

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

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

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

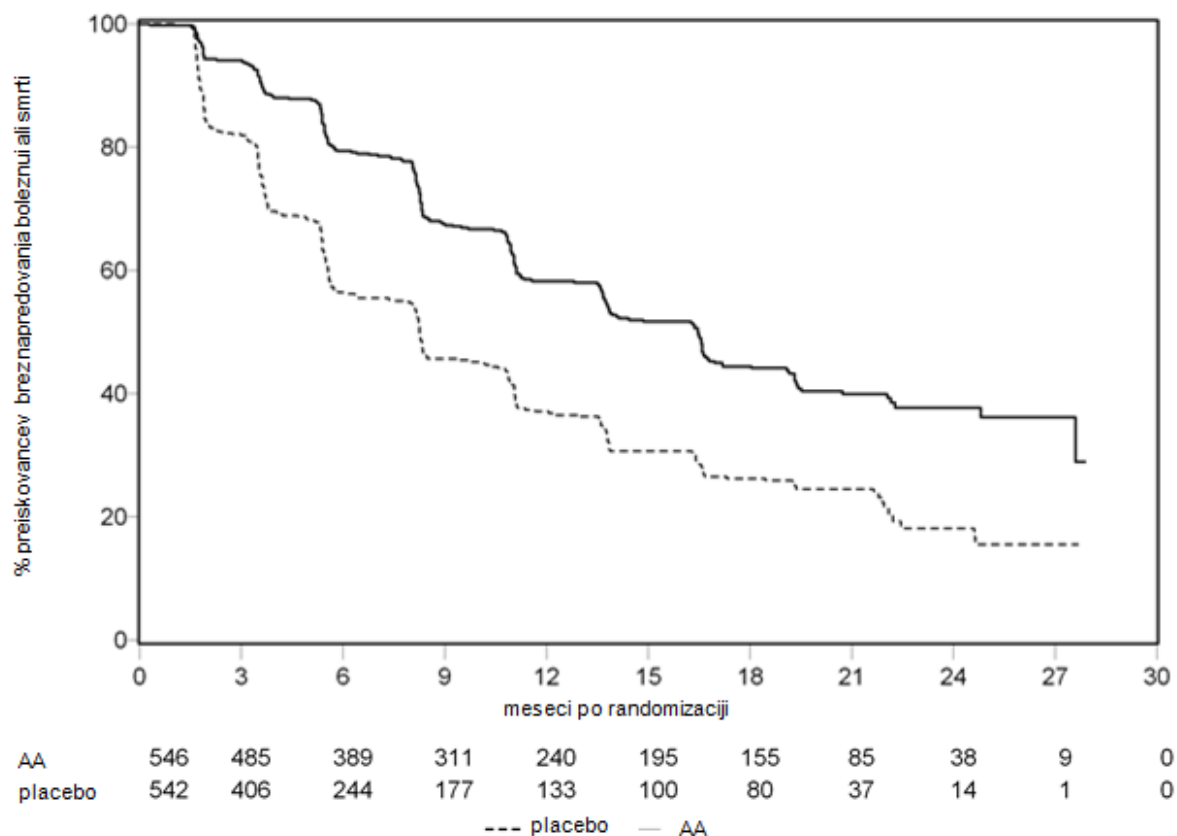
Razmerje tveganja **
(95% IZ)

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

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

** razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA

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



AA= zdravilo ZYTIGA

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

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

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

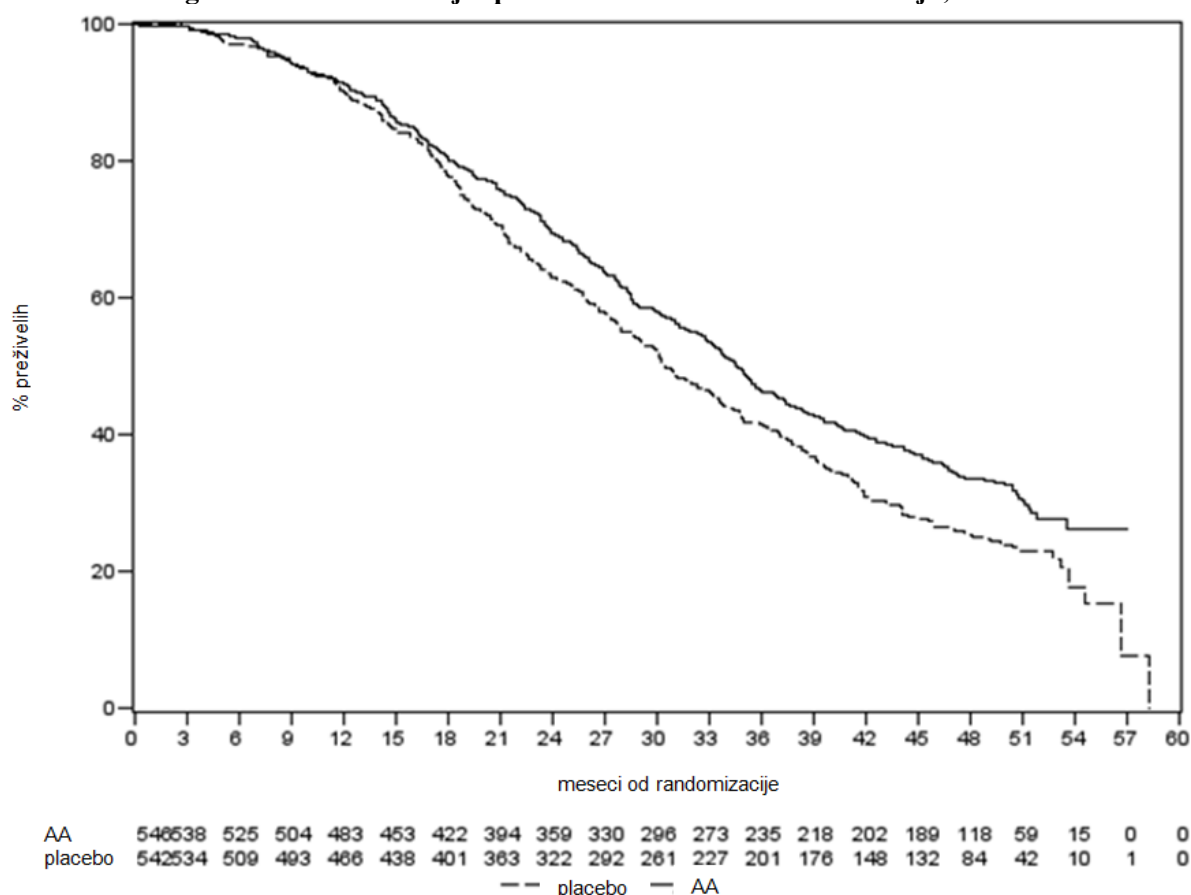
	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
Vmesna analiza preživetja		
Število smrti (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana preživetja (meseci) (95% IZ)	ni doseženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Vrednost p*	0,0097	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,752 (0,606; 0,934)	
Končna analiza preživetja		
Smrti	354 (65%)	387 (71%)
Mediano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

NE = ni ocenjeno (not estimated).

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

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

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



Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih ciljih opazovanja govorile v prid uporabe zdravila ZYTIGA v primerjavi s placebom. Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zviševanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 11,1 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 5,6 meseca (razmerje tveganja=0,488; 95% IZ: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas

do zviševanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z zdravilom ZYTIGA približno podvojil (razmerje tveganja=0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA kot pri skupini, ki je prejela placebo (62% proti 24%; $p < 0,0001$). Pri preiskovancih z znaki boleznih mehkih tkiv, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odgovorov na tumor.

