

1. NÁZOV LIEKU

ZYTIGA 250 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 250 mg abiraterón acetátu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 189 mg laktózy a 6,8 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele oválne tablety (15,9 mm dlhé x 9,5 mm široké), s označením AA250 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZYTIGA je indikovaná spolu s prednizónom alebo prednizolónom na:

- liečbu novodiagnostikovaného vysoko rizikového metastázujúceho, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) u dospelých mužov v kombinácii s androgénovou depriváčnou liečbou (ADT, androgen deprivation therapy) (pozri časť 5.1).
- liečbu metastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer) u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgén depriváčnej liečby a u ktorých dosiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia (pozri časť 5.1).
- liečbu mCRPC u dospelých mužov, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po chemoterapii s obsahom docetaxelu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek predpisuje lekár so špecializáciou v príslušnom odbore.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1000 mg (štyri 250 mg tablety) ako jednorazová dávka za deň, ktorá sa nesmie užívať spolu s jedlom (pozri „Spôsob podávania“ nižšie). Užívanie tabliet s jedlom zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu (pozri časti 4.5 a 5.2).

Dávkovanie prednizónu alebo prednizolónu

Pri mHSPC sa ZYTIGA užíva s 5 mg prednizónu alebo prednizolónu denne.

Pri mCRPC sa ZYTIGA užíva s 10 mg prednizónu alebo prednizolónu denne.

U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Odporúčané sledovanie

Pred začiatkom terapie, ako aj každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz za mesiac je potrebné merať hodnoty sérových transamináz. Tlak krvi, sérový draslík a retenciu tekutín treba monitorovať raz mesačne (pozri časť 4.4). Pacientov s významným rizikom kongestívneho zlyhania srdca treba sledovať každé 2 týždne počas prvých troch mesiacov liečby a následne jedenkrát mesačne (pozri časť 4.4).

U pacientov s existujúcou hypokaliémiou alebo u pacientov, u ktorých sa vyvinie hypokaliémia počas liečby liekom ZYTIGA, zvažte udržanie hladiny draslíka u pacienta $\geq 4,0$ mM.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie toxicita ≥ 3 . stupňa, vrátane hypertenzie, hypokaliémie, opuchu a iné, nemineralokortikoidné toxicity, sa má liečba pozastaviť a má sa začať vhodná liečba. Liečba liekom ZYTIGA sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu 1. stupeň závažnosti alebo východiskovú hodnotu.

V prípade, že sa vynechá denná dávka či už lieku ZYTIGA, prednizónu alebo prednizolónu, je potrebné v liečbe pokračovať nasledujúci deň zvyčajnou dennou dávkou.

Hepatotoxicita

U pacientov, u ktorých sa objaví počas liečby hepatotoxicita (alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza [AST] sa zvýši 5-násobne nad hornú hranicu normy [HHN]), je potrebné liečbu okamžite zastaviť (pozri časť 4.4). Liečbu je možné obnoviť po normalizácii hepatálnych testov pacienta na pôvodnú úroveň so zníženou dávkou na 500 mg (dve tablety) raz denne. Pri obnovení liečby je potrebné u pacientov monitorovať hodnoty sérových transamináz najmenej každé dva týždne počas prvých troch mesiacov a potom raz za mesiac. Ak sa pri zníženej dávke 500 mg denne znova prejaví hepatotoxicita, liečbu je potrebné ukončiť.

Ak sa u pacienta kedykoľvek počas liečby objaví závažná hepatotoxicita (ALT alebo AST 20-násobok HHN), liečbu je potrebné ukončiť a nemá sa viac obnoviť.

Porucha funkcie pečene

Nie je nutné upravovať dávkovanie u pacientov s už existujúcou miernou poruchou funkcie pečene, Childova-Pughova trieda A.

Preukázalo sa, že stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu približne 4-násobne po podaní jednorazových perorálnych dávok 1 000 mg abiraterónu acetátu (pozri časť 5.2). Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abiraterónu acetátu, keď sa podával pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C). Nemožno predpovedať žiadnu úpravu dávky. Použitie lieku ZYTIGA sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos zjavne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). ZYTIGA sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je nutné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Neexistuje však klinická skúsenosť u pacientov s karcinómom prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití ZYTIGY v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

ZYTIGA je určená na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať minimálne jednu hodinu pred alebo minimálne dve hodiny po jedle. Treba ich prehĺtať celé a zapíjať vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ženy, ktoré sú alebo potenciálne môžu byť gravidné (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie pečene [Childova-Pughova trieda C (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2)].
- ZYTIGA je kontraindikovaná s prednizónom alebo prednizolónom v kombinácii s Ra-223.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia, hypokaliémia, retencia tekutín a zlyhanie srdca v dôsledku nadbytku mineralokortikoidov

ZYTIGA môže spôsobiť hypertenziu, hypokaliémiu a zadržiavanie tekutín (pozri časť 4.8), čo je dôsledok zvýšenej hladiny mineralokortikoidov vyplývajúcej z inhibície CYP17 (pozri časť 5.1). Súčasné podávanie kortikosteroidu potláča vylučovanie adrenokortikotropného hormónu (ACTH), čo má za následok zmiernenie incidencie a závažnosti týchto nežiaducich reakcií. Opatrnosť sa vyžaduje v liečbe pacientov, ktorých aktuálny zdravotný stav môže byť zhoršený zvýšením tlaku krvi, hypokaliémiou (napr. u pacientov liečených srdcovými glykozidmi), alebo zadržiavaním tekutín (napr. u pacientov so zlyhaním srdca, závažnou alebo nestabilnou angínou pectoris, nedávnym infarktom myokardu alebo ventrikulárnou arytmiou a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek).

ZYTIGA sa má používať opatrne u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze. Zo štúdií fázy III s liekom ZYTIGA boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, klinicky významným ochorením srdca s dokumentovaným infarktom myokardu, alebo arteriálnymi trombotickými príhodami za posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou alebo zlyhaním srdca triedy III alebo IV (štúdia 301) alebo zlyhanie srdca triedy II až IV (štúdie 3011 a 302) podľa New York Heart Association (NYHA) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. V štúdiách 3011 a 302 boli vylúčení pacienti s atriálnou fibriláciou alebo inou srdcovou arytmiou, ktorá si vyžadovala liečbu. Bezpečnosť u pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) < 50 % alebo zlyhávaním srdca triedy III alebo IV podľa NYHA (v štúdiu 301) alebo zlyhávaním srdca triedy II až IV podľa NYHA (v štúdiách 3011 a 302) nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pred začatím liečby u pacientov s významným rizikom kongestívneho zlyhania srdca (napr. zlyhanie srdca, nekontrolovaná hypertenzia alebo srdcové príhody ako napríklad ischemická choroba srdca v anamnéze) zväzte posúdenie funkcie srdca (napr. echokardiogram). Pred začatím liečby liekom ZYTIGA sa má liečiť zlyhanie srdca a majú sa optimalizovať funkcie srdca. Hypertenzia, hypokaliémia a zadržiavanie tekutín sa má upraviť a kontrolovať. Počas liečby sa má každé 2 týždne v prvých 3 mesiacoch, a potom na mesačnej báze sledovať tlak krvi, hladina draslíka v sére, zadržiavanie tekutín (nárast hmotnosti, periférny opuch) a iné známky a príznaky kongestívneho zlyhania srdca a abnormality sa majú upraviť. V súvislosti s liečbou ZYTIGOU bolo u pacientov s hypokaliémiou pozorované predĺženie QT intervalu. Posúďte funkčnosť srdca ako je klinicky indikované, začnite vhodnú liečbu a zväzte prerušenie tejto liečby, ak sa vyskytne klinicky významný pokles vo funkčnosti srdca (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita a porucha funkcie pečene

V kontrolovaných klinických štúdiách sa vyskytlo výrazné zvýšenie hodnôt hepatálnych enzýmov, čo viedlo k prerušeniu liečby alebo zmene dávkovania (pozri časť 4.8). Hladina sérových transamináz sa má merať pred začiatkom terapie, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz mesačne. Ak sa objavia klinické príznaky alebo známky poukazujúce na hepatotoxicitu, je potrebné okamžite stanoviť sérové transaminázy. Ak sa kedykoľvek ALT alebo AST zvýši 5-násobne nad HHN, terapiu je potrebné okamžite prerušiť a dôkladne monitorovať funkciu pečene. Obnovenie liečby je možné uskutočniť až po návrate hepatálnych testov pacienta na východiskové hodnoty, pričom sa liek podáva v zníženej dávke (pozri časť 4.2).

Ak sa kedykoľvek počas terapie u pacientov objaví závažná hepatotoxicita (ALT alebo AST je 20-násobne vyššia než HHN), liečba sa má ukončiť a u týchto pacientov sa už nemá obnoviť.

Pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatítidou boli vylúčení z klinických štúdií, z toho dôvodu neexistujú žiadne údaje, ktoré by podporovali použitie lieku ZYTIGA v tejto populácii.

Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abiraterón acetátu, keď sa podával pacientom so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C). Použitie lieku ZYTIGA sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene, u ktorých by mal prínos zjavne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). ZYTIGA sa nemá používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Počas postmarketingového sledovania boli zriedkavo hlásené prípady akútneho zlyhania pečene a fulminantnej hepatitídy, niektoré so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8).

Ukončenie liečby kortikosteroidmi a zvládanie stresových situácií

V prípade, že sa u pacientov ukončí liečba prednizónom alebo prednizolónom, odporúča sa opatrnosť a monitorovanie s ohľadom na adrenokortikálnu insuficienciu. Ak sa ZYTIGA naďalej podáva aj po tom, ako bola ukončená liečba kortikosteroidmi, je potrebné pacientov sledovať z hľadiska príznakov nadbytku mineralokortikoidov (pozri informáciu vyššie).

U pacientov, ktorí dostávajú prednizón alebo prednizolón a sú vystavení neobvyklému stresu, je možné indikovať zvýšenú dávku kortikosteroidov pred stresujúcou situáciou, počas nej alebo po nej.

Kostná denzita

U mužov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty sa môže vyskytnúť zníženie kostnej denzity. Použitie lieku ZYTIGA v kombinácii s glukokortikoidmi môže tento účinok zosilniť.

Predošlé užívanie ketokonazolu

U pacientov, ktorí sa predtým liečili na karcinóm prostaty ketokonazolom, možno očakávať nižší podiel odpovedí.

Hyperglykémia

Užívanie glukokortikoidov môže zvýšiť hyperglykémiu, preto sa má u pacientov s diabetom často merať hladina cukru v krvi.

Hypoglykémia

U pacientov s už existujúcim diabetom užívajúcich pioglitazón alebo repaglinid boli pri užívaní lieku ZYTIGA v kombinácii s prednizónom/prednizolónom hlásené prípady hypoglykémie (pozri časť 4.5); preto je u pacientov s diabetom potrebné sledovať hladinu cukru v krvi.

Použitie s chemoterapiou

Bezpečnosť a účinnosť súčasného užívania lieku ZYTIGA s cytotoxickou chemoterapiou nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Intolerancia pomocných látok

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. Tento liek tiež obsahuje viac ako 1 mmol (alebo 27,2 mg) sodíka na jednu dávku pozostávajúcu zo štyroch tabliet. Treba to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Potenciálne riziká

U mužov s metastázujúcim karcinómom prostaty, vrátane tých, ktorí sa liečia liekom ZYTIGA, sa môže objaviť anémia a sexuálna dysfunkcia.

Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov liečených liekom ZYTIGA boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby a zlepšila sa po vysadení lieku ZYTIGA.

U pacientov súbežne liečených liekmi, o ktorých je známe, že súvisia s myopatiou/rabdomyolýzou, sa odporúča opatrnosť.

Interakcie s inými liekmi

Z dôvodu rizika zníženej expozície abiraterónu sa počas liečby treba vyhnúť používaniu silných induktorov CYP3A4 okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba (pozri časť 4.5).

Kombinácia abiraterónu a prednizónu/prednizolónu s Ra-223

Liečba abiraterónom a prednizónom/prednizolónom v kombinácii s Ra-223 je kontraindikovaná (pozri časť 4.3) z dôvodu zvýšeného rizika zlomenín a tendencie k zvýšenej úmrtnosti medzi asymptomatickými a mierne symptomatickými pacientmi s karcinómom prostaty na základe pozorovania v klinických štúdiách.

Následnú liečbu s Ra-223 sa neodporúča začať najmenej 5 dní po poslednom podaní ZYTIGY v kombinácii s prednizónom/prednizolónom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv jedla na abiraterón acetát

Podávanie spolu s jedlom významne zvyšuje vstrebávanie abiraterón acetátu. Účinnosť a bezpečnosť pri podávaní spolu s jedlom nebola stanovená, preto sa tento liek nesmie užívať s jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Interakcie s inými liekmi

Potenciál iných liekov ovplyvniť expozície abiraterónu

V klinickej interakčnej štúdii farmakokinetiky u zdravých jedincov predliečených rifampicínom, silným induktorom CYP3A4, v dávke 600 mg denne počas 6 dní, po ktorej nasledovala jednorazová dávka abiraterón acetátu 1 000 mg, sa priemerná plazmatická AUC_{∞} abiraterónu znížila o 55 %.

Používaniu silných induktorov CYP3A4 (napr., fenytoín, karbamazepín, rifampicín, rifabutín, rifapentín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) sa počas liečby treba vyhnúť okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba.

V samostatnej klinickej interakčnej štúdii farmakokinetiky u zdravých jedincov nemalo súbežné podávanie ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A4, klinicky významný vplyv na farmakokinetiku abiraterónu.

Potenciál ovplyvniť expozície iným liekom

Abiraterón je inhibítora hepatálnych lieky metabolizujúcich enzýmov CYP2D6 a CYP2C8.

V klinickej štúdii na stanovenie účinkov abiraterón acetátu (spolu s prednizónom) na jednorazovú dávku dextrometorfánu, substrátu CYP2D6, sa systémová expozícia (AUC) dextrometorfánu zvýšila približne 2,9-násobne. AUC_{24} dextrometorfánu, aktívneho metabolitu dextrometorfánu, sa zvýšila približne o 33 %.

Odporúča sa opatrnosť v prípade, že podávanie spolu s liekmi aktivovanými alebo metabolizovanými prostredníctvom CYP2D6, najmä s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický index. Je potrebné zvážiť zníženie dávky liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2D6 zahŕňajú metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidón, propafenón, flekainid, kodeín, oxykodón a tramadol (posledné tri lieky potrebujú CYP2D6 na vytvorenie svojich aktívnych analgetických metabolitov).

V štúdii liekových interakcií s CYP2C8 u zdravých osôb sa AUC pioglitazónu zvýšila o 46 % a AUC M-III a M-IV, aktívnych metabolitov pioglitazónu, sa znížili o 10 %, keď sa pioglitazón podával spolu s jednorazovou dávkou 1000 mg abiraterón acetátu. U pacientov sa majú sledovať prejavy toxicity súvisiace so substrátom CYP2C8 s úzkym terapeutickým indexom, ak sa užívajú súbežne. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 zahŕňajú pioglitazón a repaglinid (pozri časť 4.4).

Ukázalo sa, že hlavné metabolity abiraterón sulfát a N-oxid abiraterón sulfát inhibujú *in vitro* vychytávanie transportéra OATP1B1 hepatocytom, čo následne môže zvýšiť koncentráciu liekov vylučovaných prostredníctvom OATP1B1. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje, ktoré by potvrdili interakciu súvisiacu s transportérom.

Užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Vzhľadom na to, že androgén deprivačná liečba môže predlžovať QT interval, odporúča sa opatrnosť, keď sa ZYTIGA podáva s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo s liekmi, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes, ako sú antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď.

Užívanie so spironolaktómom

Spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvýšiť hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA). Užívanie so ZYTIGOU sa neodporúča (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

K dispozícii nie sú žiadne údaje o humánnom použití lieku ZYTIGA v gravidite a tento liek nie je určený na užívanie u žien v reprodukčnom veku.

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či abiraterón alebo jeho metabolity sú prítomné v sperme. Ak pacient sexuálne žije s gravidnou partnerkou, je potrebné používať kondóm. Ak pacient sexuálne žije so ženou v reprodukčnom veku, je potrebné používať kondóm spolu s ďalšou účinnou antikoncepciou metódou. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

ZYTIGA nie je určená na užívanie u žien a je kontraindikovaná u žien, ktoré sú alebo potenciálne môžu byť gravidné (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie

ZYTIGA nie je určená na užívanie u žien.

Fertilita

Abiraterón ovplyvnil fertilitu u samcov a samíc potkanov, ale tieto účinky boli úplne reverzibilné (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ZYTIGA nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V analýze nežiaducich reakcií zlúčených štúdií fázy III so ZYTIGOU, nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u $\geq 10\%$ pacientov, boli periférny edém, hypokaliémia, hypertenzia, infekcia močových ciest a zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy. Iné dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú poruchy srdca, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickú alveolitídu.

ZYTIGA môže vyvolávať hypertenziu, hypokaliémiu a retenciu tekutín ako farmakodynamický dôsledok svojho mechanizmu účinku. V štúdiách fázy III sa predpokladané mineralokortikoidné nežiaduce reakcie častejšie pozorovali u pacientov liečených abiraterón acetátom než u pacientov, ktorí dostávali placebo: hypokaliémia 18 % oproti 8 %, hypertenzia 22 % oproti 16 % a retencia

tekutín (periférny edém) 23 % oproti 17 % (v poradí liek – placebo). U pacientov liečených abiraterón acetátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, sa pozoroval: 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypokaliémie u 6 % v porovnaní s 1 %; 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypertenzie u 7 % v porovnaní s 5 % a retencia tekutín (periférny edém) 3. a 4. stupňa u 1 % v porovnaní s 1 % pacientov. Vo všeobecnosti sa mineralokortikoidné reakcie dali úspešne medicínsky zvládnuť. Súbežné podávanie kortikosteroidu znižuje incidenciu a zmiernuje závažnosť uvedených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách u pacientov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty, ktorí užívali LHRH alebo ktorí boli v minulosti liečení orchiektómiou, sa liek ZYTIGA podával v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu (5 mg alebo 10 mg denne v závislosti na indikácii).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a postmarketingových skúseností sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie zistené v klinických štúdiách a postmarketingovom používaní

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia a frekvencia
Infekcie a nákazy	veľmi časté: infekcia močových ciest časté: sepsa
Poruchy imunitného systému	neznáme: anafylaktické reakcie
Poruchy endokrinného systému	menej časté: adrenálna insuficiencia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté: hypokaliémia časté: hypertriglyceridémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté: srdcové zlyhanie*, angína pectoris, atriálna fibrilácia, tachykardia menej časté: iné arytmie neznáme: infarkt myokardu, predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	veľmi časté: hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé: alergická alveolitída ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté: diarea časté: dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté: zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy ^b zriedkavé: fulminantná hepatitída, akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté: vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté: myopatia, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	časté: hematúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté: periférny edém
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	časté: zlomeniny**

-
- * Pod srdcové zlyhanie sa zaraďuje aj kongestívne srdcové zlyhanie, dysfunkcia ľavej komory a zníženie ejekčnej frakcie.
 - ** Zlomeniny zahŕňajú osteoporózu a všetky zlomeniny okrem patologických zlomenín.
 - ^a Spontánne hlásenia z postmarketingových skúseností.
 - ^b Zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy zahŕňajú zvýšenie ALT, zvýšenie AST a abnormálnu funkciu pečene.