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

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

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

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

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

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

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

Študija 301 (bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo)

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

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

Po rezultatih načrtovane analize, ki so jo izvedli po tem, ko je umrlo 552 bolnikov, je med tistimi, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, umrlo 42% bolnikov (333 od 797) v primerjavi s 55% bolnikov, ki so

prejemali placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo ZYTIGA, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte Preglednico 7).

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

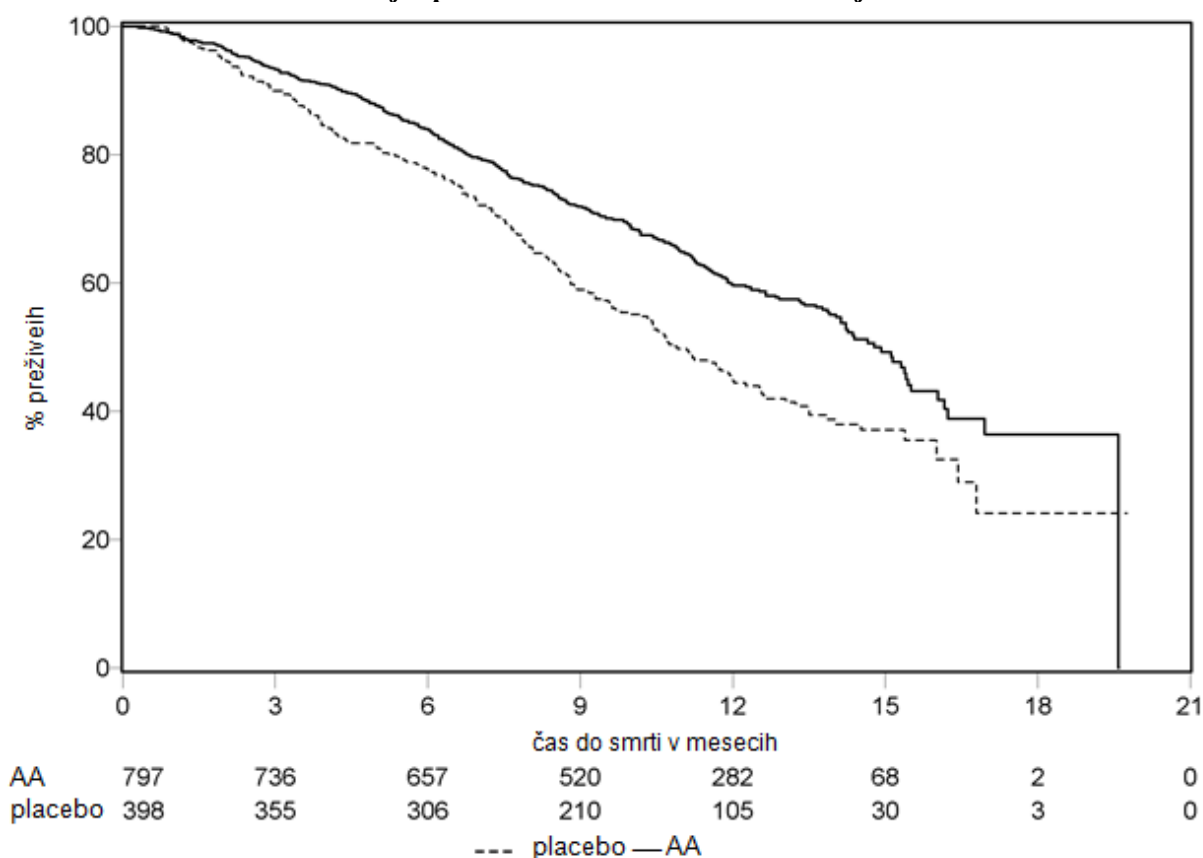
	ZYTIGA (n=797)	placebo (n=398)
Primarna analiza preživetja		
Število smrti (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediano preživetje (mesece) (95% IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Dodatna analiza preživetja		
Število smrti (%)	501 (63%)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

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

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

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

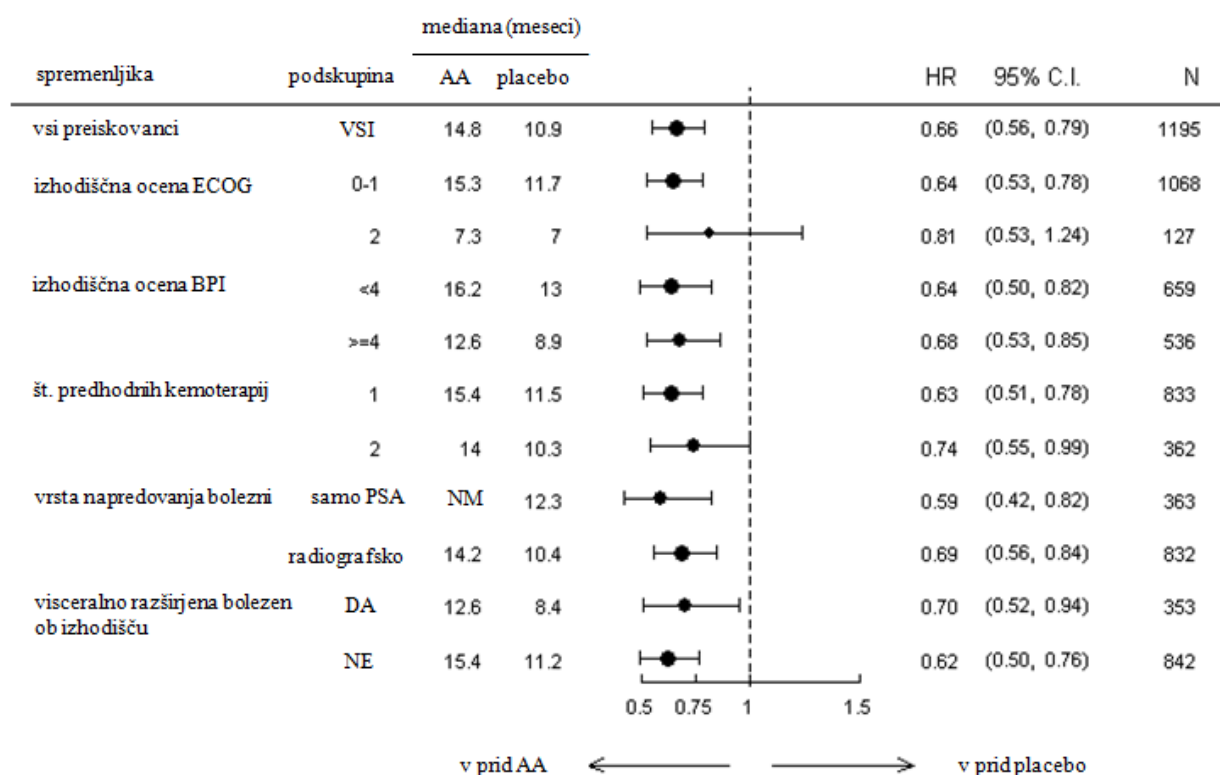
Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejemali bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter agonisti LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo



AA= zdravilo ZYTIGA

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

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



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

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

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

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

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

Bolečina

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

oceno bolečine ≥ 4 , pri čemer so v analizo poleg izhodiščne vključili še najmanj eno poznejšo oceno bolečine (n=512) za presojo paliativnega zdravljenja.

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

Z okostjem povezani dogodki

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

Pri ljudeh se ^{14}C -abirateron veže na beljakovine v plazmi v 99,8%. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 5630 L, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

Biotransformacija

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

Izločanje

Po podatkih zdravih oseb je povprečni razpolovni čas abiraterona v plazmi približno 15 ur. Po peroralnem vnosu 1000 mg ^{14}C -abirateronacetata je v blatu mogoče prestreči približno 88% radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5%. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55% oziroma 22% vnešenega odmerka).

Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu večja za 11% oziroma za 260%. Povprečen razpolovni čas abiraterona je pri osebah z blago okvaro jeter podaljšan na približno 18 ur, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa na približno 19 ur.

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

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

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

Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so primerjali med bolniki s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s stabilno dializno shemo, in med skladnimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila zvečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zniževati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker ni kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

Ocena tveganja za okolje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/11/714/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. september 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata, kar ustreza 446 mg abiraterona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo lahko predpiše zdravnik specialist ustreznega področja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1000 mg (dve 500 mg tablete) v enem odmerku na dan, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte "Način uporabe" v nadaljevanju). Jemanje tablet s hrano poveča sistemsko izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Odmerek prednizona ali prednizolona

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

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

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

Priporočeno spremljanje

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

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

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

Hepatotoksičnost

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

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

Okvara jeter

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

Dokazano je, da se pri zmernih okvarah jeter (Child-Pugh razreda B) po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg abirateronacetata (glejte poglavje 5.2) za približno štiri-krat poveča sistemska izpostavljenost abirateronu. O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni podatkov. Prilagoditve odmerkov se ne da napovedati. Previdnost pri oceni uporabe zdravila ZYTIGA je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila ZYTIGA ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

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

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila ZYTIGA pri otrocih ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo ZYTIGA se jemlje peroralno.

Tablete se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo ZYTIGA se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa se ne sme uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA. Tablete zdravila ZYTIGA se mora pogoltniti cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ženske, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila ZYTIGA sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223, je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Hepatotoksičnost in okvara jeter

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

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

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

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

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

Prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

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

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

Kostna gostota

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

Predhodna uporaba ketokonazola

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

Hiperglikemija

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

Hipoglikemija

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so prejemali pioglitazon ali repaglinid, so po odmerjanju zdravila ZYTIGA skupaj s prednizonom oziroma prednizolonom poročali o primerih hipoglikemije (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pri sladkornih bolnikih spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Sočasna uporaba kemoterapije

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

Intoleranca za pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje 27 mg (1,17 mmol) natrija na odmerek (v dveh tabletah), kar je enako 1,35% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Morebitno tveganje

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

Učinki na mišično-skeletni sistem

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

Abirateron in prednizon/prednizolon v kombinaciji z Ra-223

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv hrane na abirateron

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost abirateronu

V kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan, 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC abiraterona v plazmi zmanjšala za 55%.

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

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

Možnost vpliva abiraterona na izpostavljenost drugim zdravilom

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

V študiji učinkov abirateronacetata (skupaj s prednizonom) na enkratni odmerek dekstrometorfana (substrat CYP2D6) se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC₂₄ dekstromorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33%.

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

V študiji medsebojnega delovanja zdravil s CYP2C8 pri zdravih osebah se je AUC pioglitazona zvečala za 46% in AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pri jemanju skupaj z enkratnim 1000 mg odmerkom abirateronacetata zmanjšala za 10%. Bolnike je treba

spremljati glede znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2C8, sodita pioglitazon in repaglinid (glejte poglavje 4.4).

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

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT

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

Sočasna uporaba s spironolaktonom

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

Dojenje

Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

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

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča zdravilo ZYTIGA, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze 3 so pričakovane mineralokortikoidne neželene učinke opazili pogostejše pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat,

kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: hipokaliemijo pri 18% v primerjavi z 8%, hipertenzijo pri 22% v primerjavi s 16% in zastajanje tekočin (periferni edem) pri 23% v primerjavi s 17%. Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat v primerjavi s placebom so hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; verzija 4.0) opazili pri 6% bolnikov z abirateronacetatom v primerjavi z 1% bolnikov, ki so prejeli placebo, pri 7% v primerjavi s 5% bolnikov so opazili hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (verzija 3.0) in zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje pri 1% v primerjavi z 1% bolnikov. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov zdravila

V študijah so bolnikom z napredovalim metastatskim rakom prostate, ki so prejeli enega od analogov LHRH ali so bili predhodno zdravljeni z orhidektomijo, dajali zdravilo ZYTIGA v odmerku 1000 mg na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom prednizona ali prednizolona (5 mg ali 10 mg na dan, odvisno od indikacije).

Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so navedeni po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

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

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

-
- * Srčno popuščanje vključuje tudi kongestivno popuščanje srca, disfunkcijo levega prekata in zmanjšan iztisni delež.
** Zlomi vključujejo osteoporozo in vse vrste zlomov, razen patoloških zlomov.
^a Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.
^b Zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze vključuje zvečanje koncentracije ALT, AST in motnje v delovanju jeter.

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

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Kardiovaskularni učinki

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

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so poročali o hepatotoksičnosti z zvečanimi koncentracijami ALT, AST in celokupnega bilirubina. Skupaj so v kliničnih študijah faze 3 o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvišanje koncentracije ALT ali AST na > 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali zvišanje koncentracije bilirubina na $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) poročali pri približno 6% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, večinoma v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja. V študiji 3011 so hepatotoksičnost 3. ali 4. stopnje opazili pri 8,4% bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA. Zaradi hepatotoksičnosti je zdravljenje z zdravilom ZYTIGA prekinilo 10 bolnikov; pri dveh bolnikih se je pojavila hepatotoksičnost 2. stopnje, pri šestih bolnikih hepatotoksičnost 3. stopnje in pri dveh bolnikih hepatotoksičnost 4. stopnje. Noben bolnik pa v študiji 3011 ni umrl zaradi hepatotoksičnosti. V kliničnih študijah faze 3 je bila verjetnost za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije večja pri bolnikih, katerih vrednosti ALT ali AST so bile zvišane že v izhodišču, kakor pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti. Ko je pri bolnikih prišlo do zvišanja koncentracije bodisi ALT bodisi AST na > 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali do zvišanja koncentracije bilirubina na > 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so zdravljenje z abirateronacetatom začasno ali dokončno prekinili. V dveh primerih je prišlo do izrazitega zvišanja vrednosti testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4). Pri teh dveh bolnikih, ki sta imela v izhodišču normalno jetrno funkcijo, je prišlo do zvišanja koncentracije ALT oziroma AST na 15 do 40-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in do zvišanja koncentracije bilirubina na 2 do 6-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Po prekinitvi uporabe zdravila

ZYTIGA so se vrednosti testov jetrne funkcije pri obeh bolnikih normalizirale in eden od obeh bolnikov se je spet začel zdraviti brez ponovnega zvišanja vrednosti navedenih parametrov. V študiji 302 so pri 35 (6,5%) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat opazili 3. ali 4. stopnjo zvišanja koncentracij ALT ali AST. Zvišanje koncentracij aminotransferaze je izzvenelo pri vseh, razen pri 3 bolnikih (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvišanjem koncentracije AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku zdravila ZYTIGA). V kliničnih študijah faze 3 so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvišanja koncentracije ALT in AST ali zaradi motnje v delovanju jeter poročali pri 1,1% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. O smrtnih primerih zaradi hepatotoksičnosti niso poročali.