U pacientov liečených abiraterón acetátom sa vyskytli nasledujúce nežiaduce liekové reakcie 3. stupňa CTCAE (verzia 4.0): hypokaliémia 5 %; infekcia močových ciest 2 %; zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy 4 %; hypertenzia 6 %; zlomeniny 2 %; periférny edém, srdcové zlyhávajúce a atriálna fibrilácia – každá reakcia s frekvenciou 1 %. Hypertriglyceridémia a angína pectoris 3. stupňa CTCAE (verzia 4.0) sa vyskytli u < 1 % pacientov. Infekcia močových ciest, zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy, hypokaliémia, srdcové zlyhávajúce, atriálna fibrilácia a zlomeniny 4. stupňa CTCAE (verzia 4.0) sa vyskytli u < 1 % pacientov.

Vyššia incidencia hypertenzie a hypokaliémie bola pozorovaná v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011). Hypertenzia bola hlásená u 36,7 % pacientov v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011) v porovnaní s 11,8 % v štúdiu 301 a s 20,2 % v štúdiu 302. Hypokaliémia bola pozorovaná u 20,4 % pacientov v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011) v porovnaní s 19,2 % v štúdiu 301 a s 14,9 % v štúdiu 302.

Incidencia a závažnosť nežiaducich udalostí bola vyššia v podskupine pacientov s východiskovou hodnotou výkonnostného stavu ECOG 2 a tiež u starších pacientov (≥ 75 rokov).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Kardiovaskulárne reakcie

Z troch štúdií III. fázy boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, s klinicky významným ochorením srdca ako dokázaný infarkt myokardu alebo arteriálne trombotické príhody za posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou pectoris, zlyhaním srdca triedy III alebo IV (štúdia 301) alebo zlyhaním srdca triedy II až IV (štúdie 3011 a 302) podľa Newyorskej kardiologickej spoločnosti (NYHA, z angl. New York Heart Association) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. Všetci zaradení pacienti (aktívne liečení aj liečení placebom) súbežne dostávali androgén depriváciu, prevažne s použitím analógov LHRH, čo bolo spojené s cukrovkou, infarktom myokardu, cerebrovaskulárnou príhodou a náhlou kardiálnou smrťou. Incidencie kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií v štúdiu III. fázy u pacientov užívajúcich abiraterón acetát v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo, boli nasledovné: atriálna fibrilácia 2,6 % vs 2,0 %, tachykardia 1,9 % vs 1,0 %, angína pectoris 1,7 % vs 0,8 %, zlyhanie srdca 0,7 % vs 0,2 %, a arytmia 0,7 % vs 0,5 %.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených abiraterón acetátom bola hlásená hepatotoxicita so zvýšenými hodnotami ALT, AST a celkového bilirubínu. V rámci klinických štúdií fázy III bola hepatotoxicita 3. a 4. stupňa (napr. zvýšenie ALT alebo AST na > 5-násobok hornej hranice normy (HHN) alebo zvýšenie bilirubínu na > 1,5-násobok HHN) hlásená približne u 6 % pacientov, ktorí dostávali abiraterón acetát, zvyčajne počas prvých 3 mesiacov od začiatku liečby. V štúdiu 3011 bola hepatotoxicita 3. alebo 4. stupňa pozorovaná u 8,4 % pacientov liečených ZYTIGOU. Desať pacientov dostávajúcich ZYTIGU ukončilo liečbu z dôvodu hepatotoxicity; dvaja mali hepatotoxicitu 2. stupňa, šiesti mali hepatotoxicitu 3. stupňa a dvaja mali hepatotoxicitu 4. stupňa. V štúdiu 3011 nezomrel z dôvodu hepatotoxicity ani jeden pacient. V klinických štúdiách fázy III u pacientov, ktorí mali východiskové hodnoty ALT alebo AST zvýšené, bola väčšia pravdepodobnosť, že u nich dôjde k zvýšeným hodnotám hepatálnych testov v porovnaní s pacientmi, ktorí začínali s normálnymi hodnotami. Keď sa pozorovalo zvýšenie buď ALT alebo AST na > 5-násobok HHN, alebo zvýšenie bilirubínu na > 3-násobok HHN, podávanie abiraterón acetátu sa prerušilo alebo sa ukončilo. Vo dvoch prípadoch došlo k výraznému zvýšeniu hodnôt hepatálnych testov (pozri časť 4.4). Títo dvaja pacienti s normálnou východiskovou funkciou pečene mali zvýšené ALT alebo AST na 15- až 40-násobok HHN a bilirubín na 2- až 6-násobok HHN. Po ukončení liečby sa u oboch pacientov hodnoty hepatálnych testov normalizovali a u jedného pacienta sa liečba obnovila bez toho, že by sa uvedené zvýšené hodnoty zopakovali. V štúdiu 302 bolo pozorované zvýšenie hodnôt ALT alebo AST 3. alebo 4. stupňa u 35 (6,5 %) pacientov liečených

abiraterón acetátom. Zvýšené hodnoty aminotransferázy ustúpili u všetkých pacientov okrem 3 (2 s novými mnohonásobnými metastázami v pečeni a 1 so zvýšenou hodnotou AST približne 3 týždne po poslednej dávke abiraterón acetátu). V klinických štúdiách fázy III bolo prerušenie liečby z dôvodu zvýšených hodnôt ALT a AST alebo abnormálnej funkcie pečene hlásené u 1,1 % pacientov liečených abiraterón acetátom a u 0,6 % pacientov liečených placebom; žiadne úmrtie nebolo hlásené z dôvodu hepatotoxicity.

V klinických skúšaní sa riziko hepatotoxicity zmiernilo vylúčením pacientov s východiskovou hepatitídou alebo významnými abnormalitami pečeňových testov. Zo štúdie 3011 boli vylúčení pacienti s východiskovou hodnotou ALT a AST > 2,5 x HHN, bilirubínom > 1,5 x HHN alebo pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatitídou alebo chronickým ochorením pečene; ascitom alebo poruchami krvácania kvôli dysfunkcii pečene. Zo štúdie 301 boli vylúčení pacienti s východiskovými hodnotami ALT a AST \geq 2,5-násobok HHN bez prítomnosti metastáz v pečeni a > 5-násobku HHN, v prítomnosti metastáz v pečeni. Pacienti s metastázami v pečeni neboli vhodní a pacienti s východiskovou hladinou ALT a AST \geq 2,5x HHN boli vylúčení zo štúdie 302. Abnormálne hodnoty hepatálnych testov, ku ktorým došlo u pacientov zúčastňujúcich sa na klinických skúšaní, boli rázne riešené požiadavkou na prerušenie liečby a povolením vrátiť sa k liečbe len po tom, ak sa hodnoty hepatálnych testov u daného pacienta dostali späť na východiskové hodnoty (pozri časť 4.2). Pacienti so zvýšením ALT alebo AST na > 20-násobok HHN sa k liečbe nevrátili. Bezpečnosť opakovanej liečby u týchto pacientov nie je známa. Mechanizmus hepatotoxicity nie je objasnený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

-

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním liekom ZYTIGA u ľudí sú obmedzené.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania je potrebné podávanie ukončiť a pristúpiť k všeobecným podporným opatreniam, vrátane monitorovania arytmií, hypokaliémie a znakov a príznakov retencie tekutín. Zároveň je potrebné vyhodnocovať funkciu pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: endokrinná liečba, iné antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, ATC kód: L02BX03

Mechanizmus účinku

Abiraterón acetát (ZYTIGA) sa konvertuje v podmienkach *in vivo* na abiraterón, inhibítor biosyntézy androgénov. Konkrétne, abiraterón selektívne inhibuje enzým 17 α -hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17). Tento enzým sa nachádza a je potrebný na biosyntézu androgénu v tkanive semenníkov, nadobličiek a v nádorovom tkanive prostaty. CYP17 katalyzuje premenu pregnenolónu a progesterónu na prekurzory testosterónu, DHEA a androstendionu (v danom poradí) prostredníctvom 17 α -hydroxylácie a štiepenia väzby C17,20. Inhibícia CYP17 má za následok taktiež zvýšenú tvorbu mineralokortikoidov v nadobličkách (pozri časť 4.4).

Karcinóm prostaty citlivý na androgény odpovedá na liečbu, ktorá znižuje hladinu androgénov. Androgén deprivačná terapia, ako je liečba analógmi LHRH alebo orchiektómia, znižuje tvorbu androgénov v semenníkoch, avšak nemá vplyv na tvorbu androgénov v nadobličkách alebo v nádore. Terapia liekom ZYTIGA znižuje sérový testosterón na nedetekovateľnú hladinu (pri použití komerčných testov) v prípade, že sa podáva spolu s analógmi LHRH (alebo orchiektómiou).

Farmakodynamické účinky

ZYTIGA znižuje hladinu sérového testosterónu a iných androgénov na úroveň nižšiu než je hladina, ktorá sa dosahuje použitím samotných analógov LHRH alebo orchiektómie. Je to dôsledok selektívnej inhibície enzýmu CYP17, ktorý je potrebný na biosyntézu androgénov. PSA slúži u pacientov s karcinómom prostaty ako biomarker. V klinickej štúdií III. fázy s účasťou pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca chemoterapia s taxánmi, sa u 38 % pacientov liečených abiraterón acetátom, oproti 10 % pacientov, čo dostávali placebo, zaznamenal prínajmenšom 50 % pokles oproti východiskovej hladine PSA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bola stanovená v troch randomizovaných placebo kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách III. fázy (štúdie 3011, 302 a 301) s pacientmi s mHSPC a mCRPC. Štúdia 3011 zahŕňala pacientov, u ktorých bol novodiagnostikovaný (do 3 mesiacov od randomizácie) mHSPC a ktorí mali vysoko rizikové prognostické faktory. Prognóza s vysokým rizikom bola definovaná ako výskyt najmenej 2 z nasledujúcich 3 rizikových faktorov: (1) Gleasonovo skóre ≥ 8 ; (2) prítomnosť 3 alebo viacerých lézií na skene kosti; (3) prítomnosť merateľnej viscerálnej (s výnimkou ochorenia lymfatických uzlín) metastázy. V skupine s aktívnou liečbou sa ZYTIGA podávala v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu 5 mg jedenkrát denne a okrem toho ADT (antagonista LHRH alebo orchiektómia), čo predstavovalo štandardnú liečbu. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali ADT a placebo ZYTIGY a prednizónu. Do štúdie 302 boli zaradení pacienti, ktorí predtým nedostávali docetaxel; zatiaľ čo do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí dostávali predtým docetaxel. Pacienti užívali analóg LHRH alebo boli predtým liečení orchiektómiou. V skupine s aktívnou liečbou sa liek ZYTIGA podával v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali placebo a nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne.

Zmeny v sérovej koncentrácii PSA samy osebe nie vždy predpovedajú klinický prínos. Z tohto dôvodu sa vo všetkých štúdiách odporúčalo, aby pacienti zotrvali na liečbe v štúdií až do dosiahnutia kritéria pre prerušenie liečby, tak ako je to opísané nižšie pre každú štúdiu.

Vo všetkých štúdiách nebolo povolené užívanie spironolaktónu, pretože spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvýšiť hladiny PSA.

Štúdia 3011 (pacienti s novodiagnostikovaným vysoko rizikovým mHSPC)

V štúdií 3011 (n = 1199) bol medián veku zaradených pacientov 67 rokov. Počet pacientov liečených ZYTIGOU podľa rasy bol belosi 832 (69,4 %), aziati 246 (20,5 %), černosí alebo afroameričania 25 (2,1 %), iní 80 (6,7 %), neznáma/nehlásená rasa 13 (1,1 %) a americkí indiáni alebo obyvatelia Aljašky 3 (0,3 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bola 0 alebo 1 u 97 % pacientov. Pacienti so známou mozgovou metastázou, nekontrolovanou hypertenziou, významným ochorením srdca alebo zlyhaním srdca triedy II - IV podľa NYHA boli vylúčení. Pacienti, u ktorých bol metastázujúci karcinóm prostaty predtým liečený farmakoterapiou, rádioterapiou alebo chirurgicky, boli vylúčení, s výnimkou ADT do 3 mesiacov alebo 1 procedúry paliatívnej rádioterapie alebo chirurgického zákroku na liečbu príznakov následkom metastatického ochorenia. Spoločné primárne koncové ukazovatele účinnosti boli celkové prežívanie (OS, overall survival) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS, radiographic progression-free survival). Medián východiskového skóre bolesti podľa Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) bol 2,0 v skupine s liekom aj v skupine s placebo. Okrem primárnych koncových ukazovateľov bol prínos tiež hodnotený podľa času do udalosti súvisiacej so skeletom (SRE, skeletal-related event), času do ďalšej liečby karcinómu prostaty, času do začatia chemoterapie, času do progresie bolesti a času do progresie PSA. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, odvolania súhlasu s liečbou, výskytu neprijateľnej toxicity alebo úmrtia.

Prežívanie bez rádiografickej progresie bolo definované ako čas od randomizácie do výskytu rádiografickej progresie alebo úmrtia z akéhokoľvek dôvodu. Rádiografická progresia zahŕňala progresiu podľa skenu kostí (podľa modifikovaných kritérií PCWG2) alebo progresiu lézií mäkkých tkanív podľa CT alebo MRI (podľa RECIST 1.1).

Medzi liečenými skupinami bol pozorovaný významný rozdiel v rPFS (pozri Tabuľku 2 a Obrázok 1).

Tabuľka 2: Prežívanie bez rádiografickej progresie – stratifikovaná analýza; populácia všetkých zaradených pacientov (Štúdia PCR3011)

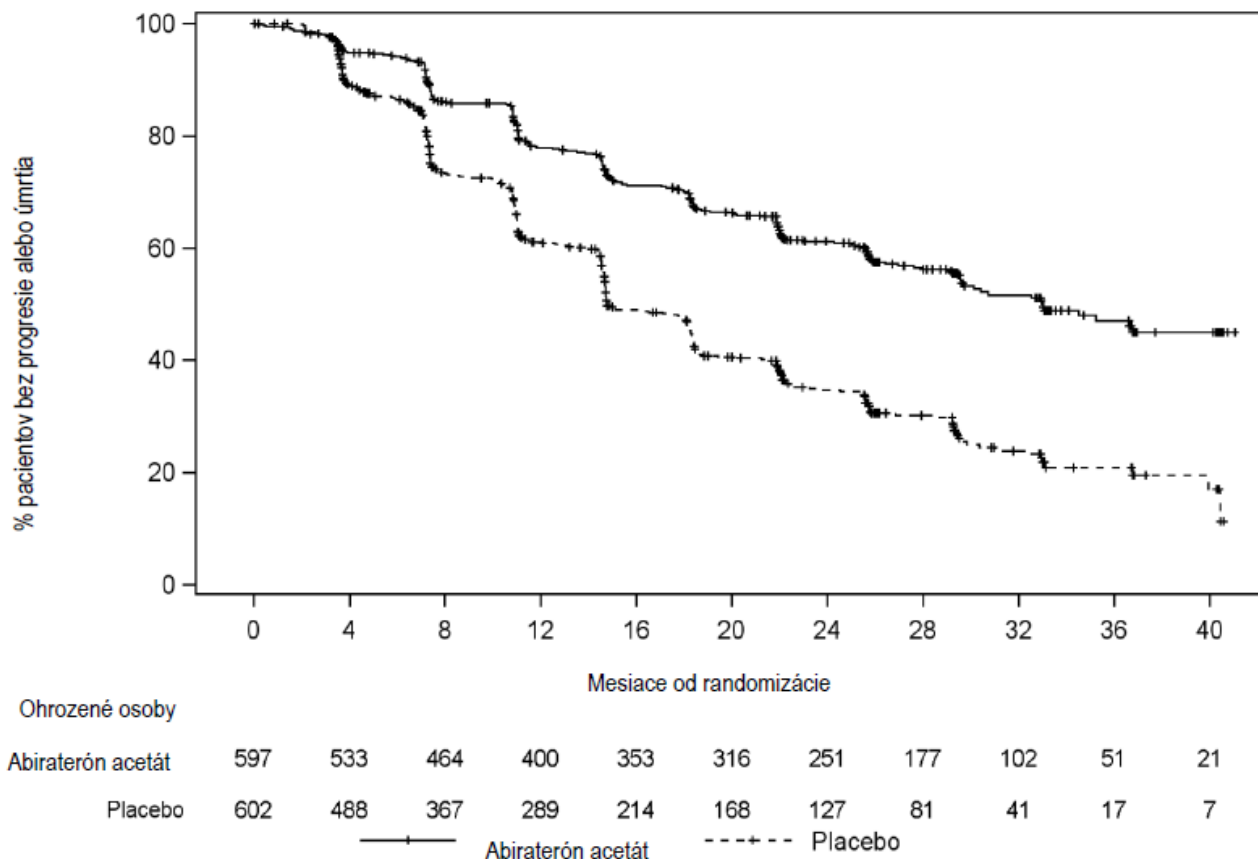
	AA-P	Placebo
Randomizovaní pacienti	597	602
Udalosť	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzurovaní	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Čas do udalosti (mesiace)		
Medián (95 % IS)	33,02 (29,57; NO)	14,78 (14,69; 18,27)
Rozsah	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
hodnota p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % IS) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Poznámka: + = cenzurované pozorovanie, NO = nemožno odhadnúť. Pri definovaní udalosti rPFS sa zvažuje rádiografická progresia a úmrtie. AA-P = osoby, ktoré dostali abiraterón acetát a prednizón.

^a Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnostného stavu ECOG (0/1 alebo 2) a viscerálnej lézie (neprítomná alebo prítomná).

^b Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio < 1 v prospech AA-P.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez rádiografickej progresie; populácia všetkých zaradených pacientov (štúdia PCR3011)



Štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v prospech AA-P plus ADT bolo pozorované s 34 % znížením rizika úmrtia v porovnaní s placebom plus ADT (HR = 0,66; 95 % IS: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (pozri Tabuľku 3 a Obrázok 2).