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hepatotoksičnost manjše, saj v študije niso vključili bolnikov z že obstoječim hepatitisom ali izrazito patološkimi izvidi jetrne funkcije. V študijo 3011 niso vključili bolnikov z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na > 2,5-kratniku zgornje normalne vrednosti, bilirubina na > 1,5-kratniku zgornje normalne vrednosti ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter, bolnikov z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi okvare jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na $\geq$ 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih brez jetrnih metastaz oziroma na > 5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih s prisotnimi metastazami na jetrih. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi metastazami na jetrih; izključili so bolnike z izhodišnimi koncentracijami ALT in AST na $\geq$ 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti. Na patološke vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po znižanju testov jetrne funkcije na bolnikove izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolnikov z zvišanjem koncentracije ALT ali AST na > 20-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti niso začeli ponovno zdraviti. Varnost ponovnega zdravljenja pri takih bolnikih ni znana. Mehanizem toksičnega delovanja na jetra ni pojasnjen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila ZYTIGA pri ljudeh so omejene.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Abirateronacetat (ZYTIGA) se *in vivo* pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov oziroma natančneje selektivno zavira encim 17 α -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17). Ta encim nastaja v tkivu mod, nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstenedion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s

hidroksilacijo na mestu 17 α in s cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča tudi povečano tvorbo mineralokortikoidov v nadledvičnih žlezah (glejte poglavje 4.4).

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

Farmakodinamični učinki

Zdravilo ZYTIGA znižuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. Biološki označevalec pri bolnikih z rakom prostate je PSA. V študiji faze 3 je pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija s taksani ni bila uspešna, prišlo do znižanja ravni PSA za najmanj 50% pri 38% bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 10% bolnikov, ki so prejeli placebo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih kliničnih študijah faze 3 (študijah 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane (največ 3 mesece pred randomizacijo) bolnike z mHSPC z visokimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Visoki prognostični dejavniki tveganja so bili izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja; (1) ocena po Gleasonu ≥ 8 ; (2) prisotnost 3 ali več lezij posnetku okostja; (3) prisotnost merljivih visceralnih metastaz (brez prisotnosti bolezni v bezgavkah). V aktivni skupini so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonisti LHRH ali orhidektomija) prejeli 1000 mg zdravila ZYTIGA skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako za zdravilo ZYTIGA kot za prednizon. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se že zdravili z docetakselom. Bolniki so prejeli katerega od analogov LHRH ali pa so jih predhodno zdravili z orhidektomijo. Bolniki v skupini z aktivnim zdravljenjem so prejeli zdravilo ZYTIGA v odmerku 1000 mg na dan v kombinaciji z nizkimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in nizke odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

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

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

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

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

tudi čas do z okostjem povezanih dogodkov (SRE-Skeletal related Events), čas do naslednjega zdravljenja raka prostate, čas do uvedbe kemoterapije, čas do napredovanja bolečine in čas do napredovanja koncentracij PSA. Z zdravljenjem so nadaljevali do napredovanja bolezni, odpovedjo privolitve sodelovanja, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

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

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

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

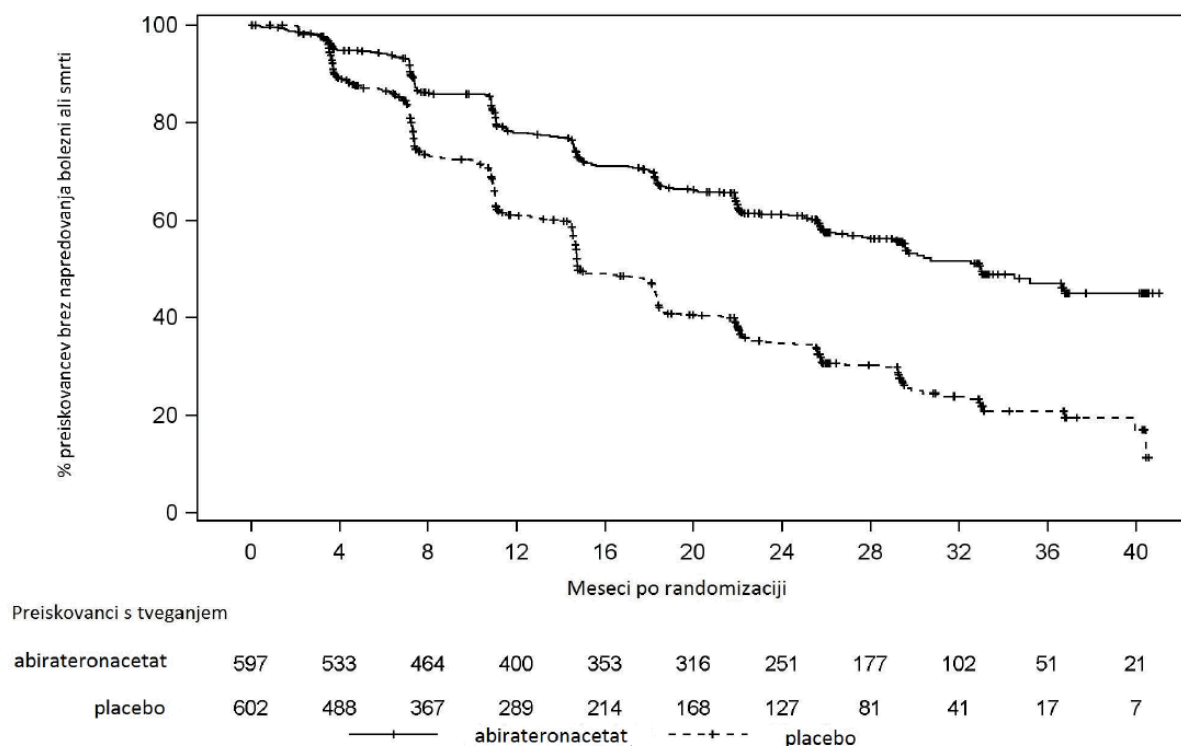
	AA-P	placebo
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Krnenje	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Čas do dogodka (meseci)		
Mediana (95% IZ)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Razpon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

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

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

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

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



Opažali statistično značilno izboljšanje v OS in 34% zmanjšanje tveganja za smrt v prid skupine, ki je prejela AA-P skupaj z ADT kot v skupini, ki je prejela placebo in ADT (HR=0,66; 95% IZ: 0,56; 0,78; $p<0,0001$), (glejte Preglednico 3 in Sliko 2).