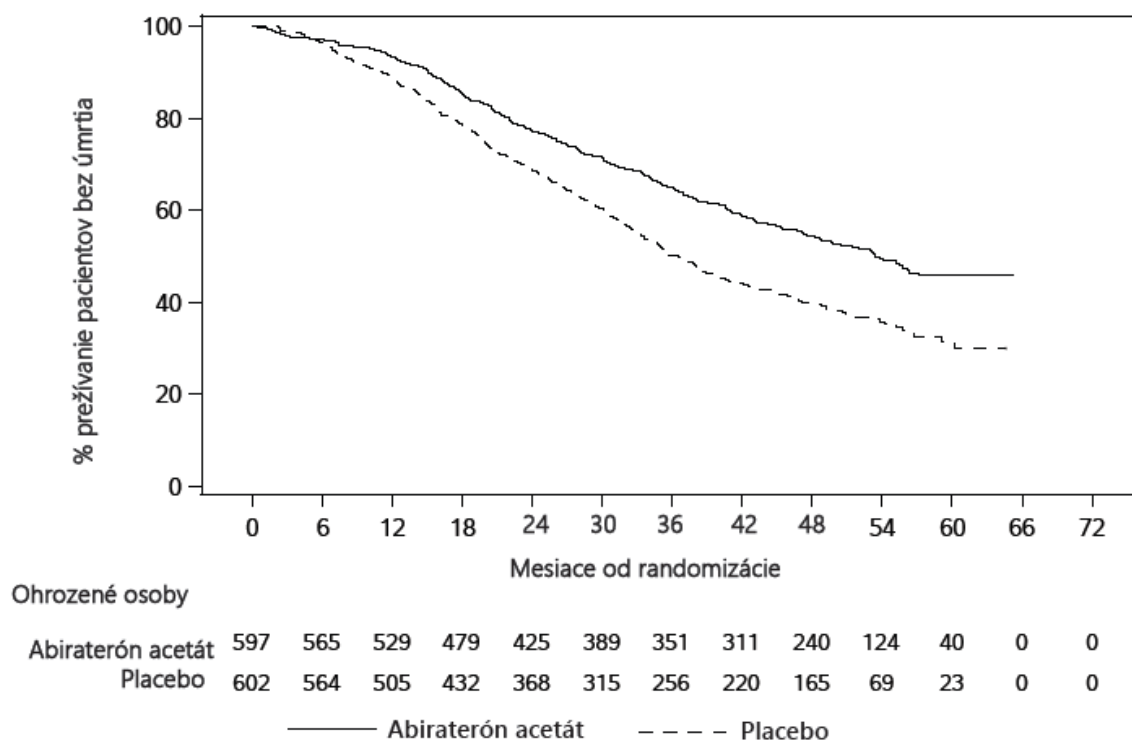
Tabuľka 3: Celkové prežívanie pacientov liečených ZYTIGOU alebo placebom v štúdií PCR3011 (analýza všetkých zaradených pacientov)

Celkové prežívanie	ZYTIGA	Placebo
	s prednizónom (n = 597)	(n = 602)
Úmrtia (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	53,3 (48,2; NO)	36,5 (33,5; 40,0)
Hazard ratio (95 % IS) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NO = nemožno odhadnúť

¹ Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio < 1 v prospech Zytigy s prednizónom.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania; populácia všetkých zaradených pacientov v analýze štúdie PCR3011



Analýzy podskupín sú konzistentne v prospech liečby ZYTIGOU. Účinok liečby AA-P na rPFS a OS vo vopred stanovených podskupinách bol priaznivý a zhodný s celkovou skúšanou populáciou, s výnimkou podskupiny s hodnotou skóre ECOG 2, kde sa nepozorovala žiadna tendencia k prínosu liečby; avšak malá veľkosť vzorky (n=40) obmedzuje prijatie akéhokoľvek významného záveru.

Okrem pozorovaných zlepšení celkového prežívania a rPFS, sa prínos liečby ZYTIGOU v porovnaní s placebom preukázal vo všetkých výhľadovo definovaných meraniach sekundárnych koncových ukazovateľov.

Štúdia 302 (pacienti, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu)

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti, ktorí boli asymptomatickí alebo mierne symptomatickí a ktorým doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia. Skóre 0-1 najhoršej intenzity bolesti (BPI-SF)

počas posledných 24 hodín bolo považované za asymptomatické a skóre 2-3 bolo považované za mierne symptomatické.

V štúdií 302 (n=1088) bol medián veku zaradených pacientov 71 rokov u pacientov liečených liekom ZYTIGA plus prednizón alebo prednizolón a 70 rokov u pacientov liečených placebom plus prednizón alebo prednizolón. Počet pacientov liečených liekom ZYTIGA podľa rasy bol kaukazská rasa 520 (95,4 %), čierna rasa 15 (2,8 %), ázijská rasa 4 (0,7 %) a iné 6 (1,1 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 u 76 % pacientov a 1 u 24 % pacientov v oboch ramenách. Päťdesiat percent pacientov malo len metastázy kostí, ďalších 31 % pacientov malo metastázy kostí a mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín a 19 % pacientov malo len metastázy mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín. Pacienti s viscerálnymi metastázami boli vylúčení. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS). Okrem primárnych koncových ukazovateľov účinnosti bol prínos tiež hodnotený podľa času do použitia opiátov na rakovinovú bolesť, času do začatia cytotoxickej chemoterapie, času do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 stupeň a času do progresie PSA na základe kritérií PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Liečba v štúdií bola prerušená v čase jednoznačnej klinickej progresie. Liečba mohla byť tiež prerušená v čase potvrdenia rádiografickej progresie podľa uváženia skúšajúceho.

Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS) bolo posúdené použitím štúdií sekvenčného snímkovania, ako je to definované kritériami PCWG2 (pre lézie kostí) a modifikovanými kritériami RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pre lézie mäkkých tkanív). Analýza rPFS použila centrálné posúdenie vyhodnotenia rádiografickej progresie.

Pri plánovanej analýze rPFS bolo k dispozícii 401 prípadov, 150 (28 %) pacientov liečených liekom ZYTIGA a 251 (46 %) pacientov liečených placebom malo rádiografický dôkaz progresie alebo zomrelo. Medzi liečenými skupinami bol pozorovaný výrazný rozdiel v rPFS (pozri Tabuľku 4 a Obrázok 3).

Tabuľka 4: Štúdia 302: Prežívanie bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

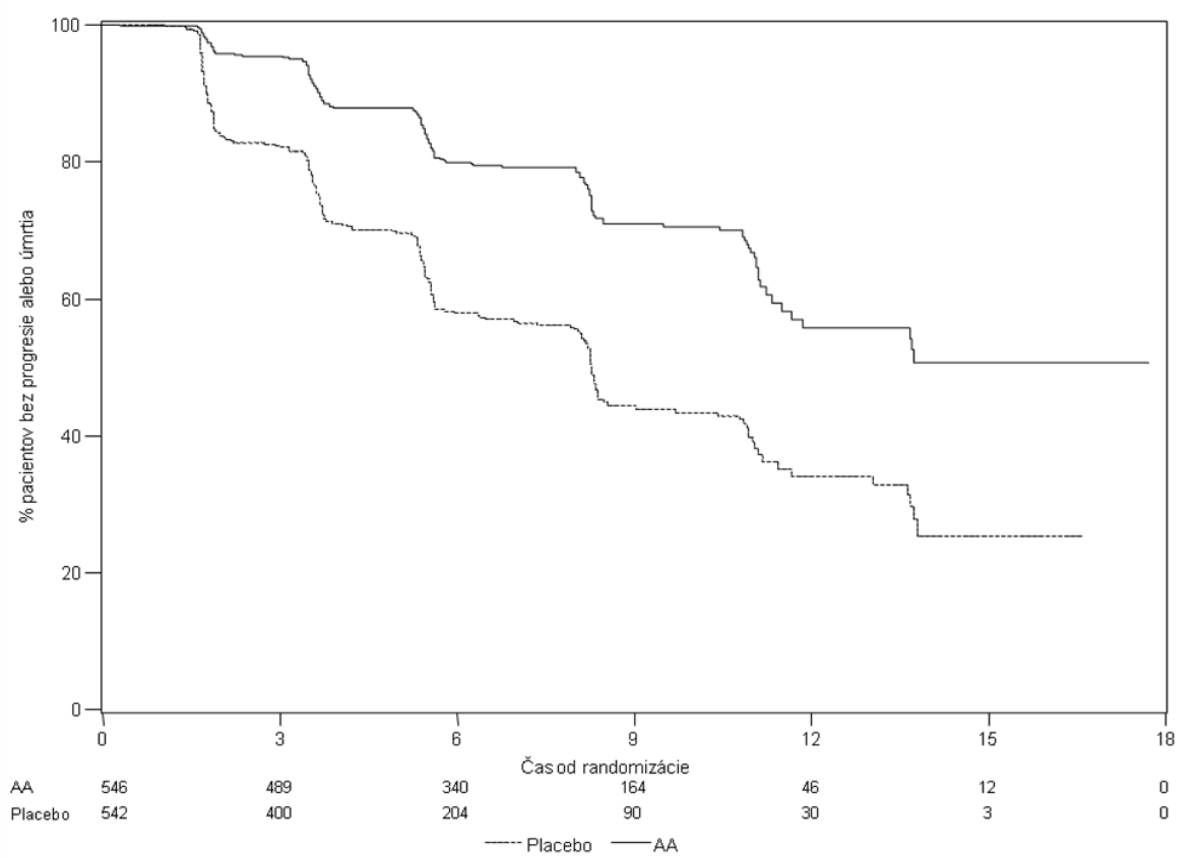
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)		
Progresia alebo úmrtie	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v mesiacoch (95 % IS)	nebolo dosiahnuté (11,66; NO)	8,3 (8,12; 8,54)
hodnota p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (95 % IS)	0,425 (0,347; 0,522)	

NO = nemožno odhadnúť

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Hazard ratio < 1 v prospech lieku ZYTIGA

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou



AA = ZYTIGA

Údaje o pacientoch boli naďalej zbierané až do termínu druhej predbežnej analýzy celkového prežívania (OS, z angl. overall survival). Rádiografické posúdenie rPFS vykonané skúšajúcim následne po analýze citlivosti sa uvádza v Tabuľke 5 a na Obrázku 4.

Šesťstosedem (607) pacientov malo rádiografickú progresiu alebo zomrelo: 271 (50 %) v skupine s abiraterón acetátom a 336 (62 %) v skupine s placebom. Liečba abiraterón acetátom znížila riziko rádiografickej progresie alebo úmrtia o 47 % v porovnaní s placebom (HR = 0,530; 95 % IS: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medián rPFS bol 16,5 mesiacov v skupine s abiraterón acetátom a 8,3 mesiacov v skupine s placebom.

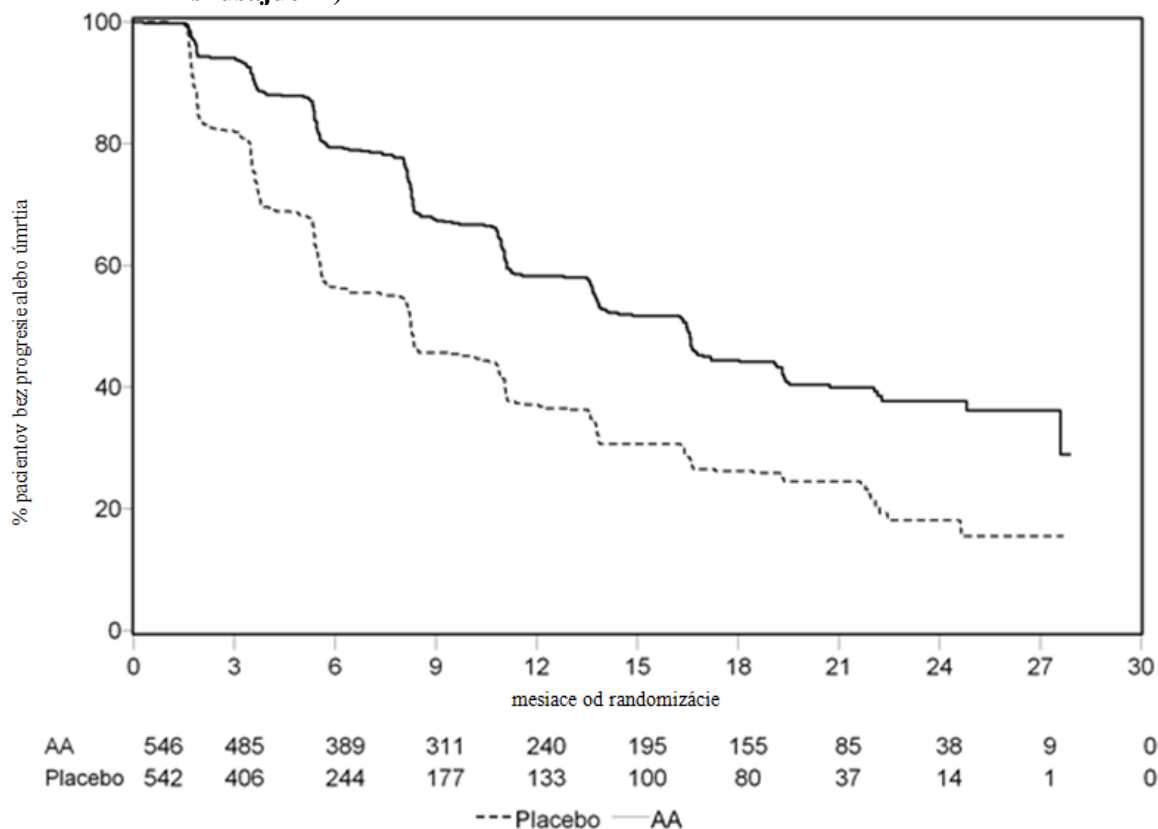
Tabuľka 5: Štúdia 302: Prežívanie bez rádiografickej odpovede u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)		
Progresia alebo úmrtie	271 (50 %)	336 (62 %)
Medián rPFS v mesiacoch (95 % IS)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
hodnota p*	$< 0,0001$	
Hazard ratio** (95 % IS)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Hazard ratio < 1 v prospech lieku ZYTIGA

Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógom LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (Druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)



AA = ZYTIGA

Po zaznamenaní 333 úmrtí bola vykonaná plánovaná priebežná analýza OS. Štúdia bola odslepená na základe pozorovaného významného klinického prínosu a pacientom v skupine s placebom bola ponúknutá liečba ZYTIGOU. Celkové prežívanie bolo dlhšie s liekom ZYTIGA ako s placebom s 25 % znížením rizika úmrtia (HR = 0,752; 95 % IS: [0,606; 0,934], p=0,0097), ale údaj o OS nebol zrelý a priebežné výsledky nedosiahli vopred stanovenú hranicu pre ukončenie pre štatistickú významnosť (pozri Tabuľku 6). Prežívanie sa sledovalo aj po tejto priebežnej analýze.

Po zaznamenaní 741 úmrtí bola vykonaná plánovaná záverečná analýza OS (medián follow up 49 mesiacov). Zomrelo 65 % (354 z 546) pacientov liečených ZYTIGOU, v porovnaní so 71 % (387 z 542) pacientov dostávajúcich placebo. Štatisticky významný prínos OS v prospech skupiny liečenej ZYTIGOU sa preukázal 19,4 % znížením rizika úmrtia (HR=0,806; 95 % IS: [0,697; 0,931], p=0,0033) a zlepšením mediánu OS o 4,4 mesiaca (ZYTIGA 34,7 mesiacov, placebo 30,3 mesiacov) (pozri Tabuľku 6 a Obrázok 5). Toto zlepšenie sa preukázalo, aj keď 44 % pacientov v skupine s placebom dostávalo ZYTIGU ako následnú liečbu.

Tabuľka 6: Štúdia 302: Celkové prežívanie u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Priebežná analýza prežívania		
Úmrtia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)

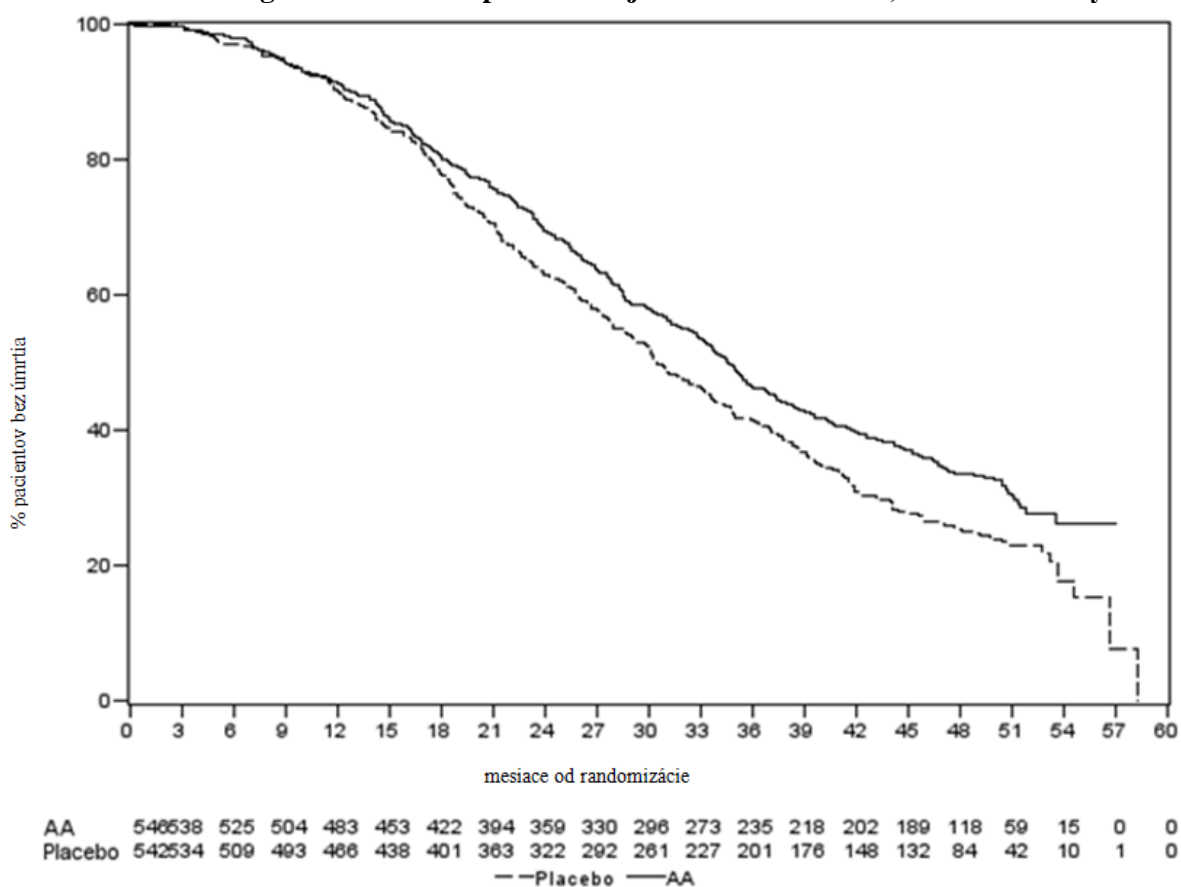
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	nebolo dosiahnuté (NO; NO)	27,2 (25,95; NO)
Hodnota p*		0,0097
Hazard ratio** (95 % IS)		0,752 (0,606; 0,934)
Záverečná analýza prežívania		
Úmrtia	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián celkového prežívania v mesiacoch (95 % IS)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Hodnota p*		0,0033
Hazard ratio** (95 % IS)		0,806 (0,697; 0,931)

NO = nemožno odhadnúť

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Hazard ratio < 1 v prospech lieku ZYTIGA

Obrázok 5: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou, záverečná analýza



AA = ZYTIGA

Okrem pozorovaných zlepšení celkového prežívania a rPFS, sa prínos liečby liekom ZYTIGA v porovnaní s placebom preukázal vo všetkých meraniach sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti nasledovne:

Čas do progresie PSA na základe kritérií PCWG2: Medián času do progresie PSA bol 11,1 mesiacov u pacientov dostávajúcich liek ZYTIGA a 5,6 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,488; 95 % IS: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas do progresie PSA bol pri liečbe liekom ZYTIGA približne dvojnásobný (HR = 0,488). Podiel pacientov s potvrdenou odpoveďou PSA bol vyšší v skupine s liekom ZYTIGA ako v skupine s placebom (62 % oproti 24 %; $p < 0,0001$). U pacientov s merateľným ochorením mäkkých tkanív boli v liečbe liekom ZYTIGA pozorované výrazne vyššie množstvá úplných a čiastočných odpovedí nádorov.

Čas do použitia opiátov na rakovinovú bolesť: Medián času do použitia opiátov na bolesť súvisiacu s karcinómom prostaty bol v čase záverečnej analýzy 33,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich liek ZYTIGA a 23,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,721; 95 % IS: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Čas do začatia cytotoxickej chemoterapie: Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie bol 25,2 mesiacov u pacientov dostávajúcich liek ZYTIGA a 16,8 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,580; 95 % IS: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Čas do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 stupeň: Medián času do zhoršenia výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 bol 12,3 mesiacov u pacientov dostávajúcich liek ZYTIGA a 10,9 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,821; 95 % IS: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Nasledujúce koncové ukazovatele štúdie preukázali štatisticky významnú výhodu v prospech liečby liekom ZYTIGA:

Objektívna odpoveď: Objektívna odpoveď bola definovaná ako podiel pacientov s merateľným ochorením pri dosiahnutí úplnej alebo čiastočnej odpovede podľa kritérií RECIST (za cieľovú léziu sa považovala lymfatická uzlina s východiskovou veľkosťou ≥ 2 cm). Podiel pacientov s merateľným ochorením na začiatku liečby, ktorí dosiahli objektívnu odpoveď, bol 36 % v skupine s liekom ZYTIGA a 16 % v skupine s placebom ($p < 0,0001$).

Bolesť: Liečba liekom ZYTIGA výrazne znížila riziko progresie priemernej intenzity bolesti o 18 % v porovnaní s placebom ($p = 0,0490$). Medián času do progresie bol 26,7 mesiacov v skupine s liekom ZYTIGA a 18,4 mesiacov v skupine s placebom.

Čas do zhoršenia vo FACT-P (celkové skóre): Liečba liekom ZYTIGA znížila riziko zhoršenia FACT-P (celkové skóre) o 22 % v porovnaní s placebom ($p = 0,0028$). Medián času do zhoršenia vo FACT-P (celkové skóre) bol 12,7 mesiacov v skupine s liekom ZYTIGA a 8,3 mesiacov v skupine s placebom.

Štúdia 301 (pacienti, ktorí predtým dostávali chemoterapiu)

Do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí predtým dostávali docetaxel. U pacientov sa nevyžadovala progresia ochorenia na docetaxeli, pretože toxicita vyplývajúca z tejto chemoterapie mohla viesť k prerušeniu liečby. Pacienti zotrvali v štúdiu až do progresie PSA (potvrdená 25 % zvýšením nad pacientovu východiskovú/nadir hodnotu) spolu s rádiografickou progresiou definovanou v protokole a symptomatickou alebo klinickou progresiou. Pacienti, ktorí boli predtým liečení na karcinóm prostaty ketokonazolom, boli vylúčení z tejto štúdie. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie.

Priemerný vek zaradených pacientov bol 69 rokov (rozsah 39-95). Počet pacientov liečených liekom ZYTIGA podľa rasy bol kaukazská rasa 737 (93,2 %), čierna rasa 28 (3,5 %), ázijská rasa 11 (1,4 %) a iné 14 (1,8 %). Jedenásť percent zaradených pacientov malo hodnotu skóre výkonnostného stavu ECOG 2; 70 % malo rádiografický dôkaz progresie ochorenia s progresiou PSA alebo bez nej; 70 % v minulosti absolvovalo jednu cytotoxickú chemoterapiu a 30 % absolvovalo dve takéto chemoterapie. Metastázy v pečeni boli prítomné u 11 % pacientov liečených liekom ZYTIGA.

V plánovanej analýze uskutočnenej po tom, ako sa zaznamenalo 552 úmrtí, sa zistilo, že zomrelo 42 % (333 zo 797) pacientov liečených liekom ZYTIGA v porovnaní s 55 % (219 z 398) pacientov, ktorí dostávali placebo. Bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie mediánu celkového prežívania u pacientov liečených liekom ZYTIGA (pozri Tabuľku 7).

Tabuľka 7: Celkové prežívanie pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

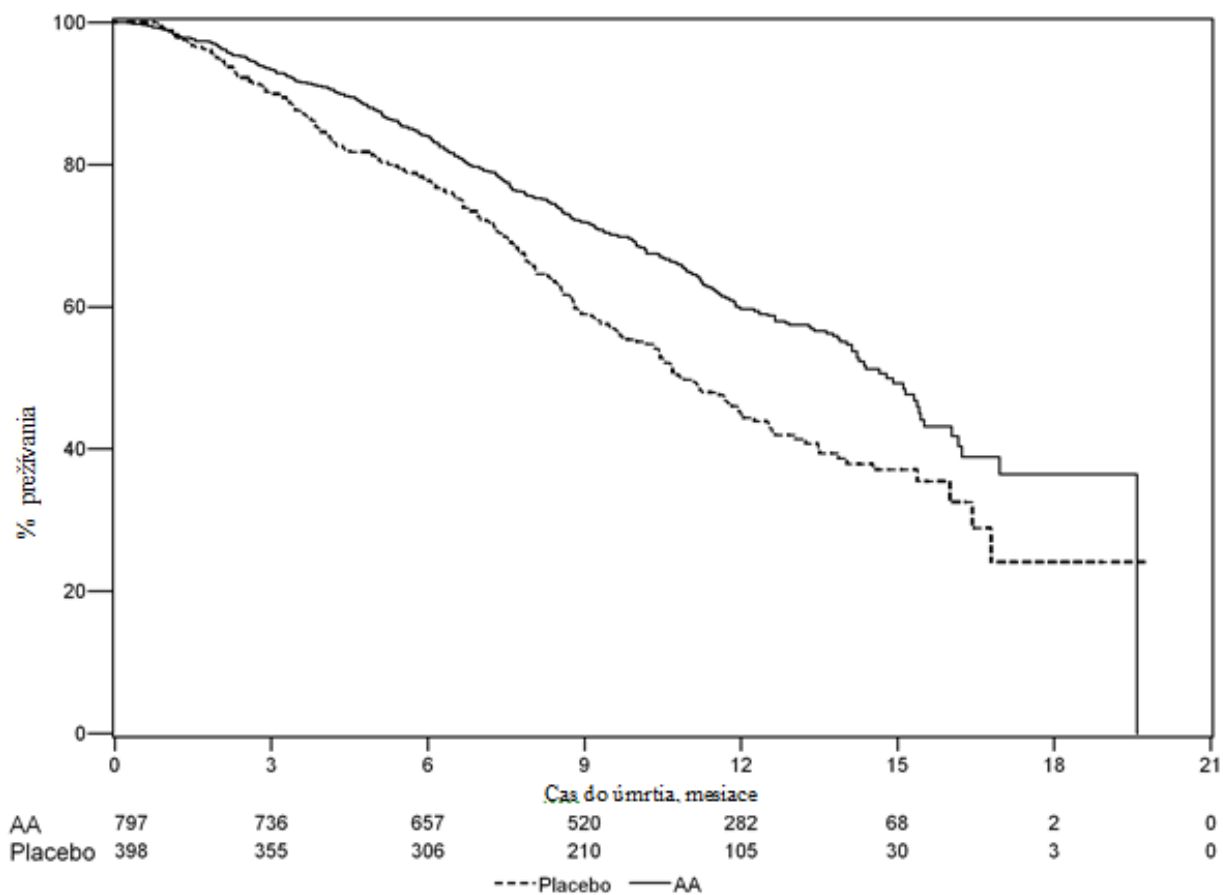
	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primárna analýza prežívania		
Úmrtia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
hodnota p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % IS) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizovaný analýza prežívania		
Úmrtia (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95 % IS) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnostného stavu ECOG (0-1 vs. 2), skóre bolesti (absentujúca vs. prítomná), počtu predtým absolvovaných chemoterapií (1 vs. 2) a typu progresie ochorenia (iba PSA vs. rádiografická).

^b Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio < 1 v prospech lieku ZYTIGA

Vo všetkých časových bodoch hodnotenia po niekoľkých úvodných mesiacoch liečby zostal nažive vyšší podiel pacientov liečených liekom ZYTIGA v porovnaní s podielom pacientov liečených placebom (pozri Obrázok 6).

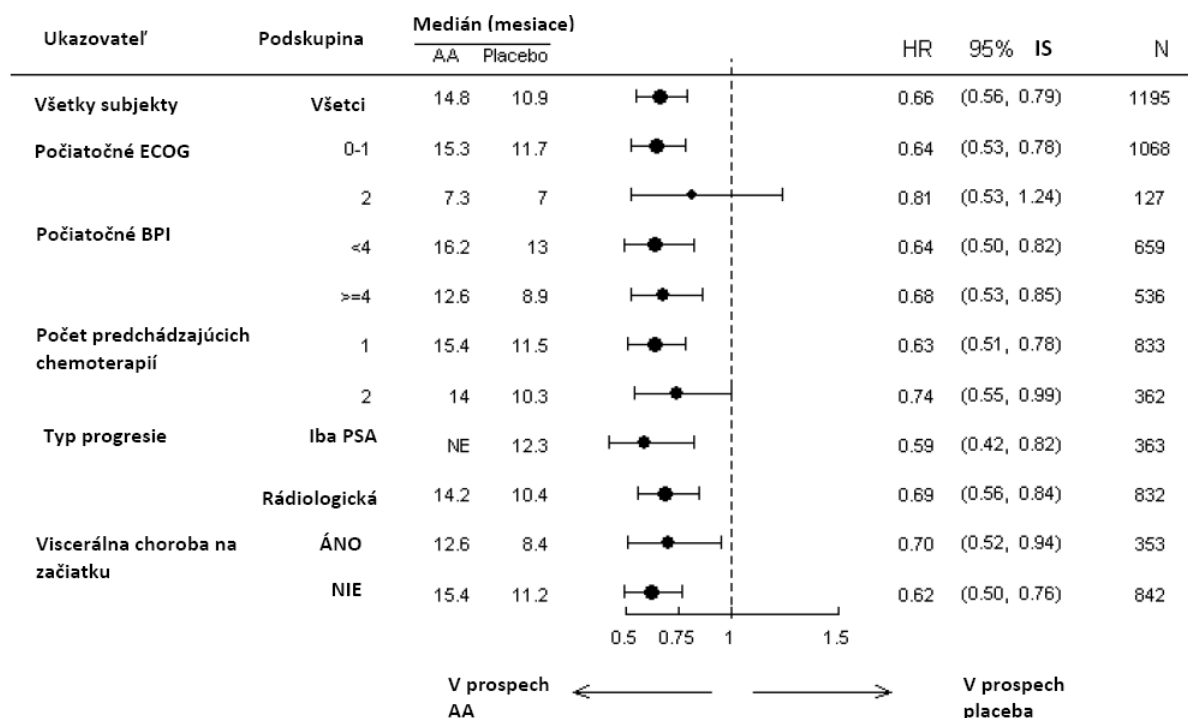
Obrázok 6: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou



AA = ZYTIGA

Analýza prežívania u podskupín poukázala na konzistentný prínos v prežívaní pri liečbe liekom ZYTIGA (pozri Obrázok 7).

Obrázok 7: Celkové prežívanie podľa podskupín: pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti



AA = ZYTIGA; BPI = dotazníková metóda hodnotenia bolesti (z angl. Brief Pain Inventory); IS = interval spoľahlivosti; ECOG = skóre výkonnostného stavu Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = hazard ratio; NE = nehodnotiteľné (z angl. not evaluable)

Navyše k pozorovanému zlepšeniu v celkovom prežívaní všetky sekundárne koncové ukazovatele štúdie poukazovali v prospech lieku ZYTIGA a boli štatisticky významné po upravení na viacnásobné testovanie, a to:

U pacientov, liečených liekom ZYTIGA sa potvrdila významne vyššia miera odpovede celkového PSA (definované ako $\geq 50\%$ pokles oproti východiskovému stavu) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, 38 % oproti 10 %, $p < 0,0001$.

Medián času do progresie PSA bol 10,2 mesiaca u pacientov liečených liekom ZYTIGA a 6,6 mesiaca u pacientov, ktorí dostávali placebo (HR = 0,580; 95 % IS: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medián prežívania bez rádiografickej progresie ochorenia bol 5,6 mesiaca u pacientov liečených liekom ZYTIGA a 3,6 mesiacov u pacientov, ktorí dostávali placebo (HR = 0,673; 95 % IS: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bolesť

Podiel pacientov s úľavou bolesti bol štatisticky významne vyšší v skupine s liekom ZYTIGA než v skupine s placebom (44 % oproti 27 %, $p = 0,0002$). Pacient so zmiernením bolesti bol definovaný ako ten, ktorý pocítil najmenej 30 % pokles oproti východiskovému stavu v skóre najhoršej intenzity bolesti BPI-SF počas posledných 24 hodín bez akéhokoľvek zvýšenia skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe idúcich hodnoteniach v intervale štyroch týždňov. Jedine pacienti s východiskovým skóre bolesti ≥ 4 a najmenej jedným skóre bolesti po vstupe do štúdie podliehali analýze (N = 512) z hľadiska úľavy bolesti.

Progresia bolesti sa zaznamenala u nižšieho podielu pacientov liečených liekom ZYTIGA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, a to v 6. (22 % oproti 28 %), 12. (30 % oproti 38 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 46 %). Progresia bolesti bola definovaná ako zvýšenie oproti východiskovému stavu $\geq 30\%$ v skóre najhoršej intenzity bolesti BPI-SF počas predchádzajúcich 24 hodín bez poklesu skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, alebo ako $\geq 30\%$ zvýšenie skóre použitia analgetík pozorované pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách. Čas do

progresie bolesti pri 25. percentile bol 7,4 mesiaca v skupine s liekom ZYTIGA oproti 4,7 mesiaca v skupine s placebom.

Udalosti súvisiace so skeletom

Udalosti súvisiace so skeletom boli zaznamenané u nižšieho podielu pacientov v skupine s liekom ZYTIGA v porovnaní so skupinou s placebom v 6. mesiaci (18 % oproti 28 %), 12. mesiaci (30 % oproti 40 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 40 %). Čas do prvej udalosti súvisiacej so skeletom pri 25. percentile v skupine s liekom ZYTIGA bol dvojnásobný oproti času v kontrolnej skupine – 9,9 mesiaca oproti 4,9 mesiaca. Udalosť súvisiaca so skeletom bola definovaná ako patologická zlomenina, kompresia miechy, paliatívna rádioterapia kosti alebo chirurgický zákrok na kosti.

Pediatická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre liek ZYTIGA s ohľadom na všetky vekové podskupiny pediatickej populácie pri pokročilej rakovine prostaty. Pre informácie o použití v pediatickej populácii pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní abiraterón acetátu sa farmakokinetika abiraterónu a abiraterón acetátu skúmala u zdravých jedincov, pacientov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty a u jedincov bez karcinómu s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Abiraterón acetát sa rýchlo konvertuje v podmienkach *in vivo* na abiraterón, inhibitor biosyntézy androgénov (pozri časť 5.1).

Absorpcia

Po perorálnom podaní abiraterón acetátu nalačno čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie abiraterónu v plazme je približne 2 hodiny.

Podanie abiraterón acetátu s jedlom, v porovnaní s podaním nalačno, vedie až k 10-násobnému [AUC] a až k 17-násobnému [C_{max}] zvýšeniu priemernej systémovej expozície abiraterónu, v závislosti od obsahu tuku v jedle. Ak vezmeme do úvahy bežnú rozmanitosť obsahu a zloženia jedla, potom užívanie lieku ZYTIGA spolu s jedlom má potenciál viesť v konečnom dôsledku k vysoko variabilným expozíciám. Z tohto dôvodu sa ZYTIGA nesmie užívať spolu s jedlom. Nemá sa užívať skôr ako jednu hodinu pred alebo dve hodiny po jedle. Tablety treba prehĺtať celé a zapíjať vodou (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny ^{14}C -abiraterónu v ľudskej plazme je 99,8 %. Zdanlivý distribučný objem je približne 5 630 l, čo poukazuje na to, že abiraterón sa extenzívne distribuuje do periférnych tkanív.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní ^{14}C -abiraterón acetátu vo forme kapsúl sa abiraterón acetát hydrolyzuje na abiraterón, ktorý sa následne metabolizuje sulfatáciou, hydroxyláciou a oxidáciou prevažne v pečeni. Väčšina cirkulujúcej rádioaktivity (približne 92 %) sa zisťuje vo forme metabolitov abiraterónu. Spomedzi 15 detekovateľných metabolitov sú 2 hlavné metabolity – abiraterón sulfát a N-oxid-abiraterón sulfát; každý z nich predstavuje približne 43 % celkovej rádioaktivity.

Eliminácia

Priemerný biologický polčas abiraterónu v plazme je približne 15 hodín podľa údajov získaných od zdravých jedincov. Po perorálnom podaní ^{14}C -abiraterón acetátu v dávke 1000 mg sa približne 88 % rádioaktívnej dávky zisťuje v stolici a približne 5 % v moči. Hlavné zložky prítomné v stolici sú nezmenený abiraterón acetát a abiraterón (približne 55 % a 22 % podanej dávky, v uvedenom poradí).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika abiraterón acetátu sa skúmala u jedincov s už existujúcou miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B, v tomto poradí) ako aj u zdravých jedincov v kontrolnej skupine. Systémová expozícia abiraterónu po jednorazovej perorálnej dávke

1000 mg sa zvýšila približne o 11 % u jedincov s ľahkým o 260 % u jedincov so stredne ťažkou už existujúcou poruchou funkcie pečene. Priemerný biologický polčas abiraterónu sa predlžuje na približne 18 hodín u jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene a na približne 19 hodín u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

V ďalšej štúdii sa farmakokinetika abiraterónu skúmala u jedincov s už existujúcou ťažkou (n=8) poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) a u 8 zdravých kontrolných jedincov s normálnou funkciou pečene. AUC abiraterónu sa zvýšila o približne 600 % a frakcia voľného lieku sa zvýšila o 80 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s už existujúcou miernou poruchou funkcie pečene. Použitie abiraterón acetátu sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 4.4). Abiraterón acetát sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

U pacientov, u ktorých sa rozvinie počas liečby hepatotoxicita, môže byť potrebné pozastaviť liečbu alebo upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika abiraterón acetátu sa porovnávala u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek so stabilným rozvrhom hemodialýzy oproti zodpovedajúcej kontrolnej skupine jedincov s normálnou funkciou obličiek. Systémová expozícia abiraterónu sa po jednorazovej perorálnej dávke 1000 mg u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek liečených dialýzou nezvýšila. Podávanie pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane jej ťažkého poškodenia, si nevyžaduje zníženie dávkovania (pozri časť 4.2). Nie sú však klinické skúsenosti u pacientov s karcinómom prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách toxicity na zvieratách boli výrazne znížené hladiny cirkulujúceho testosterónu. V dôsledku toho boli zaznamenané znížené hmotnosti orgánov a morfológické a/alebo histopatologické zmeny reprodukčných orgánov a adrenálnych, podmozgových a prsných žliaz. Všetky zmeny vykazovali úplnú alebo čiastočnú reverzibilitu. Zmeny reprodukčných orgánov a orgánov citlivých na androgén sú konzistentné s farmakológiou abiraterónu. Všetky hormonálne zmeny súvisiace s liečbou zanikli alebo sa javili ako ustupujúce po 4-týždňovom období rekonvalescencie.

V štúdiách fertility u samcov i samíc potkanov abiraterón acetát znižoval fertilitu, ktorá bola úplne reverzibilná 4 až 16 týždňov po ukončení podávania abiraterón acetátu.