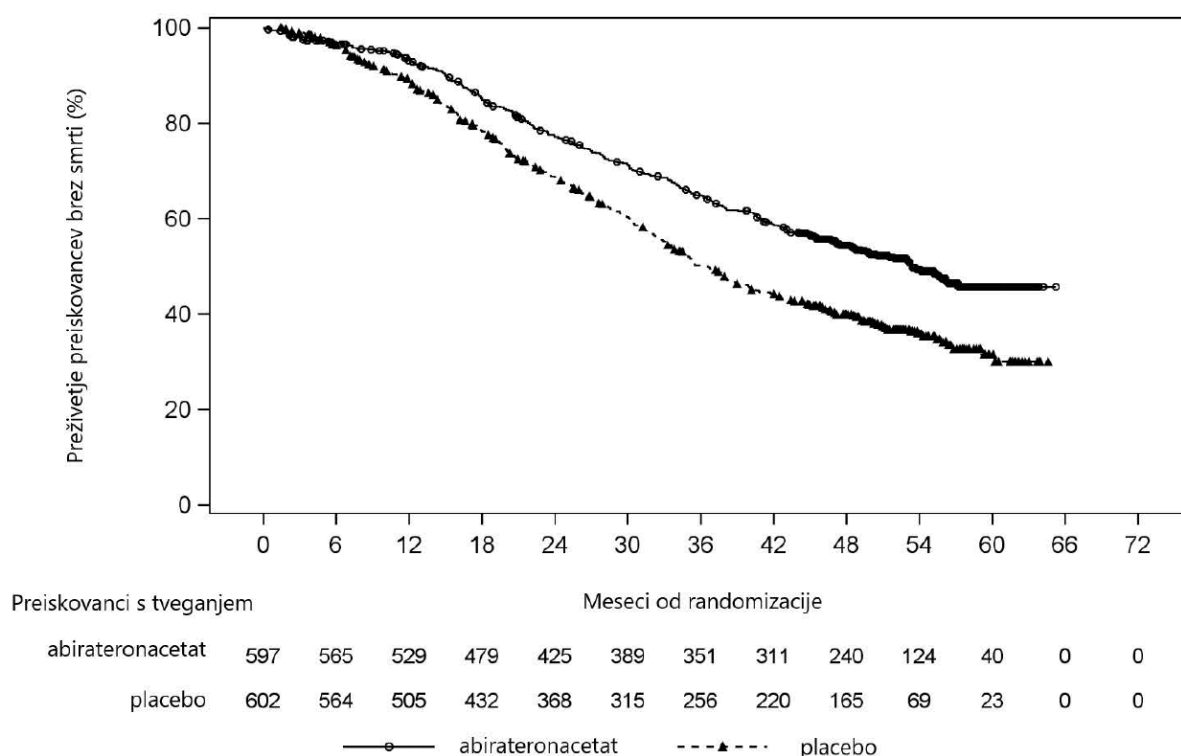
Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z zdravilom ZYTIGA ali placebom v študiji PCR3011 (populacija bolnikov z namenom zdravljenja)

Celokupno preživetje	ZYTIGA in prednizon (n=597)	placebo (n=602)
Smrti (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediana preživetja (mesece) (95% IZ)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Razmerje tveganja (95% IZ) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE=ocena ni mogoča (Not estimable)

¹ Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost zdravilu ZYTIGA skupaj s prednizonom.

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (v analizi študije PCR3011)



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

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

Študija 302 (bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije)

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

V študiji 302 (n=1088) je bila mediana starost bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom ZYTIGA in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo v zdravljenje z zdravilom Zytiga vključenih 520 (95,4%) belcev, 15 (2,8%) črncev, 4 (0,7%) Azijcev in 6 (1,1%) bolnikov drugih ras.

Šestinsedemdeset odstotkov vključenih bolnikov v obeh krakih je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doseglo oceno 0 in 24% oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50% bolnikov, 31% bolnikov je imelo kostne metastaze, metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19% bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali samo v bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Dodatni primarni cilji opazovanja so bili celokupno preživetje in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do ≥ 1 po lestvici ECOG in čas do napredovanja koncentracij PSA po kriterijih Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje. Zdravljenje so lahko prekinili tudi v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni.

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

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

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

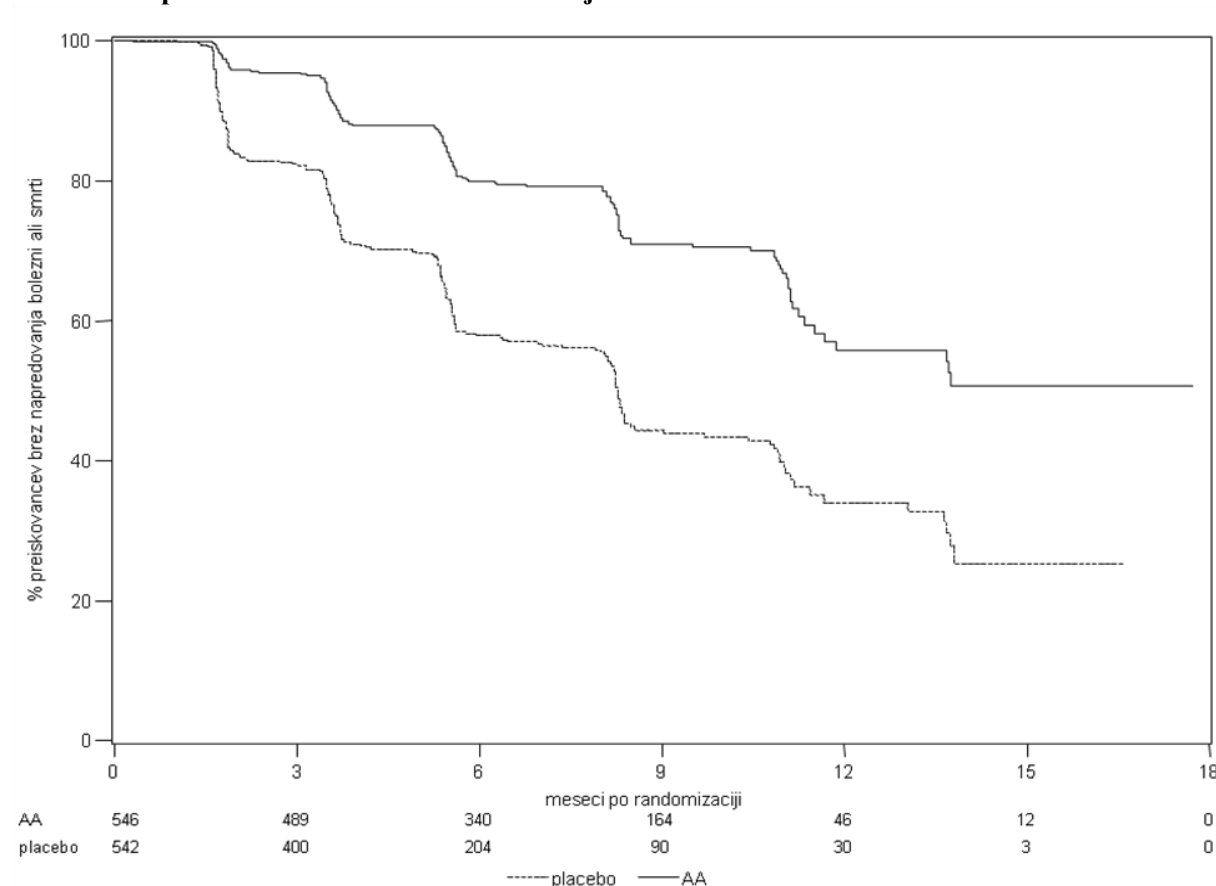
	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	150 (28%)	251 (46%)
Mediano rPFS v mesecih (95% IZ)	ni doseženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE=ni ocenjeno (Not Estimated)