V štúdiu vývojovej toxicity u potkanov abiraterón acetát ovplyvňoval graviditu, vrátane zníženej fetálnej hmotnosti a prežívania. Boli pozorované vplyvy na vonkajšie pohlavné orgány, aj keď abiraterón acetát nebol teratogénny.

V týchto štúdiách fertility a vývojovej toxicity vykonaných na potkanoch súviseli všetky účinky s farmakologickou aktivitou abiraterónu.

Okrem zmien na reprodukčných orgánoch, pozorovaných v štúdiách toxicity na zvieratách, predklinické údaje založené na konvenčných farmakologických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V 6-mesačnej štúdiu s transgénnymi (Tg.rasH2) myšami nebol abiraterón acetát karcinogénny. V 24-mesačnej štúdiu karcinogenity na potkanoch zvyšoval abiraterón acetát incidenciu novotvarov z intersticiálnych buniek semenníkov. Tento nález sa považuje za súvisiaci s farmakologickou aktivitou abiraterónu a je špecifický pre potkany. Abiraterón acetát nebol karcinogénny u samíc potkanov.

Liečivo abiraterón predstavuje environmentálne riziko pre vodné prostredie, a to najmä pre ryby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy
stearan horečnatý
povidón (K29/K32)
koloidný oxid kremičitý
laurylsulfát sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Okrúhle biele HDPE fľaše uzavreté polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom s obsahom 120 tabliet. Každé balenie obsahuje jednu fľašu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na základe mechanizmu účinku môže tento liek poškodiť vyvíjajúci sa plod; preto ženy, ktoré sú gravidné alebo môžu byť gravidné, s ním nesmú zaobchádzať bez ochrany, napr. bez rukavíc.

Nepoužitý liek alebo odpad musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/714/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. septembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

ZYTIGA 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg abiraterón acetátu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 253,2 mg laktózy a 13,5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Fialové, oválne filmom obalené tablety (20 mm dlhé a 10 mm široké), s označením "AA" na jednej strane a "500" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZYTIGA je indikovaná spolu s prednizónom alebo prednizolónom na:

- liečbu novodiagnostikovaného vysoko rizikového metastázujúceho, hormonálne citlivého karcinómu prostaty (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) u dospelých mužov v kombinácii s androgénovou deprivačnou liečbou (ADT, androgen deprivation therapy) (pozri časť 5.1).
- liečbu metastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer) u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgén deprivačnej liečby a u ktorých dosiaľ nie je klinicky indikovaná chemoterapia (pozri časť 5.1).
- liečbu mCRPC u dospelých mužov, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po chemoterapii s obsahom docetaxelu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek predpisuje lekár so špecializáciou v príslušnom odbore.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1000 mg (dve 500 mg tablety) ako jednorazová dávka za deň, ktorá sa nesmie užívať spolu s jedlom (pozri „Spôsob podávania“ nižšie). Užívanie tabliet s jedlom zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu (pozri časti 4.5 a 5.2).

Dávkovanie prednizónu alebo prednizolónu

Pri mHSPC sa ZYTIGA užíva s 5 mg prednizónu alebo prednizolónu denne.

Pri mCRPC sa ZYTIGA užíva s 10 mg prednizónu alebo prednizolónu denne.

U pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú kastráciu, má počas liečby pokračovať lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Odporúčané sledovanie

Pred začiatkom terapie, ako aj každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz za mesiac je potrebné merať hodnoty sérových transamináz. Tlak krvi, sérový draslík a retenciu tekutín treba monitorovať raz mesačne (pozri časť 4.4). Pacientov s významným rizikom kongestívneho zlyhania srdca treba sledovať každé 2 týždne počas prvých troch mesiacov liečby a následne jedenkrát mesačne (pozri časť 4.4).

U pacientov s existujúcou hypokaliémiou alebo u pacientov, u ktorých sa vyvinie hypokaliémia počas liečby liekom ZYTIGA, zvažte udržanie hladiny draslíka u pacienta $\geq 4,0$ mM.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie toxicita ≥ 3 . stupňa, vrátane hypertenzie, hypokaliémie, opuchu a iné, nemineralokortikoidné toxicity, sa má liečba pozastaviť a má sa začať vhodná liečba. Liečba liekom ZYTIGA sa nemá opätovne začať, kým príznaky toxicity nedosiahnu 1. stupeň závažnosti alebo východiskovú hodnotu.

V prípade, že sa vynechá denná dávka či už lieku ZYTIGA, prednizónu alebo prednizolónu, je potrebné v liečbe pokračovať nasledujúci deň zvyčajnou dennou dávkou.

Hepatotoxicita

U pacientov, u ktorých sa objaví počas liečby hepatotoxicita (alanínaminotransferáza (ALT) alebo aspartátaminotransferáza [AST] sa zvýši 5-násobne nad hornú hranicu normy [HHN]), je potrebné liečbu okamžite zastaviť (pozri časť 4.4). Liečbu je možné obnoviť po normalizácii hepatálnych testov pacienta na pôvodnú úroveň so zníženou dávkou na 500 mg (jedna tableta) raz denne. Pri obnovenej liečbe je potrebné u pacientov monitorovať hodnoty sérových transamináz najmenej každé dva týždne počas prvých troch mesiacov a potom raz za mesiac. Ak sa pri zníženej dávke 500 mg denne znova prejaví hepatotoxicita, liečbu je potrebné ukončiť.

Ak sa u pacienta kedykoľvek počas liečby objaví závažná hepatotoxicita (ALT alebo AST 20-násobok HHN), liečbu je potrebné ukončiť a nemá sa viac obnoviť.

Porucha funkcie pečene

Nie je nutné upravovať dávkovanie u pacientov s už existujúcou miernou poruchou funkcie pečene, Childova-Pughova trieda A.

Preukázalo sa, že stredne ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) zvyšuje systémovú expozíciu abiraterónu približne 4-násobne po podaní jednorazových perorálnych dávok 1 000 mg abiraterónu acetátu (pozri časť 5.2). Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abiraterónu acetátu, keď sa podával pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C). Nemožno predpovedať žiadnu úpravu dávky. Použitie lieku ZYTIGA sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos zjavne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). ZYTIGA sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je nutné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Neexistuje však klinická skúsenosť u pacientov s karcinómom prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití ZYTIGY v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

ZYTIGA je určená na perorálne použitie.

Tablety sa majú užívať minimálne jednu hodinu pred alebo minimálne dve hodiny po jedle. Treba ich prehĺtať celé a zapíjať vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ženy, ktoré sú alebo potenciálne môžu byť gravidné (pozri časť 4.6)
- Ťažká porucha funkcie pečene [Childova-Pughova trieda C (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2)].
- ZYTIGA je kontraindikovaná s prednizónom alebo prednizolónom v kombinácii s Ra-223.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia, hypokaliémia, retencia tekutín a zlyhanie srdca v dôsledku nadbytku mineralokortikoidov

ZYTIGA môže spôsobiť hypertenziu, hypokaliémiu a zadržiavanie tekutín (pozri časť 4.8), čo je dôsledok zvýšenej hladiny mineralokortikoidov vyplývajúcej z inhibície CYP17 (pozri časť 5.1). Súčasné podávanie kortikosteroidu potláča vylučovanie adrenokortikotropného hormónu (ACTH), čo má za následok zmiernenie incidencie a závažnosti týchto nežiaducich reakcií. Opatrnosť sa vyžaduje v liečbe pacientov, ktorých aktuálny zdravotný stav môže byť zhoršený zvýšením tlaku krvi, hypokaliémiou (napr. u pacientov liečených srdcovými glykozidmi), alebo zadržiavaním tekutín (napr. u pacientov so zlyhaním srdca, závažnou alebo nestabilnou angínou pectoris, nedávnym infarktom myokardu alebo ventrikulárnou arytmiou a u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek).

ZYTIGA sa má používať opatrne u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze. Zo štúdií fázy III s liekom ZYTIGA boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, klinicky významným ochorením srdca s dokumentovaným infarktom myokardu, alebo arteriálnymi trombotickými príhodami za posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou alebo zlyhaním srdca triedy III alebo IV (štúdia 301) alebo zlyhanie srdca triedy II až IV (štúdie 3011 a 302) podľa New York Heart Association (NYHA) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. V štúdiách 3011 a 302 boli vylúčení pacienti s atriálnou fibriláciou alebo inou srdcovou arytmiou, ktorá si vyžadovala liečbu. Bezpečnosť u pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) < 50 % alebo zlyhávaním srdca triedy III alebo IV podľa NYHA (v štúdiu 301) alebo zlyhávaním srdca triedy II až IV podľa NYHA (v štúdiách 3011 a 302) nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pred začatím liečby u pacientov s významným rizikom kongestívneho zlyhania srdca (napr. zlyhanie srdca, nekontrolovaná hypertenzia alebo srdcové príhody ako napríklad ischemická choroba srdca v anamnéze) zväzte posúdenie funkcie srdca (napr. echokardiogram). Pred začatím liečby liekom ZYTIGA sa má liečiť zlyhanie srdca a majú sa optimalizovať funkcie srdca. Hypertenzia, hypokaliémia a zadržiavanie tekutín sa má upraviť a kontrolovať. Počas liečby sa má každé 2 týždne v prvých 3 mesiacoch, a potom na mesačnej báze sledovať tlak krvi, hladina draslíka v sére, zadržiavanie tekutín (nárast hmotnosti, periférny opuch) a iné známky a príznaky kongestívneho zlyhania srdca a abnormality sa majú upraviť. V súvislosti s liečbou ZYTIGOU bolo u pacientov s hypokaliémiou pozorované predĺženie QT intervalu. Posúďte funkčnosť srdca ako je klinicky indikované, začnite vhodnú liečbu a zväzte prerušenie tejto liečby, ak sa vyskytne klinicky významný pokles vo funkčnosti srdca (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita a porucha funkcie pečene

V kontrolovaných klinických štúdiách sa vyskytlo výrazné zvýšenie hodnôt hepatálnych enzýmov, čo viedlo k prerušeniu liečby alebo zmene dávkovania (pozri časť 4.8). Hladina sérových transamináz sa má merať pred začiatkom terapie, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz mesačne. Ak sa objavia klinické príznaky alebo známky poukazujúce na hepatotoxicitu, je potrebné okamžite stanoviť sérové transaminázy. Ak sa kedykoľvek ALT alebo AST zvýši 5-násobne nad HHN, terapiu je potrebné okamžite prerušiť a dôkladne monitorovať funkciu pečene. Obnovenie liečby je možné uskutočniť až po návrate hepatálnych testov pacienta na východiskové hodnoty, pričom sa liek podáva v zníženej dávke (pozri časť 4.2).

Ak sa kedykoľvek počas terapie u pacientov objaví závažná hepatotoxicita (ALT alebo AST je 20-násobne vyššia než HHN), liečba sa má ukončiť a u týchto pacientov sa už nemá obnoviť.

Pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatítidou boli vylúčení z klinických štúdií, z toho dôvodu neexistujú žiadne údaje, ktoré by podporovali použitie lieku ZYTIGA v tejto populácii.

Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abiraterón acetátu, keď sa podával pacientom so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C). Použitie lieku ZYTIGA sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene, u ktorých by mal prínos zjavne prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). ZYTIGA sa nemá používať u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Počas postmarketingového sledovania boli zriedkavo hlásené prípady akútneho zlyhania pečene a fulminantnej hepatitídy, niektoré so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8).

Ukončenie liečby kortikosteroidmi a zvládanie stresových situácií

V prípade, že sa u pacientov ukončí liečba prednizónom alebo prednizolónom, odporúča sa opatrnosť a monitorovanie s ohľadom na adrenokortikálnu insuficienciu. Ak sa ZYTIGA naďalej podáva aj po tom, ako bola ukončená liečba kortikosteroidmi, je potrebné pacientov sledovať z hľadiska príznakov nadbytku mineralokortikoidov (pozri informáciu vyššie).

U pacientov, ktorí dostávajú prednizón alebo prednizolón a sú vystavení neobvyklému stresu, je možné indikovať zvýšenú dávku kortikosteroidov pred stresujúcou situáciou, počas nej alebo po nej.

Kostná denzita

U mužov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty sa môže vyskytnúť zníženie kostnej denzity. Použitie lieku ZYTIGA v kombinácii s glukokortikoidmi môže tento účinok zosilniť.

Predošlé užívanie ketokonazolu

U pacientov, ktorí sa predtým liečili na karcinóm prostaty ketokonazolom, možno očakávať nižší podiel odpovedí.

Hyperglykémia

Užívanie glukokortikoidov môže zvýšiť hyperglykémiu, preto sa má u pacientov s diabetom často merať hladina cukru v krvi.

Hypoglykémia

U pacientov s už existujúcim diabetom užívajúcich pioglitazón alebo repaglinid boli pri užívaní lieku ZYTIGA v kombinácii s prednizónom/prednizolónom hlásené prípady hypoglykémie (pozri časť 4.5); preto je u pacientov s diabetom potrebné sledovať hladinu cukru v krvi.

Použitie s chemoterapiou

Bezpečnosť a účinnosť súčasného užívania lieku ZYTIGA s cytotoxickou chemoterapiou nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Intolerancia pomocných látok

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. Tento liek tiež obsahuje viac ako 1,18 mmol (alebo 27 mg) sodíka na jednu dávku pozostávajúcu z dvoch tabliet. Treba to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Potenciálne riziká

U mužov s metastázujúcim karcinómom prostaty, vrátane tých, ktorí sa liečia liekom ZYTIGA, sa môže objaviť anémia a sexuálna dysfunkcia.

Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov liečených liekom ZYTIGA boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby a zlepšila sa po vysadení lieku ZYTIGA.

U pacientov súbežne liečených liekmi, o ktorých je známe, že súvisia s myopatiou/rabdomyolýzou, sa odporúča opatrnosť.

Interakcie s inými liekmi

Z dôvodu rizika zníženej expozície abiraterónu sa počas liečby treba vyhnúť používaniu silných induktorov CYP3A4 okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba (pozri časť 4.5).

Kombinácia abiraterónu a prednizónu/prednizolónu s Ra-223

Liečba abiraterónom a prednizónom/prednizolónom v kombinácii s Ra-223 je kontraindikovaná (pozri časť 4.3) z dôvodu zvýšeného rizika zlomenín a tendencie k zvýšenej úmrtnosti medzi asymptomatickými a mierne symptomatickými pacientmi s karcinómom prostaty na základe pozorovania v klinických štúdiách.

Následnú liečbu s Ra-223 sa neodporúča začať najmenej 5 dní po poslednom podaní ZYTIGY v kombinácii s prednizónom/prednizolónom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv jedla na abiraterón acetát

Podávanie spolu s jedlom významne zvyšuje vstrebávanie abiraterón acetátu. Účinnosť a bezpečnosť pri podávaní spolu s jedlom nebola stanovená, preto sa tento liek nesmie užívať s jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Interakcie s inými liekmi

Potenciál iných liekov ovplyvniť expozície abiraterónu

V klinickej interakčnej štúdii farmakokinetiky u zdravých jedincov predliečených rifampicínom, silným induktorom CYP3A4, v dávke 600 mg denne počas 6 dní, po ktorej nasledovala jednorazová dávka abiraterón acetátu 1 000 mg, sa priemerná plazmatická AUC_{∞} abiraterónu znížila o 55 %.

Používaniu silných induktorov CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, rifabutin, rifapentín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) sa počas liečby treba vyhnúť okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba.

V samostatnej klinickej interakčnej štúdii farmakokinetiky u zdravých jedincov nemalo súbežné podávanie ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A4, klinicky významný vplyv na farmakokinetiku abiraterónu.

Potenciál ovplyvniť expozície iným liekom

Abiraterón je inhibítora hepatálnych lieky metabolizujúcich enzýmov CYP2D6 a CYP2C8.

V klinickej štúdii na stanovenie účinkov abiraterón acetátu (spolu s prednizónom) na jednorazovú dávku dextrometorfánu, substrátu CYP2D6, sa systémová expozícia (AUC) dextrometorfánu zvýšila približne 2,9-násobne. AUC_{24} dextrometorfánu, aktívneho metabolitu dextrometorfánu, sa zvýšila približne o 33 %.

Odporúča sa opatrnosť v prípade, že podávanie spolu s liekmi aktivovanými alebo metabolizovanými prostredníctvom CYP2D6, najmä s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický index. Je potrebné zvážiť zníženie dávky liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2D6 zahŕňajú metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidón, propafenón, flekainid, kodeín, oxykodón a tramadol (posledné tri lieky potrebujú CYP2D6 na vytvorenie svojich aktívnych analgetických metabolitov).

V štúdii liekových interakcií s CYP2C8 u zdravých osôb sa AUC pioglitazónu zvýšila o 46 % a AUC M-III a M-IV, aktívnych metabolitov pioglitazónu, sa znížili o 10 %, keď sa pioglitazón podával spolu s jednorazovou dávkou 1000 mg abiraterón acetátu. U pacientov sa majú sledovať prejavy toxicity súvisiace so substrátom CYP2C8 s úzkym terapeutickým indexom, ak sa užívajú súbežne. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 zahŕňajú pioglitazón a repaglinid (pozri časť 4.4).

Ukázalo sa, že hlavné metabolity abiraterón sulfát a N-oxid abiraterón sulfát inhibujú *in vitro* vychytávanie transportéra OATP1B1 hepatocytom, čo následne môže zvýšiť koncentráciu liekov vylučovaných prostredníctvom OATP1B1. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje, ktoré by potvrdili interakciu súvisiacu s transportérom.

Užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Vzhľadom na to, že androgén deprivačná liečba môže predlžovať QT interval, odporúča sa opatrnosť, keď sa ZYTIGA podáva s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo s liekmi, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes, ako sú antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď.

Užívanie so spironolaktómom

Spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvýšiť hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA). Užívanie so ZYTIGOU sa neodporúča (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

K dispozícii nie sú žiadne údaje o humánnom použití lieku ZYTIGA v gravidite a tento liek nie je určený na užívanie u žien v reprodukčnom veku.

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či abiraterón alebo jeho metabolity sú prítomné v sperme. Ak pacient sexuálne žije s gravidnou partnerkou, je potrebné používať kondóm. Ak pacient sexuálne žije so ženou v reprodukčnom veku, je potrebné používať kondóm spolu s ďalšou účinnou antikoncepciou metódou. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

ZYTIGA nie je určená na užívanie u žien a je kontraindikovaná u žien, ktoré sú alebo potenciálne môžu byť gravidné (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie

ZYTIGA nie je určená na užívanie u žien.

Fertilita

Abiraterón ovplyvnil fertilitu u samcov a samíc potkanov, ale tieto účinky boli úplne reverzibilné (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ZYTIGA nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V analýze nežiaducich reakcií zlúčených štúdií fázy III so ZYTIGOU, nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u ≥ 10 % pacientov, boli periférny edém, hypokaliémia, hypertenzia, infekcia močových ciest a zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy. Iné dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú poruchy srdca, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickú alveolitídu.

ZYTIGA môže vyvolávať hypertenziu, hypokaliémiu a retenciu tekutín ako farmakodynamický dôsledok svojho mechanizmu účinku. V štúdiách fázy III sa predpokladané mineralokortikoidné nežiaduce reakcie častejšie pozorovali u pacientov liečených abiraterón acetátom než u pacientov, ktorí dostávali placebo: hypokaliémia 18 % oproti 8 %, hypertenzia 22 % oproti 16 % a retencia

tekutín (periférny edém) 23 % oproti 17 % (v poradí liek – placebo). U pacientov liečených abiraterón acetátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, sa pozoroval: 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypokaliémia u 6 % v porovnaní s 1 %; 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypertenzia u 7 % v porovnaní s 5 % a retencia tekutín (periférny edém) 3. a 4. stupňa u 1 % v porovnaní s 1 % pacientov. Vo všeobecnosti sa mineralokortikoidné reakcie dali úspešne medicínsky zvládnuť. Súbežné podávanie kortikosteroidu znižuje incidenciu a zmiernuje závažnosť uvedených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách u pacientov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty, ktorí užívali LHRH alebo ktorí boli v minulosti liečení orchiektómiou, sa liek ZYTIGA podával v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu (5 mg alebo 10 mg denne v závislosti na indikácii).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a postmarketingových skúseností sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie zistené v klinických štúdiách a postmarketingovom používaní

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia a frekvencia
Infekcie a nákazy	veľmi časté: infekcia močových ciest časté: sepsa
Poruchy imunitného systému	neznáme: anafylaktické reakcie
Poruchy endokrinného systému	menej časté: adrenálna insuficiencia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté: hypokaliémia časté: hypertriglyceridémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté: srdcové zlyhanie*, angína pectoris, atriálna fibrilácia, tachykardia menej časté: iné arytmie neznáme: infarkt myokardu, predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	veľmi časté: hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé: alergická alveolitída ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté: diarea časté: dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté: zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy ^b zriedkavé: fulminantná hepatitída, akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté: vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté: myopatia, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	časté: hematúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté: periférny edém
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	časté: zlomeniny**

-
- * Pod srdcové zlyhanie sa zaraďuje aj kongestívne srdcové zlyhanie, dysfunkcia ľavej komory a zníženie ejekčnej frakcie.
 - ** Zlomeniny zahŕňajú osteoporózu a všetky zlomeniny okrem patologických zlomenín.
 - ^a Spontánne hlásenia z postmarketingových skúseností.
 - ^b Zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy zahŕňajú zvýšenie ALT, zvýšenie AST a abnormálnu funkciu pečene.

U pacientov liečených abiraterón acetátom sa vyskytli nasledujúce nežiaduce liekové reakcie 3. stupňa CTCAE (verzia 4.0): hypokaliémia 5 %; infekcia močových ciest 2 %, zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy 4 %; hypertenzia 6 %; zlomeniny 2 %; periférny edém, srdcové zlyhávajúce a atriálna fibrilácia – každá reakcia s frekvenciou 1 %. Hypertriglyceridémia a angína pectoris 3. stupňa CTCAE (verzia 4.0) sa vyskytli u < 1 % pacientov. Infekcia močových ciest, zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy, hypokaliémia, srdcové zlyhávajúce, atriálna fibrilácia a zlomeniny 4. stupňa CTCAE (verzia 4.0) sa vyskytli u < 1 % pacientov.

Vyššia incidencia hypertenzie a hypokaliémie bola pozorovaná v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011). Hypertenzia bola hlásená u 36,7 % pacientov v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011) v porovnaní s 11,8 % v štúdiu 301 a s 20,2 % v štúdiu 302. Hypokaliémia bola pozorovaná u 20,4 % pacientov v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011) v porovnaní s 19,2 % v štúdiu 301 a s 14,9 % v štúdiu 302.

Incidencia a závažnosť nežiaducich udalostí bola vyššia v podskupinách pacientov s východiskovou hodnotou výkonnostného stavu ECOG 2 a tiež u starších pacientov (≥ 75 rokov).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Kardiovaskulárne reakcie

Z troch štúdií III. fázy boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, s klinicky významným ochorením srdca ako dokázaný infarkt myokardu alebo arteriálne trombotické príhody za posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou pectoris, zlyhaním srdca triedy III alebo IV (štúdia 301) alebo zlyhaním srdca triedy II až IV (štúdie 3011 a 302) podľa Newyorskej kardiologickej spoločnosti (NYHA, z angl. New York Heart Association) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. Všetci zaradení pacienti (aktívne liečení aj liečení placebom) súbežne dostávali androgén depriváciu, prevažne s použitím analógov LHRH, čo bolo spojené s cukrovkou, infarktom myokardu, cerebrovaskulárnou príhodou a náhlou kardiálnou smrťou. Incidencie kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií v štúdiu III. fázy u pacientov užívajúcich abiraterón acetát v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo, boli nasledovné: atriálna fibrilácia 2,6 % vs 2,0 %, tachykardia 1,9 % vs 1,0 %, angína pectoris 1,7 % vs 0,8 %, zlyhanie srdca 0,7 % vs 0,2 %, a arytmia 0,7 % vs 0,5 %.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených abiraterón acetátom bola hlásená hepatotoxicita so zvýšenými hodnotami ALT, AST a celkového bilirubínu. V rámci klinických štúdií fázy III bola hepatotoxicita 3. a 4. stupňa (napr. zvýšenie ALT alebo AST na > 5-násobok hornej hranice normy (HHN) alebo zvýšenie bilirubínu na > 1,5-násobok HHN) hlásená približne u 6 % pacientov, ktorí dostávali abiraterón acetát, zvyčajne počas prvých 3 mesiacov od začiatku liečby. V štúdiu 3011 bola hepatotoxicita 3. alebo 4. stupňa pozorovaná u 8,4 % pacientov liečených ZYTIGOU. Desiat' pacientov dostávajúcich ZYTIGU ukončilo liečbu z dôvodu hepatotoxicity; dvaja mali hepatotoxicitu 2. stupňa, šiesti mali hepatotoxicitu 3. stupňa a dvaja mali hepatotoxicitu 4. stupňa. V štúdiu 3011 nezomrel z dôvodu hepatotoxicity ani jeden pacient. V klinických štúdiách fázy III u pacientov, ktorí mali východiskové hodnoty ALT alebo AST zvýšené, bola väčšia pravdepodobnosť, že u nich dôjde k zvýšeným hodnotám hepatálnych testov v porovnaní s pacientmi, ktorí začínali s normálnymi hodnotami. Keď sa pozorovalo zvýšenie buď ALT alebo AST na > 5-násobok HHN, alebo zvýšenie bilirubínu na > 3-násobok HHN, podávanie abiraterón acetátu sa prerušilo alebo sa ukončilo. Vo dvoch prípadoch došlo k výraznému zvýšeniu hodnôt hepatálnych testov (pozri časť 4.4). Títo dvaja pacienti s normálnou východiskovou funkciou pečene mali zvýšené ALT alebo AST na 15- až 40-násobok HHN a bilirubín na 2- až 6-násobok HHN. Po ukončení liečby sa u oboch pacientov hodnoty hepatálnych testov normalizovali a u jedného pacienta sa liečba obnovila bez toho, že by sa uvedené zvýšené hodnoty zopakovali. V štúdiu 302 bolo pozorované zvýšenie hodnôt ALT alebo AST 3. alebo 4. stupňa u 35 (6,5 %) pacientov liečených

abiraterón acetátom. Zvýšené hodnoty aminotransferázy ustúpili u všetkých pacientov okrem 3 (2 s novými mnohonásobnými metastázami v pečeni a 1 so zvýšenou hodnotou AST približne 3 týždne po poslednej dávke abiraterón acetátu). V klinických štúdiách fázy III bolo prerušenie liečby z dôvodu zvýšených hodnôt ALT a AST alebo abnormálnej funkcie pečene hlásené u 1,1 % pacientov liečených abiraterón acetátom a u 0,6 % pacientov liečených placebom; žiadne úmrtie nebolo hlásené z dôvodu hepatotoxicity.

V klinických skúšaniach sa riziko hepatotoxicity zmiernilo vylúčením pacientov s východiskovou hepatitídou alebo významnými abnormalitami pečeňových testov. Zo štúdie 3011 boli vylúčení pacienti s východiskovou hodnotou ALT a AST > 2,5 x HHN, bilirubínom > 1,5 x HHN alebo pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatitídou alebo chronickým ochorením pečene; ascitom alebo poruchami krvácania kvôli dysfunkcii pečene. Zo štúdie 301 boli vylúčení pacienti s východiskovými hodnotami ALT a AST \geq 2,5-násobok HHN bez prítomnosti metastáz v pečeni a > 5-násobku HHN, v prítomnosti metastáz v pečeni. Pacienti s metastázami v pečeni neboli vhodní a pacienti s východiskovou hladinou ALT a AST \geq 2,5 x HHN boli vylúčení zo štúdie 302. Abnormálne hodnoty hepatálnych testov, ku ktorým došlo u pacientov zúčastňujúcich sa na klinických skúšaniach, boli rázne riešené požiadavkou na prerušenie liečby a povolením vrátiť sa k liečbe len po tom, ak sa hodnoty hepatálnych testov u daného pacienta dostali späť na východiskové hodnoty (pozri časť 4.2). Pacienti so zvýšením ALT alebo AST na > 20-násobok HHN sa k liečbe nevrátili. Bezpečnosť opakovanej liečby u týchto pacientov nie je známa. Mechanizmus hepatotoxicity nie je objasnený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním liekom ZYTIGA u ľudí sú obmedzené.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania je potrebné podávanie ukončiť a pristúpiť k všeobecným podporným opatreniam, vrátane monitorovania arytmií, hypokaliémie a znakov a príznakov retencie tekutín. Zároveň je potrebné vyhodnocovať funkciu pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: endokrinná liečba, iné antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, ATC kód: L02BX03

Mechanizmus účinku

Abiraterón acetát (ZYTIGA) sa konvertuje v podmienkach *in vivo* na abiraterón, inhibítor biosyntézy androgénov. Konkrétne, abiraterón selektívne inhibuje enzým 17 α -hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17). Tento enzým sa nachádza a je potrebný na biosyntézu androgénu v tkanive semenníkov, nadobličiek a v nádorovom tkanive prostaty. CYP17 katalyzuje premenu pregnenolónu a progesterónu na prekurzory testosterónu, DHEA a androstendionu (v danom poradí) prostredníctvom 17 α -hydroxylácie a štiepenia väzby C17,20. Inhibícia CYP17 má za následok taktiež zvýšenú tvorbu mineralokortikoidov v nadobličkách (pozri časť 4.4).

Karcinóm prostaty citlivý na androgény odpovedá na liečbu, ktorá znižuje hladinu androgénov. Androgén deprivačná terapia, ako je liečba analógmi LHRH alebo orchiektómia, znižuje tvorbu androgénov v semenníkoch, avšak nemá vplyv na tvorbu androgénov v nadobličkách alebo v nádore. Terapia liekom ZYTIGA znižuje sérový testosterón na nedetekovateľnú hladinu (pri použití komerčných testov) v prípade, že sa podáva spolu s analógmi LHRH (alebo orchiektómiou).

Farmakodynamické účinky

ZYTIGA znižuje hladinu sérového testosterónu a iných androgénov na úroveň nižšiu než je hladina, ktorá sa dosahuje použitím samotných analógov LHRH alebo orchiektómie. Je to dôsledok selektívnej inhibície enzýmu CYP17, ktorý je potrebný na biosyntézu androgénov. PSA slúži u pacientov s karcinómom prostaty ako biomarker. V klinickej štúdií III. fázy s účasťou pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca chemoterapia s taxánmi, sa u 38 % pacientov liečených abiraterón acetátom, oproti 10 % pacientov, čo dostávali placebo, zaznamenal prínajmenšom 50 % pokles oproti východiskovej hladine PSA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bola stanovená v troch randomizovaných placebo kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách III. fázy (štúdie 3011, 302 a 301) s pacientmi s mHSPC a mCRPC. Štúdia 3011 zahŕňala pacientov, u ktorých bol novo diagnostikovaný (do 3 mesiacov od randomizácie) mHSPC a ktorí mali vysoko rizikové prognostické faktory. Prognóza s vysokým rizikom bola definovaná ako výskyt najmenej 2 z nasledujúcich 3 rizikových faktorov: (1) Gleasonovo skóre ≥ 8 ; (2) prítomnosť 3 alebo viacerých lézií na skene kosti; (3) prítomnosť merateľnej viscerálnej (s výnimkou ochorenia lymfatických uzlín) metastázy. V skupine s aktívnou liečbou sa ZYTIGA podávala v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu 5 mg jedenkrát denne a okrem toho ADT (antagonista LHRH alebo orchiektómia), čo predstavovalo štandardnú liečbu. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali ADT a placebo ZYTIGY a prednizónu. Do štúdie 302 boli zaradení pacienti, ktorí predtým nedostávali docetaxel; zatiaľ čo do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí dostávali predtým docetaxel. Pacienti užívali analóg LHRH alebo boli predtým liečení orchiektómiou. V skupine s aktívnou liečbou sa liek ZYTIGA podával v dávke 1000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali placebo a nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne.

Zmeny v sérovej koncentrácii PSA samy osebe nie vždy predpovedajú klinický prínos. Z tohto dôvodu sa vo všetkých štúdiách odporúčalo, aby pacienti zotrvali na liečbe v štúdií až do dosiahnutia kritéria pre prerušenie liečby, tak ako je to opísané nižšie pre každú štúdiu.

Vo všetkých štúdiách nebolo povolené užívanie spironolaktónu, pretože spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvýšiť hladiny PSA.

Štúdia 3011 (pacienti s novo diagnostikovaným vysoko rizikovým mHSPC)

V štúdií 3011 (n = 1199) bol medián veku zaradených pacientov 67 rokov. Počet pacientov liečených ZYTIGOU podľa rasy bol belosi 832 (69,4 %), aziati 246 (20,5 %), černosí alebo afroameričania 25 (2,1 %), iní 80 (6,7 %), neznáma/nehlásená rasa 13 (1,1 %) a americkí indiáni alebo obyvatelia Aljašky 3 (0,3 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bola 0 alebo 1 u 97 % pacientov. Pacienti so známou mozgovou metastázou, nekontrolovanou hypertenziou, významným ochorením srdca alebo zlyhaním srdca triedy II - IV podľa NYHA boli vylúčení. Pacienti, u ktorých bol metastázujúci karcinóm prostaty predtým liečený farmakoterapiou, rádioterapiou alebo chirurgicky, boli vylúčení, s výnimkou ADT do 3 mesiacov alebo 1 procedúry paliatívnej rádioterapie alebo chirurgického zákroku na liečbu príznakov následkom metastatického ochorenia. Spoločné primárne koncové ukazovatele účinnosti boli celkové prežívanie (OS, overall survival) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS, radiographic progression-free survival). Medián východiskového skóre bolesti podľa Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) bol 2,0 v skupine s liekom aj v skupine s placebo. Okrem primárnych koncových ukazovateľov bol prínos tiež hodnotený podľa času do udalosti súvisiacej so skeletom (SRE, skeletal-related event), času do ďalšej liečby karcinómu prostaty, času do začatia chemoterapie, času do progresie bolesti a času do progresie PSA. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, odvolania súhlasu s liečbou, výskytu neprijateľnej toxicity alebo úmrtia.

Prežívanie bez rádiografickej progresie bolo definované ako čas od randomizácie do výskytu rádiografickej progresie alebo úmrtia z akéhokoľvek dôvodu. Rádiografická progresia zahŕňala progresiu podľa skenu kostí (podľa modifikovaných kritérií PCWG2) alebo progresiu lézií mäkkých tkanív podľa CT alebo MRI (podľa RECIST 1.1).

Medzi liečenými skupinami bol pozorovaný významný rozdiel v rPFS (pozri Tabuľku 2 a Obrázok 1).

Tabuľka 2: Prežívanie bez rádiografickej progresie – stratifikovaná analýza; populácia všetkých zaradených pacientov (Štúdia PCR3011)

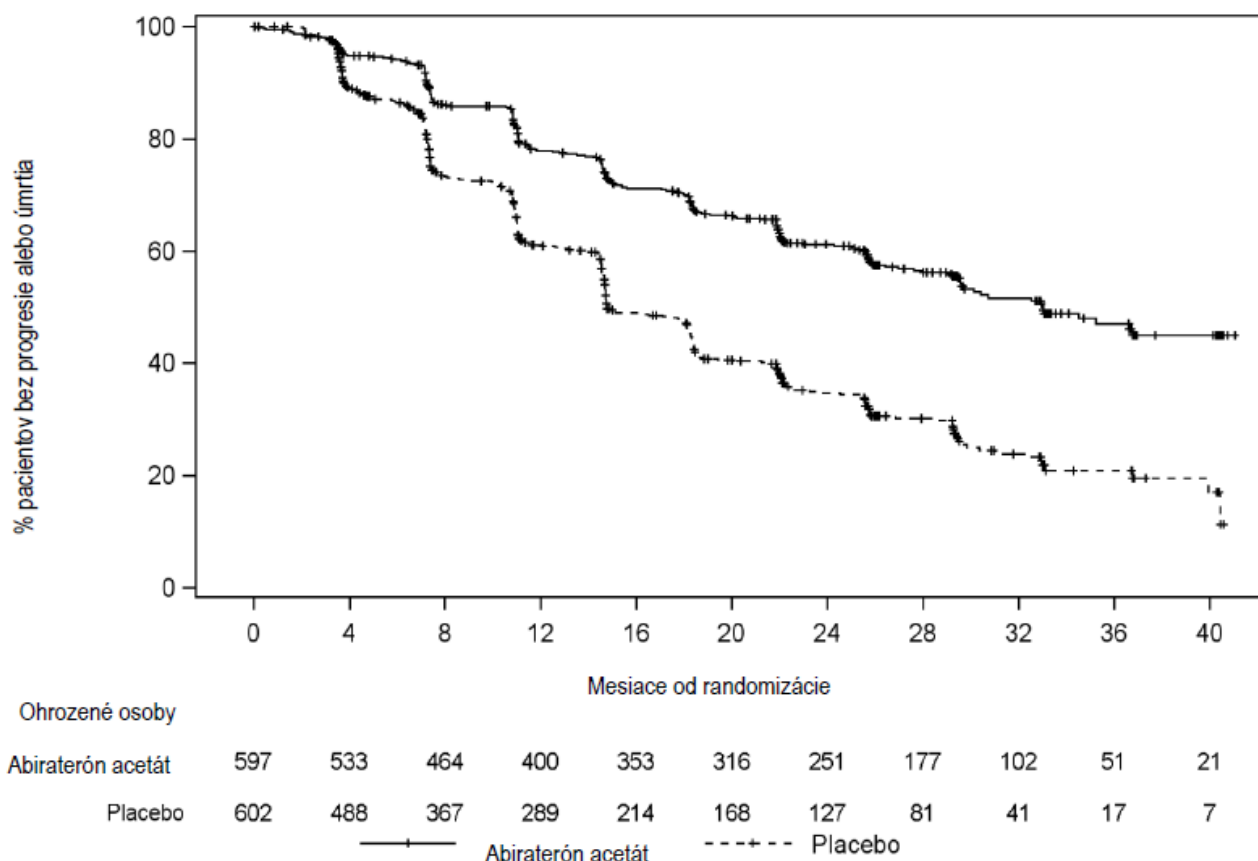
	AA-P	Placebo
Randomizovaní pacienti	597	602
Udalosť	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzurovaní	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Čas do udalosti (mesiace)		
Medián (95 % IS)	33,02 (29,57; NO)	14,78 (14,69; 18,27)
Rozsah	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
hodnota p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % IS) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Poznámka: + = cenzurované pozorovanie, NO = nemožno odhadnúť. Pri definovaní udalosti rPFS sa zvažuje rádiografická progresia a úmrtie. AA-P = osoby, ktoré dostali abiraterón acetát a prednizón.