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

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

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



AA=zdravilo ZYTIGA

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

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

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

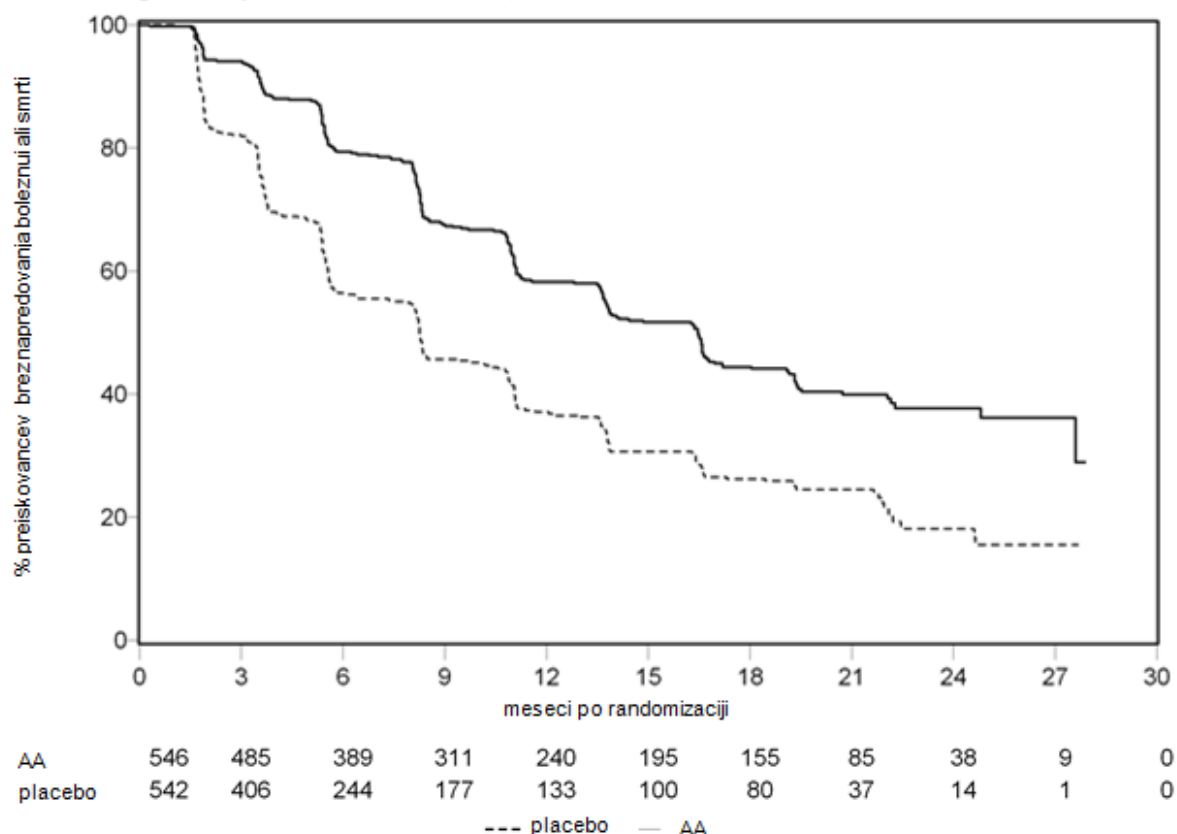
	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
Preživetje brez napredovanja boleznih (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	271 (50%)	336 (62%)
Mediano rPFS v mesecih	16,5	8,3
(95% IZ)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)

Vrednost p *
Razmerje tveganja **
(95% IZ)

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

* vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1)
** razmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA

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



AA= zdravilo ZYTIGA

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

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

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

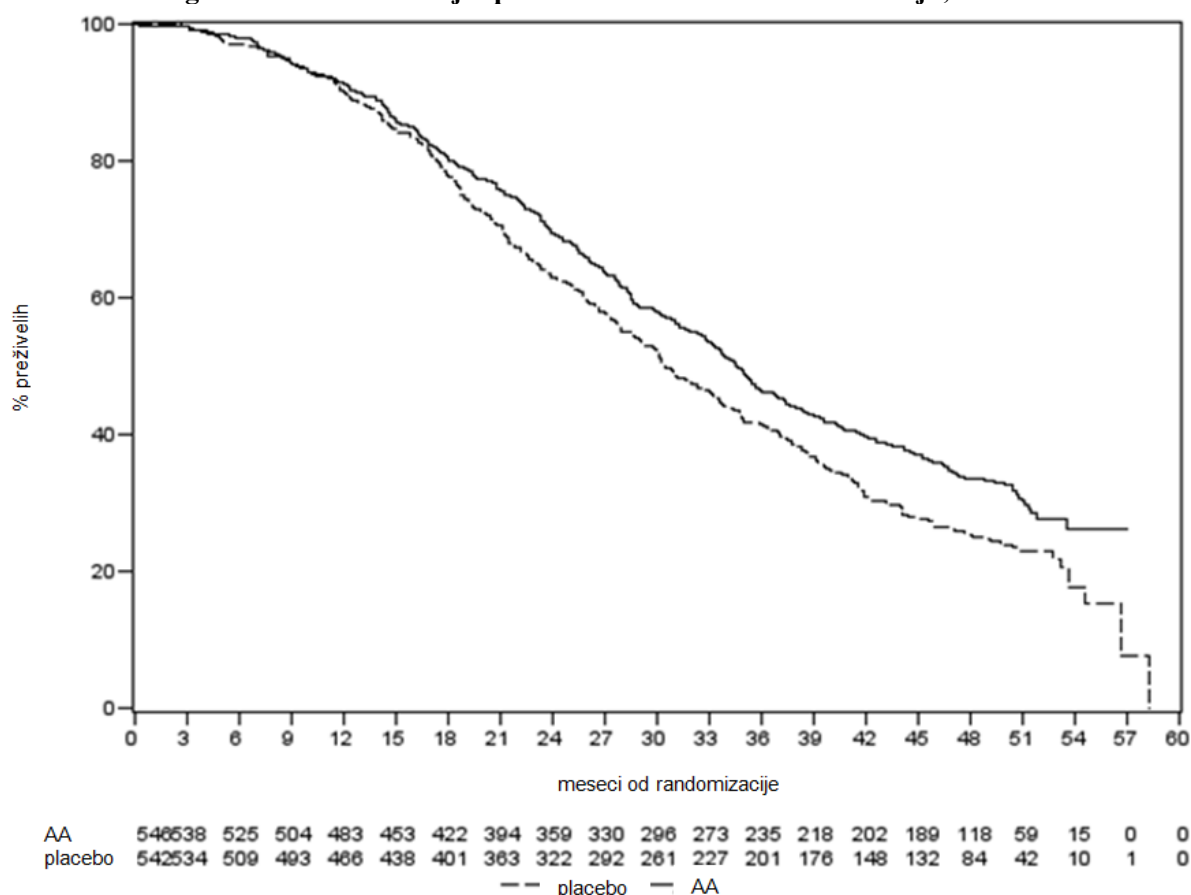
	ZYTIGA (n=546)	placebo (n=542)
Vmesna analiza preživetja		
Število smrti (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana preživetja (meseci) (95% IZ)	ni doseženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Vrednost p*	0,0097	
Razmerje tveganja** (95% IZ)	0,752 (0,606; 0,934)	
Končna analiza preživetja		
Smrti	354 (65%)	387 (71%)
Mediano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

NE = ni ocenjeno (not estimated).

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

** Tazmerje tveganja < 1 kaže prednost zdravila ZYTIGA.

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



AA= zdravilo ZYTIGA

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih ciljnih opazovanja govorile v prid uporabe zdravila ZYTIGA v primerjavi s placebom. Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zviševanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, 11,1 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 5,6 meseca (razmerje tveganja=0,488; 95% IZ: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas

do zviševanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z zdravilom ZYTIGA približno podvojil (razmerje tveganja=0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela zdravilo ZYTIGA kot pri skupini, ki je prejela placebo (62% proti 24%; $p < 0,0001$). Pri preiskovancih z znaki boleznih mehkih tkiv, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odgovorov na tumor.

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

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

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

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

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

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

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

Študija 301 (bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo)

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

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

Po rezultatih načrtovane analize, ki so jo izvedli po tem, ko je umrlo 552 bolnikov, je med tistimi, ki so prejeli zdravilo ZYTIGA, umrlo 42% bolnikov (333 od 797) v primerjavi s 55% bolnikov, ki so

prejemali placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo ZYTIGA, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte Preglednico 7).