^a Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnostného stavu ECOG (0/1 alebo 2) a viscerálnej lézie (neprítomná alebo prítomná).

^b Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio < 1 v prospech AA-P.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez rádiografickej progresie; populácia všetkých zaradených pacientov (štúdia PCR3011)



Štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v prospech AA-P plus ADT bolo pozorované s 34 % znížením rizika úmrtia v porovnaní s placebom plus ADT (HR = 0,66; 95 % IS: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (pozri Tabuľku 3 a Obrázok 2).

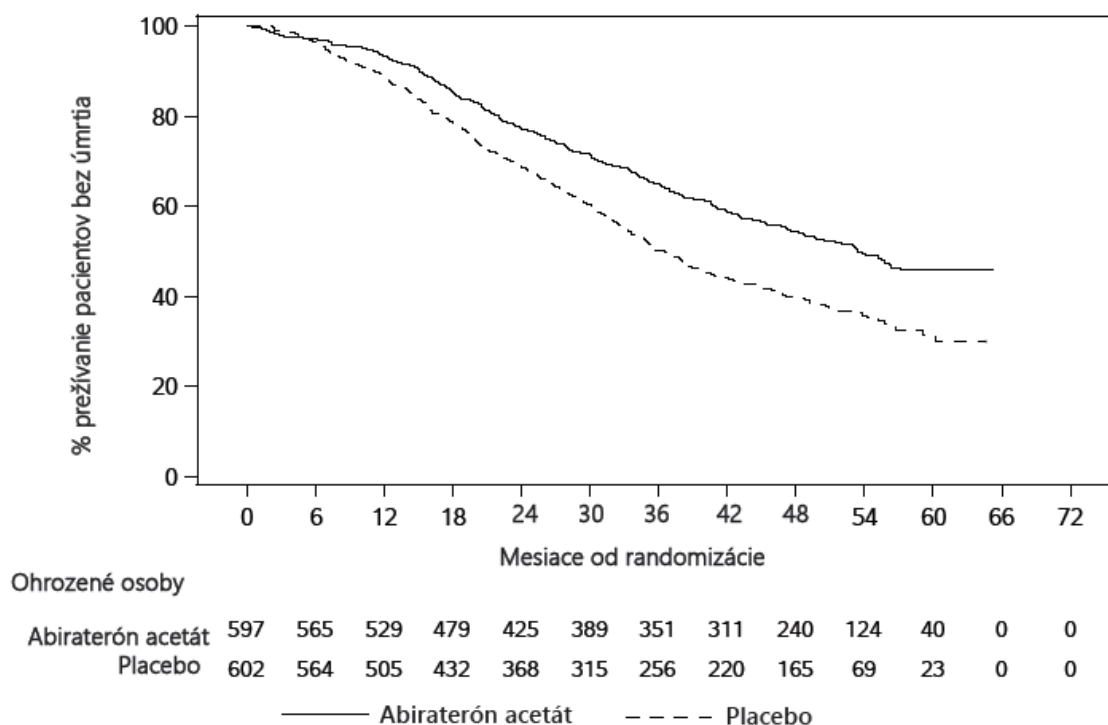
Tabuľka 3: Celkové prežívanie pacientov liečených ZYTIGOU alebo placebom v štúdiu PCR3011 (analýza všetkých zaradených pacientov)

Celkové prežívanie	ZYTIGA	Placebo
	s prednizónom (n = 597)	(n = 602)
Úmrtia (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	53,3 (48,2; NO)	36,5 (33,5; 40,0)
Hazard ratio (95 % IS) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NO = nemožno odhadnúť

¹ Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio < 1 v prospech Zytigy s prednizónom.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania; populácia všetkých zaradených pacientov v analýze štúdie PCR3011



Analýzy podskupín sú konzistentne v prospech liečby ZYTIGOU. Účinok liečby AA-P na rPFS a OS vo vopred stanovených podskupinách bol priaznivý a zhodný s celkovou skúšanou populáciou, s výnimkou podskupiny s hodnotou skóre ECOG 2, kde sa nepozorovala žiadna tendencia k prínosu liečby; avšak malá veľkosť vzorky (n=40) obmedzuje prijatie akéhokoľvek významného záveru.

Okrem pozorovaných zlepšení celkového prežívania a rPFS, sa prínos liečby ZYTIGOU v porovnaní s placebom preukázal vo všetkých výhľadovo definovaných meraniach sekundárnych koncových ukazovateľov.

Štúdia 302 (pacienti, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu)

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti, ktorí boli asymptomatickí alebo mierne symptomatickí a ktorým doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia. Skóre 0-1 najhoršej intenzity bolesti (BPI-SF)

počas posledných 24 hodín bolo považované za asymptomatické a skóre 2-3 bolo považované za mierne symptomatické.

V štúdií 302 (n=1088) bol medián veku zaradených pacientov 71 rokov u pacientov liečených liekom ZYTIGA plus prednizón alebo prednizolón a 70 rokov u pacientov liečených placebom plus prednizón alebo prednizolón. Počet pacientov liečených liekom ZYTIGA podľa rasy bol kaukazská rasa 520 (95,4 %), čierna rasa 15 (2,8 %), ázijská rasa 4 (0,7 %) a iné 6 (1,1 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 u 76 % pacientov a 1 u 24 % pacientov v oboch ramenách. Päťdesiat percent pacientov malo len metastázy kostí, ďalších 31 % pacientov malo metastázy kostí a mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín a 19 % pacientov malo len metastázy mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín. Pacienti s viscerálnymi metastázami boli vylúčení. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS). Okrem primárnych koncových ukazovateľov účinnosti bol prínos tiež hodnotený podľa času do použitia opiátov na rakovinovú bolesť, času do začatia cytotoxickej chemoterapie, času do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 stupeň a času do progresie PSA na základe kritérií PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Liečba v štúdií bola prerušená v čase jednoznačnej klinickej progresie. Liečba mohla byť tiež prerušená v čase potvrdenia rádiografickej progresie podľa uváženia skúšajúceho.

Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS) bolo posúdené použitím štúdií sekvenčného snímkovania, ako je to definované kritériami PCWG2 (pre lézie kostí) a modifikovanými kritériami RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pre lézie mäkkých tkanív). Analýza rPFS použila centrálné posúdenie vyhodnotenia rádiografickej progresie.

Pri plánovanej analýze rPFS bolo k dispozícii 401 prípadov, 150 (28 %) pacientov liečených liekom ZYTIGA a 251 (46 %) pacientov liečených placebom malo rádiografický dôkaz progresie alebo zomrelo. Medzi liečenými skupinami bol pozorovaný výrazný rozdiel v rPFS (pozri Tabuľku 4 a Obrázok 3).

Tabuľka 4: Štúdiá 302: Prežívanie bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

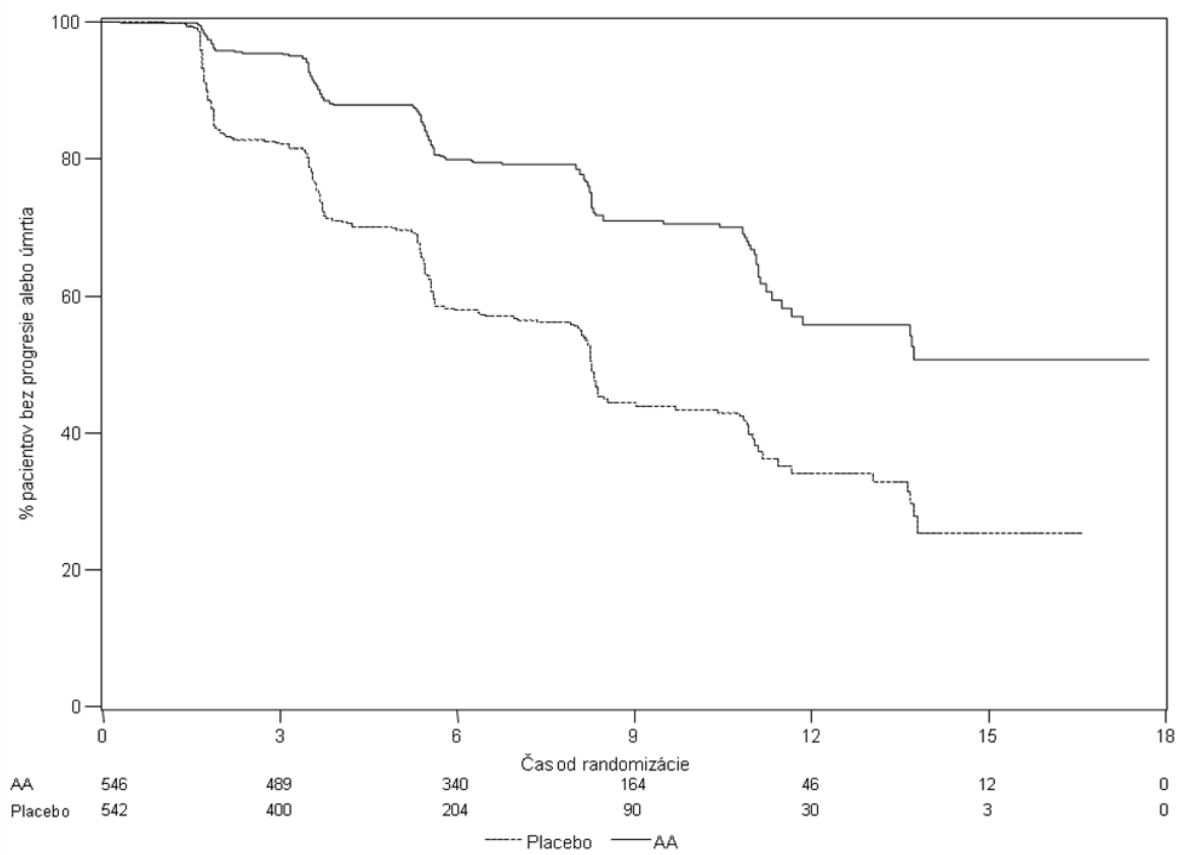
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)		
Progresia alebo úmrtie	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v mesiacoch (95 % IS)	nebolo dosiahnuté (11,66; NO)	8,3 (8,12; 8,54)
hodnota p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (95 % IS)	0,425 (0,347; 0,522)	

NO = nemožno odhadnúť

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Hazard ratio < 1 v prospech lieku ZYTIGA

Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou



AA = ZYTIGA

Údaje o pacientoch boli naďalej zbierané až do termínu druhej predbežnej analýzy celkového prežívania (OS, z angl. overall survival). Rádiografické posúdenie rPFS vykonané skúšajúcim následne po analýze citlivosti sa uvádza v Tabuľke 5 a na Obrázku 4.

Šesťstosedem (607) pacientov malo rádiografickú progresiu alebo zomrelo: 271 (50 %) v skupine s abiraterón acetátom a 336 (62 %) v skupine s placebom. Liečba abiraterón acetátom znížila riziko rádiografickej progresie alebo úmrtia o 47 % v porovnaní s placebom (HR = 0,530; 95 % IS: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medián rPFS bol 16,5 mesiacov v skupine s abiraterón acetátom a 8,3 mesiacov v skupine s placebom.

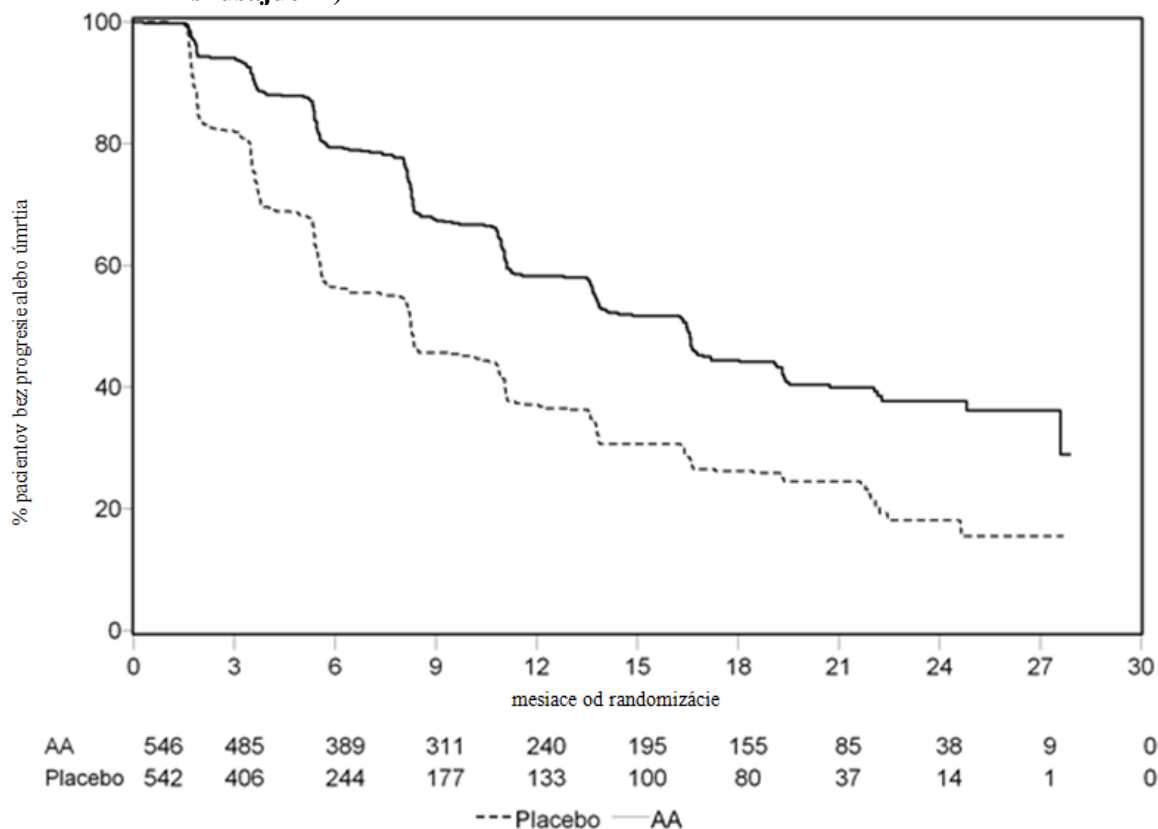
Tabuľka 5: Štúdia 302: Prežívanie bez rádiografickej odpovede u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)		
Progresia alebo úmrtie	271 (50 %)	336 (62 %)
Medián rPFS v mesiacoch	16,5	8,3
(95 % IS)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
hodnota p^*	$< 0,0001$	
Hazard ratio**	0,530 (0,451; 0,623)	
(95 % IS)		

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Hazard ratio < 1 v prospech lieku ZYTIGA

Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógom LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (Druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)



AA = ZYTIGA

Po zaznamenaní 333 úmrtí bola vykonaná plánovaná priebežná analýza OS. Štúdia bola odslepená na základe pozorovaného významného klinického prínosu a pacientom v skupine s placebom bola ponúknutá liečba ZYTIGOU. Celkové prežívanie bolo dlhšie s liekom ZYTIGA ako s placebom s 25 % znížením rizika úmrtia (HR = 0,752; 95 % IS: [0,606; 0,934], p=0,0097), ale údaj o OS nebol zrelý a priebežné výsledky nedosiahli vopred stanovenú hranicu pre ukončenie pre štatistickú významnosť (pozri Tabuľku 6). Prežívanie sa sledovalo aj po tejto priebežnej analýze.

Po zaznamenaní 741 úmrtí bola vykonaná plánovaná záverečná analýza OS (medián follow up 49 mesiacov). Zomrelo 65 % (354 z 546) pacientov liečených ZYTIGOU, v porovnaní so 71 % (387 z 542) pacientov dostávajúcich placebo. Štatisticky významný prínos OS v prospech skupiny liečenej ZYTIGOU sa preukázal 19,4 % znížením rizika úmrtia (HR=0,806; 95 % IS: [0,697; 0,931], p=0,0033) a zlepšením mediánu OS o 4,4 mesiaca (ZYTIGA 34,7 mesiacov, placebo 30,3 mesiacov) (pozri Tabuľku 6 a Obrázok 5). Toto zlepšenie sa preukázalo, aj keď 44 % pacientov v skupine s placebom dostávalo ZYTIGU ako následnú liečbu.

Tabuľka 6: Štúdia 302: Celkové prežívanie u pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Priebežná analýza prežívania		
Úmrtia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)

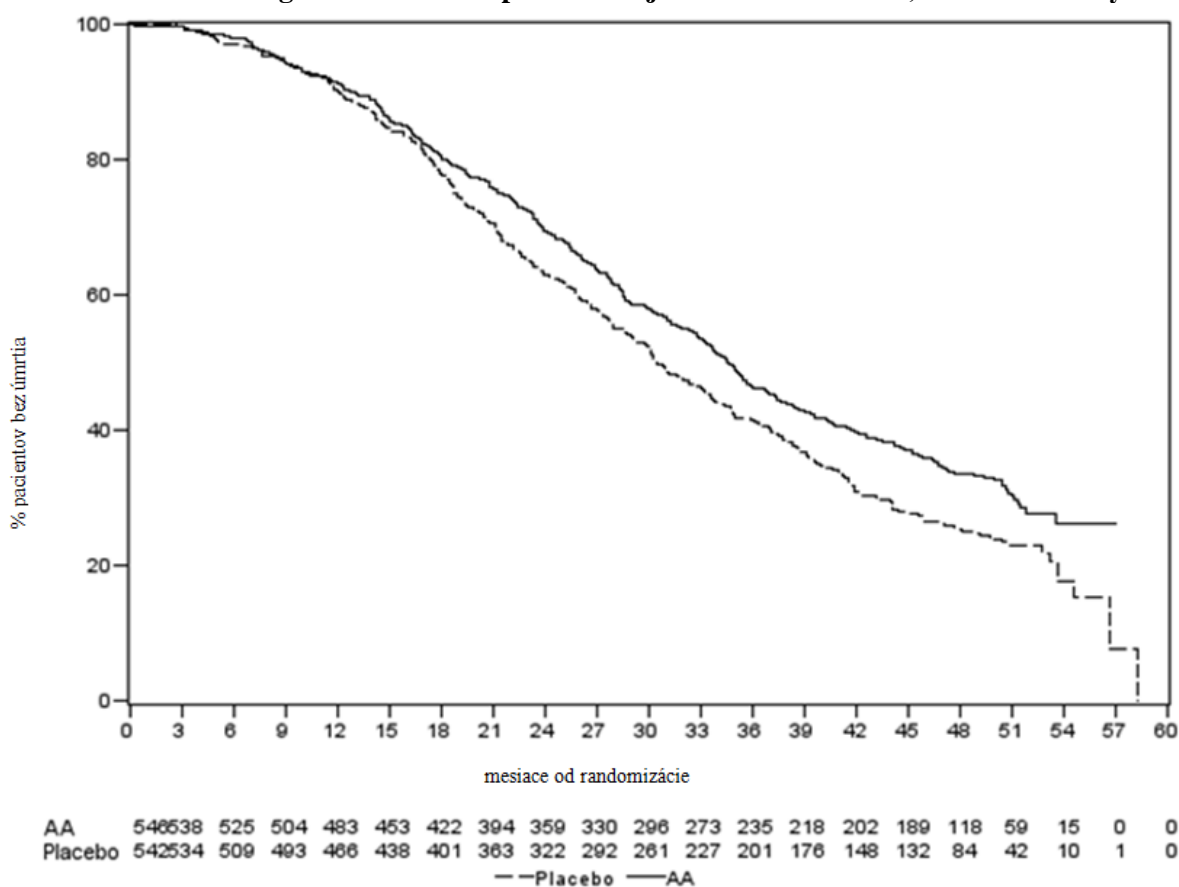
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	nebolo dosiahnuté (NO; NO)	27,2 (25,95; NO)
Hodnota p*		0,0097
Hazard ratio** (95 % IS)		0,752 (0,606; 0,934)
Záverečná analýza prežívania		
Úmrtia	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián celkového prežívania v mesiacoch (95 % IS)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Hodnota p*		0,0033
Hazard ratio** (95 % IS)		0,806 (0,697; 0,931)

NO = nemožno odhadnúť

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Hazard ratio < 1 v prospech lieku ZYTIGA

Obrázok 5: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou, záverečná analýza



AA = ZYTIGA

Okrem pozorovaných zlepšení celkového prežívania a rPFS, sa prínos liečby liekom ZYTIGA v porovnaní s placebom preukázal vo všetkých meraniach sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti nasledovne:

Čas do progresie PSA na základe kritérií PCWG2: Medián času do progresie PSA bol 11,1 mesiacov u pacientov dostávajúcich liek ZYTIGA a 5,6 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,488; 95 % IS: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas do progresie PSA bol pri liečbe liekom ZYTIGA približne dvojnásobný (HR = 0,488). Podiel pacientov s potvrdenou odpoveďou PSA bol vyšší v skupine s liekom ZYTIGA ako v skupine s placebom (62 % oproti 24 %; $p < 0,0001$). U pacientov s merateľným ochorením mäkkých tkanív boli v liečbe liekom ZYTIGA pozorované výrazne vyššie množstvá úplných a čiastočných odpovedí nádorov.