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

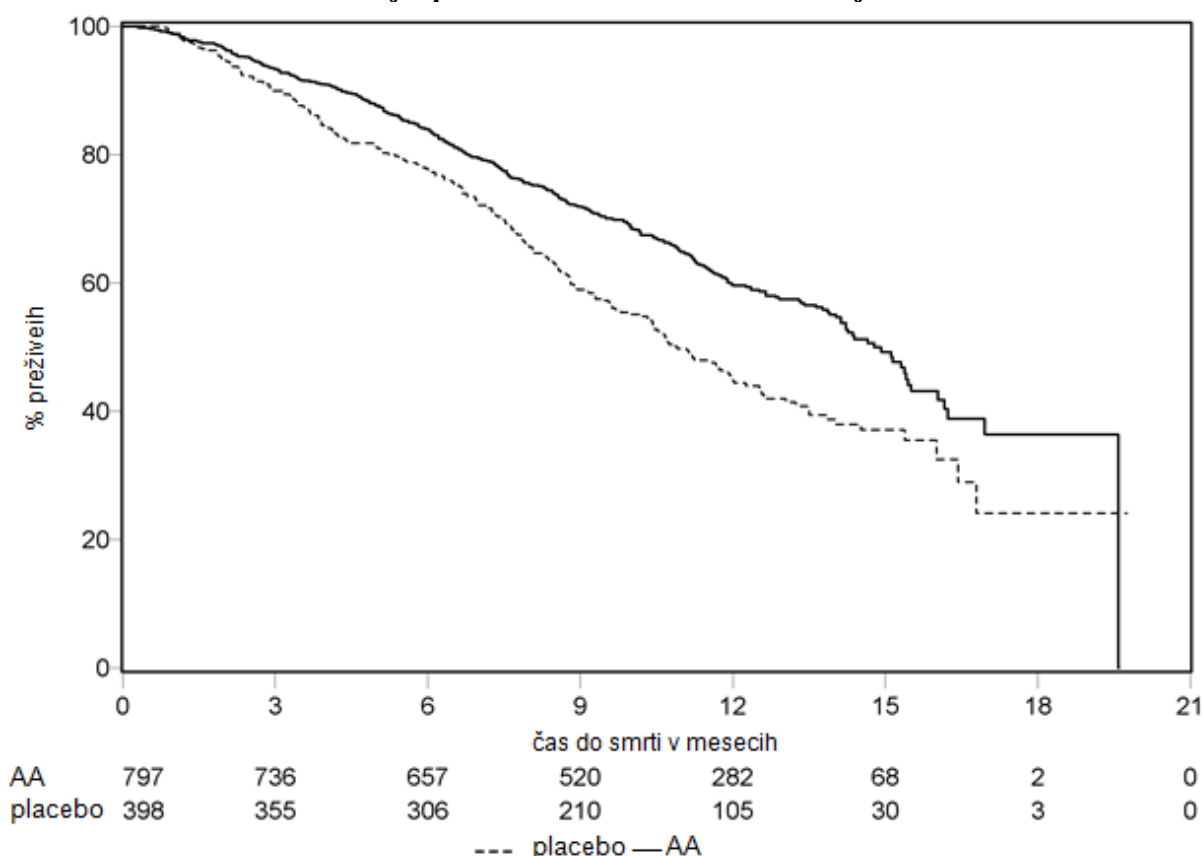
	ZYTIGA (n=797)	placebo (n=398)
Primarna analiza preživetja		
Število smrti (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediano preživetje (mesece) (95% IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Dodatna analiza preživetja		
Število smrti (%)	501 (63%)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

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

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

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

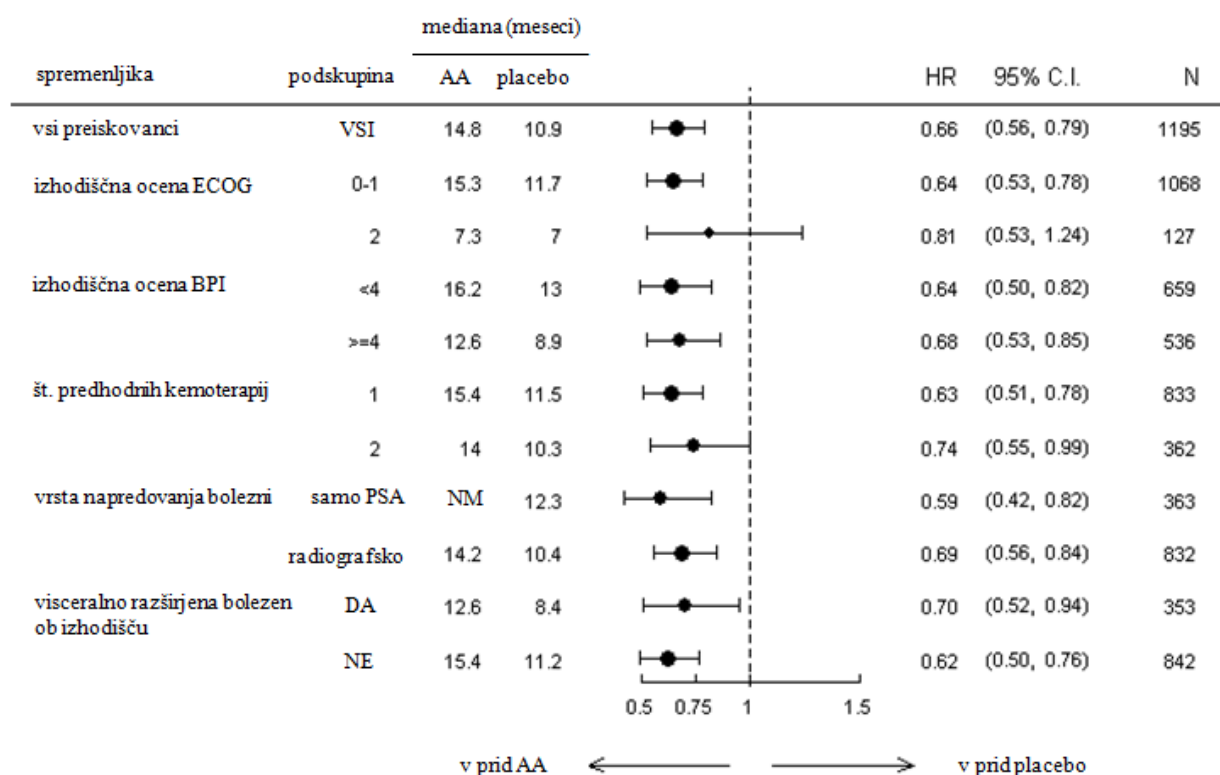
Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejemali bodisi zdravilo ZYTIGA bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter agonisti LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo



AA= zdravilo ZYTIGA

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

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



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

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

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

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

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

Bolečina

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

oceno bolečine ≥ 4 , pri čemer so v analizo poleg izhodiščne vključili še najmanj eno poznejšo oceno bolečine (n=512) za presojo paliativnega zdravljenja.

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

Z okostjem povezani dogodki

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

Pri ljudeh se ^{14}C -abirateron veže na beljakovine v plazmi v 99,8%. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 5630 L, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

Biotransformacija

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

Izločanje

Po podatkih zdravih oseb je povprečni razpolovni čas abiraterona v plazmi približno 15 ur. Po peroralnem vnosu 1000 mg ^{14}C -abirateronacetata je v blatu mogoče prestreči približno 88% radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5%. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55% oziroma 22% vnešenega odmerka).

Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu večja za 11% oziroma za 260%. Povprečen razpolovni čas abiraterona je pri osebah z blago okvaro jeter podaljšan na približno 18 ur, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa na približno 19 ur.

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

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

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

Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so primerjali med bolniki s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s stabilno dializno shemo, in med skladnimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila zvečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zniževati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker ni kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opazili na reproduktivnih organih, neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se

odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 6-mesečni študiji pri transgenskih (Tg.rasH2) miših abirateronacetat ni bil karcinogen. V 24-mesečni študiji karcinogenosti pri podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem abiraterona pri podganah. Abirateronacetat ni bil karcinogen pri podganjih samicah.

Ocena tveganja za okolje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Filmska obloga

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/11/714/002 – 56 filmsko obloženih tablet (4 zloženke po 14 tablet)
EU/1/11/714/003 – 60 filmsko obloženih tablet (5 zloženek po 12 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. september 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

ZYTIGA 250 mg tablete
abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo ZYTIGA vzemite vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

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

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

EU/1/11/714/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ZYTIGA 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

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

ZYTIGA 250 mg tablete
abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo ZYTIGA vzemite vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

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

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

EU/1/11/714/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete
abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Zdravilo ZYTIGA vzemite vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Neuporabljeno vsebino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ZYTIGA 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete
abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tablet vsebuje 500 mg abirateronacetata.

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

12 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Izpolnite dneve v tednu

Začetek:

Dan

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo ZYTIGA vzemite vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA.

Tablete pogoltnite cele z vodo.

Tablet ne smete zdrobiti.

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

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

Neuporabljeno vsebino zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/11/714/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYTIGA 500 mg

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

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete
abirateronacetat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

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

14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo ZYTIGA vzemite vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA.

Tablete pogoltnite cele z vodo.

Tablet ne smete zdrobiti.

Ponedeljek

Torek

Sreda

Četrtek

Petek

Sobota

Nedelja

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

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

Neuporabljeno vsebino zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/11/714/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZYTIGA 500 mg

PODATKI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT 500 mg

1. IME ZDRAVILA

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete
abirateronacetat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ZYTIGA 250 mg tablete abirateronacetat

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo ZYTIGA in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZYTIGA

Ne jemljite zdravila ZYTIGA

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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če imate težave z jetri,

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

Zdravniku povejte, če imate:

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

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

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

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

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

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

Krvni testi

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo ZYTIGA

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

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

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

Zdravniku povejte, če jemljete zdravila:

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

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

Zdravnika obvestite, če jemljete katero od navedenih zdravil.

Zdravilo ZYTIGA skupaj s hrano

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

Nosečnost in dojenje

Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo in natrij

- Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- Zdravilo vsebuje 27,2 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerek (v štirih tabletah). To je enako 1,36% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako jemati zdravilo ZYTIGA

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

Kako velik odmerek zdravila jemati

Priporočeni odmerek je 1000 mg (štiri tablete) enkrat na dan.

Jemanje zdravila

- Zdravilo morate zaužiti.
- **Zdravila ZYTIGA ne jemljite skupaj s hrano.** Jemanje zdravila ZYTIGA s hrano lahko povzroči, da telo absorbira več zdravila, kot je potrebno in to lahko povzroči neželene učinke.
- Tablete zdravila ZYTIGA jemljite v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo ZYTIGA se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA (glejte poglavje 2 "Zdravilo ZYTIGA skupaj s hrano").
- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablet ne smete drobiti.
- Zdravilo ZYTIGA je treba jemati sočasno z zdravilom, ki se imenuje prednizon oziroma prednizolon. Pri jemanju prednizona ali prednizolona natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
- V času jemanja zdravila ZYTIGA morate vsak dan jemati prednizon ali prednizolon.
- V primeru nujnega medicinskega stanja boste morda morali jemati več prednizona ali prednizolona. Zdravnik vam bo povedal, če boste morali spremeniti odmerek prednizona ali prednizolona. Prednizon ali prednizolon lahko prenehate jemati le, če vam tako naroči zdravnik.

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ZYTIGA, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo ZYTIGA

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

Če ste prenehali jemati zdravilo ZYTIGA

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

Drugi možni neželeni učinki:

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

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

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

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

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

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

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

vnetje pljuč (alergijski alveolitis)

odpoved delovanja jeter (akutna odpoved jeter)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

srčni infarkt, spremembe elektrokardiograma – EKG (podaljšanje intervala QT) in hude alergijske reakcije z oteženim požiranjem ali dihanjem, otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla, ali srbečim izpuščajem.

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

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

5. Shranjevanje zdravila ZYTIGA

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ZYTIGA

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

Izgled zdravila ZYTIGA in vsebina pakiranja

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Navodilo za uporabo

ZYTIGA 500 mg filmsko obložene tablete abirateronacetat

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo ZYTIGA in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZYTIGA

Ne jemljite zdravila ZYTIGA

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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če imate težave z jetri,

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

Zdravniku povejte, če imate:

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

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

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

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

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

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

Krvni testi

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo ZYTIGA

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

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

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

Zdravniku povejte, če jemljete zdravila:

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

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

Zdravnika obvestite, če jemljete katero od navedenih zdravil.

Zdravilo ZYTIGA skupaj s hrano

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

Nosečnost in dojenje

Zdravilo ZYTIGA ni namenjeno uporabi pri ženskah.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo in natrij

- Zdravilo ZYTIGA vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.
- Zdravilo vsebuje 27 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na odmerek (v dveh tabletah). To je enako 1,35% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako jemati zdravilo ZYTIGA

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

Kako velik odmerek zdravila jemati

Priporočeni odmerek je 1000 mg (dve tableti) enkrat na dan.

Jemanje zdravila

- Zdravilo morate zaužiti.
- **Zdravila ZYTIGA ne jemljite skupaj s hrano.** Jemanje zdravila ZYTIGA s hrano lahko povzroči, da telo absorbira več zdravila, kot je potrebno in to lahko povzroči neželene učinke.
- Tablete zdravila ZYTIGA jemljite v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo ZYTIGA se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila ZYTIGA (glejte poglavje 2 "Zdravilo ZYTIGA skupaj s hrano").
- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablet ne smete zdrobiti.
- Zdravilo ZYTIGA je treba jemati sočasno z zdravilom, ki se imenuje prednizon oziroma prednizolon. Pri jemanju prednizona ali prednizolona natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
- V času jemanja zdravila ZYTIGA morate vsak dan jemati prednizon ali prednizolon.
- V primeru nujnega medicinskega stanja boste morda morali jemati več prednizona ali prednizolona. Zdravnik vam bo povedal, če boste morali spremeniti odmerek prednizona ali prednizolona. Prednizon ali prednizolon lahko prenehate jemati le, če vam tako naroči zdravnik.

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ZYTIGA, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo ZYTIGA

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

Če ste prenehali jemati zdravilo ZYTIGA

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

Drugi možni neželeni učinki:

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

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

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

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

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

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

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

vnetje pljuč (alergijski alveolitis)

odpoved delovanja jeter (akutna odpoved jeter)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

srčni infarkt, spremembe elektrokardiograma – EKG (podaljšanje intervala QT) in hude alergijske reakcije z oteženim požiranjem ali dihanjem, otekanjem obraza, ustnic, jezika ali grla, ali srbečim izpuščajem.

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

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

5. Shranjevanje zdravila ZYTIGA

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ZYTIGA

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

Izgled zdravila ZYTIGA in vsebina pakiranja

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

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

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

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

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

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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