Čas do použitia opiátov na rakovinovú bolesť: Medián času do použitia opiátov na bolesť súvisiacu s karcinómom prostaty bol v čase záverečnej analýzy 33,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich liek ZYTIGA a 23,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,721; 95 % IS: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Čas do začatia cytotoxickej chemoterapie: Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie bol 25,2 mesiacov u pacientov dostávajúcich liek ZYTIGA a 16,8 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,580; 95 % IS: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Čas do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 stupeň: Medián času do zhoršenia výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 bol 12,3 mesiacov u pacientov dostávajúcich liek ZYTIGA a 10,9 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (HR = 0,821; 95 % IS: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Nasledujúce koncové ukazovatele štúdie preukázali štatisticky významnú výhodu v prospech liečby liekom ZYTIGA:

Objektívna odpoveď: Objektívna odpoveď bola definovaná ako podiel pacientov s merateľným ochorením pri dosiahnutí úplnej alebo čiastočnej odpovede podľa kritérií RECIST (za cieľovú léziu sa považovala lymfatická uzlina s východiskovou veľkosťou ≥ 2 cm). Podiel pacientov s merateľným ochorením na začiatku liečby, ktorí dosiahli objektívnu odpoveď, bol 36 % v skupine s liekom ZYTIGA a 16 % v skupine s placebom ($p < 0,0001$).

Bolesť: Liečba liekom ZYTIGA výrazne znížila riziko progresie priemernej intenzity bolesti o 18 % v porovnaní s placebom ($p = 0,0490$). Medián času do progresie bol 26,7 mesiacov v skupine s liekom ZYTIGA a 18,4 mesiacov v skupine s placebom.

Čas do zhoršenia vo FACT-P (celkové skóre): Liečba liekom ZYTIGA znížila riziko zhoršenia FACT-P (celkové skóre) o 22 % v porovnaní s placebom ($p = 0,0028$). Medián času do zhoršenia vo FACT-P (celkové skóre) bol 12,7 mesiacov v skupine s liekom ZYTIGA a 8,3 mesiacov v skupine s placebom.

Štúdia 301 (pacienti, ktorí predtým dostávali chemoterapiu)

Do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí predtým dostávali docetaxel. U pacientov sa nevyžadovala progresia ochorenia na docetaxeli, pretože toxicita vyplývajúca z tejto chemoterapie mohla viesť k prerušeniu liečby. Pacienti zotrvali v štúdiu až do progresie PSA (potvrdená 25 % zvýšením nad pacientovu východiskovú/nadir hodnotu) spolu s rádiografickou progresiou definovanou v protokole a symptomatickou alebo klinickou progresiou. Pacienti, ktorí boli predtým liečení na karcinóm prostaty ketokonazolom, boli vylúčení z tejto štúdie. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie.

Priemerný vek zaradených pacientov bol 69 rokov (rozsah 39-95). Počet pacientov liečených liekom ZYTIGA podľa rasy bol kaukazská rasa 737 (93,2 %), čierna rasa 28 (3,5 %), ázijská rasa 11 (1,4 %) a iné 14 (1,8 %). Jedenásť percent zaradených pacientov malo hodnotu skóre výkonnostného stavu ECOG 2; 70 % malo rádiografický dôkaz progresie ochorenia s progresiou PSA alebo bez nej; 70 % v minulosti absolvovalo jednu cytotoxickú chemoterapiu a 30 % absolvovalo dve takéto chemoterapie. Metastázy v pečeni boli prítomné u 11 % pacientov liečených liekom ZYTIGA.

V plánovanej analýze uskutočnenej po tom, ako sa zaznamenalo 552 úmrtí, sa zistilo, že zomrelo 42 % (333 zo 797) pacientov liečených liekom ZYTIGA v porovnaní s 55 % (219 z 398) pacientov, ktorí dostávali placebo. Bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie mediánu celkového prežívania u pacientov liečených liekom ZYTIGA (pozri Tabuľku 7).

Tabuľka 7: Celkové prežívanie pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

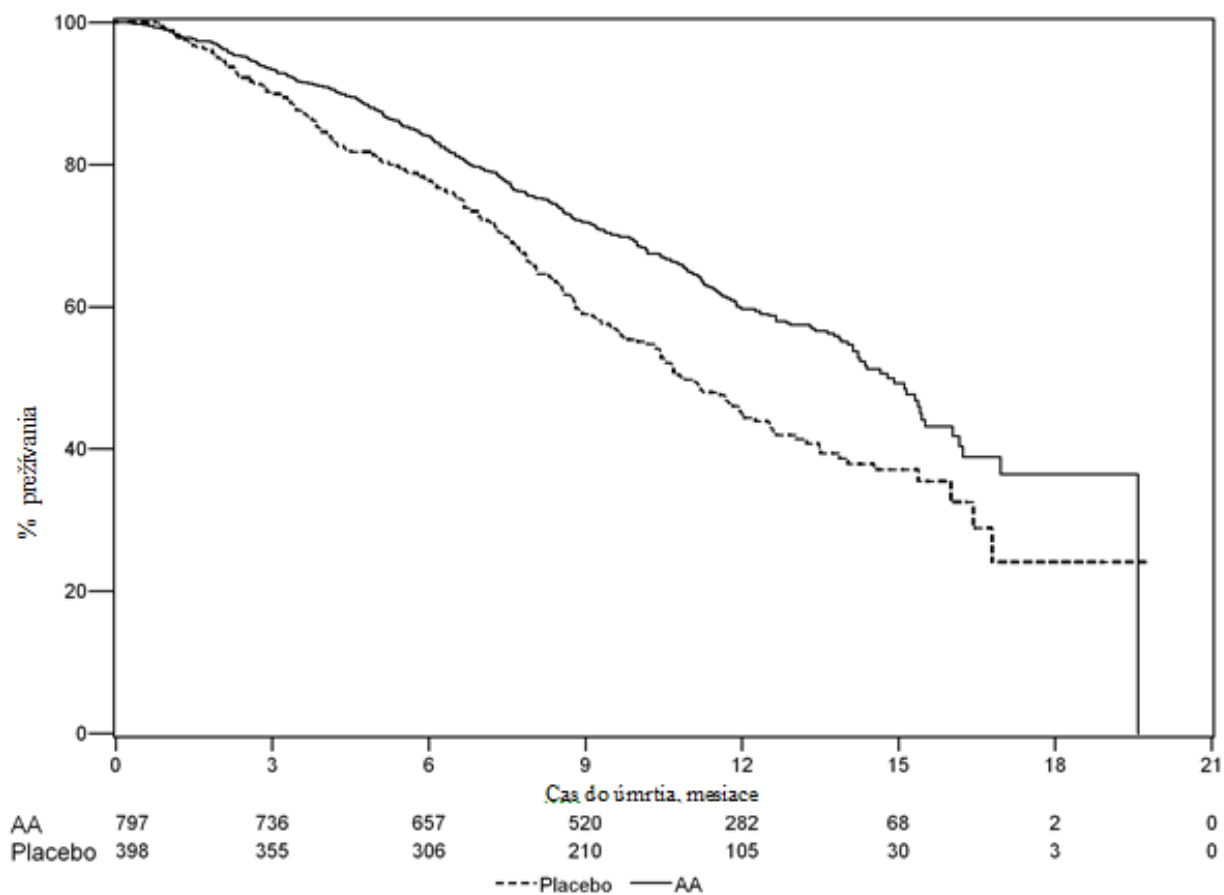
	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primárna analýza prežívania		
Úmrtia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
hodnota p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % IS) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualizovaný analýza prežívania		
Úmrtia (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95 % IS) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnostného stavu ECOG (0-1 vs. 2), skóre bolesti (absentujúca vs. prítomná), počtu predtým absolvovaných chemoterapií (1 vs. 2) a typu progresie ochorenia (iba PSA vs. rádiografická).

^b Hazard ratio je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Hazard ratio <1 v prospech lieku ZYTIGA

Vo všetkých časových bodoch hodnotenia po niekoľkých úvodných mesiacoch liečby zostal nažive vyšší podiel pacientov liečených liekom ZYTIGA v porovnaní s podielom pacientov liečených placebom (pozri Obrázok 6).

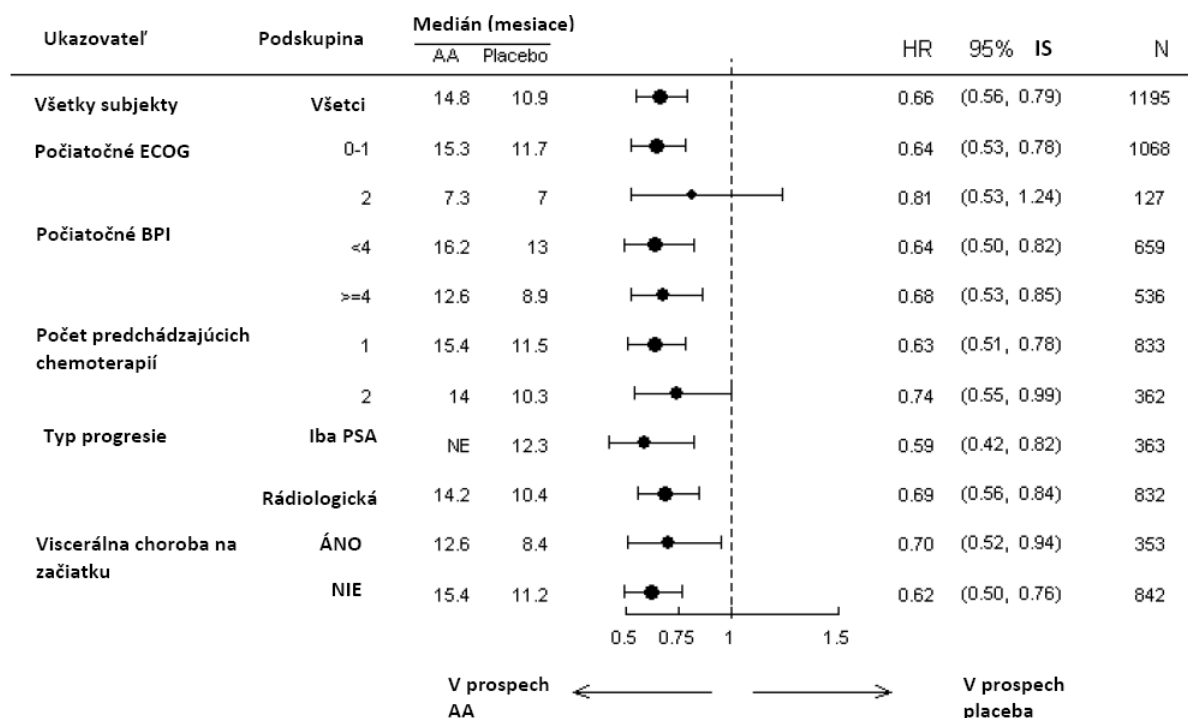
Obrázok 6: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď liekom ZYTIGA alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou



AA = ZYTIGA

Analýza prežívania u podskupín poukázala na konzistentný prínos v prežívaní pri liečbe liekom ZYTIGA (pozri Obrázok 7).

Obrázok 7: Celkové prežívanie podľa podskupín: pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti



AA = ZYTIGA; BPI = dotazníková metóda hodnotenia bolesti (z angl. Brief Pain Inventory); IS = interval spoľahlivosti; ECOG = skóre výkonnostného stavu Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance score); HR = hazard ratio; NE = nehodnotiteľné (z angl. not evaluable)

Navyše k pozorovanému zlepšeniu v celkovom prežívaní všetky sekundárne koncové ukazovatele štúdie poukazovali v prospech lieku ZYTIGA a boli štatisticky významné po upravení na viacnásobné testovanie, a to:

U pacientov, liečených liekom ZYTIGA sa potvrdila významne vyššia miera odpovede celkového PSA (definované ako $\geq 50\%$ pokles oproti východiskovému stavu) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, 38 % oproti 10 %, $p < 0,0001$.

Medián času do progresie PSA bol 10,2 mesiaca u pacientov liečených liekom ZYTIGA a 6,6 mesiaca u pacientov, ktorí dostávali placebo (HR = 0,580; 95 % IS: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medián prežívania bez rádiografickej progresie ochorenia bol 5,6 mesiaca u pacientov liečených liekom ZYTIGA a 3,6 mesiacov u pacientov, ktorí dostávali placebo (HR = 0,673; 95 % IS: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bolesť

Podiel pacientov s úľavou bolesti bol štatisticky významne vyšší v skupine s liekom ZYTIGA než v skupine s placebom (44 % oproti 27 %, $p = 0,0002$). Pacient so zmiernením bolesti bol definovaný ako ten, ktorý pocítil najmenej 30 % pokles oproti východiskovému stavu v skóre najhoršej intenzity bolesti BPI-SF počas posledných 24 hodín bez akéhokoľvek zvýšenia skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe idúcich hodnoteniach v intervale štyroch týždňov. Jedine pacienti s východiskovým skóre bolesti ≥ 4 a najmenej jedným skóre bolesti po vstupe do štúdie podliehali analýze (N = 512) z hľadiska úľavy bolesti.

Progresia bolesti sa zaznamenala u nižšieho podielu pacientov liečených liekom ZYTIGA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, a to v 6. (22 % oproti 28 %), 12. (30 % oproti 38 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 46 %). Progresia bolesti bola definovaná ako zvýšenie oproti východiskovému stavu $\geq 30\%$ v skóre najhoršej intenzity bolesti BPI-SF počas predchádzajúcich 24 hodín bez poklesu skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, alebo ako $\geq 30\%$ zvýšenie skóre použitia analgetík pozorované pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách. Čas do

progresie bolesti pri 25. percentile bol 7,4 mesiaca v skupine s liekom ZYTIGA oproti 4,7 mesiaca v skupine s placebom.

Udalosti súvisiace so skeletom

Udalosti súvisiace so skeletom boli zaznamenané u nižšieho podielu pacientov v skupine s liekom ZYTIGA v porovnaní so skupinou s placebom v 6. mesiaci (18 % oproti 28 %), 12. mesiaci (30 % oproti 40 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 40 %). Čas do prvej udalosti súvisiacej so skeletom pri 25. percentile v skupine s liekom ZYTIGA bol dvojnásobný oproti času v kontrolnej skupine – 9,9 mesiaca oproti 4,9 mesiaca. Udalosť súvisiaca so skeletom bola definovaná ako patologická zlomenina, kompresia miechy, paliatívna rádioterapia kosti alebo chirurgický zákrok na kosti.

Pediatická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre liek ZYTIGA s ohľadom na všetky vekové podskupiny pediatickej populácie pri pokročilej rakovine prostaty. Pre informácie o použití v pediatickej populácii pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní abiraterón acetátu sa farmakokinetika abiraterónu a abiraterón acetátu skúmala u zdravých jedincov, pacientov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty a u jedincov bez karcinómu s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Abiraterón acetát sa rýchlo konvertuje v podmienkach *in vivo* na abiraterón, inhibítor biosyntézy androgénov (pozri časť 5.1).

Absorpcia

Po perorálnom podaní abiraterón acetátu nalačno čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie abiraterónu v plazme je približne 2 hodiny.

Podanie abiraterón acetátu s jedlom, v porovnaní s podaním nalačno, vedie až k 10-násobnému [AUC] a až k 17-násobnému [C_{max}] zvýšeniu priemernej systémovej expozície abiraterónu, v závislosti od obsahu tuku v jedle. Ak vezmeme do úvahy bežnú rozmanitosť obsahu a zloženia jedla, potom užívanie lieku ZYTIGA spolu s jedlom má potenciál viesť v konečnom dôsledku k vysoko variabilným expozíciám. Z tohto dôvodu sa ZYTIGA nesmie užívať spolu s jedlom. Nemá sa užívať skôr ako jednu hodinu pred alebo dve hodiny po jedle. Tablety treba prehĺtať celé a zapíjať vodou (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny ^{14}C -abiraterónu v ľudskej plazme je 99,8 %. Zdanlivý distribučný objem je približne 5 630 l, čo poukazuje na to, že abiraterón sa extenzívne distribuuje do periférnych tkanív.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní ^{14}C -abiraterón acetátu vo forme kapsúl sa abiraterón acetát hydrolyzuje na abiraterón, ktorý sa následne metabolizuje sulfatáciou, hydroxyláciou a oxidáciou prevažne v pečeni. Väčšina cirkulujúcej rádioaktivity (približne 92 %) sa zisťuje vo forme metabolitov abiraterónu. Spomedzi 15 detekovateľných metabolitov sú 2 hlavné metabolity – abiraterón sulfát a N-oxid-abiraterón sulfát; každý z nich predstavuje približne 43 % celkovej rádioaktivity.

Eliminácia

Priemerný biologický polčas abiraterónu v plazme je približne 15 hodín podľa údajov získaných od zdravých jedincov. Po perorálnom podaní ^{14}C -abiraterón acetátu v dávke 1000 mg sa približne 88 % rádioaktívnej dávky zisťuje v stolici a približne 5 % v moči. Hlavné zložky prítomné v stolici sú nezmenený abiraterón acetát a abiraterón (približne 55 % a 22 % podanej dávky, v uvedenom poradí).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika abiraterón acetátu sa skúmala u jedincov s už existujúcou miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B, v tomto poradí) ako aj u zdravých jedincov v kontrolnej skupine. Systémová expozícia abiraterónu po jednorazovej perorálnej dávke

1000 mg sa zvýšila približne o 11 % u jedincov s ľahkým o 260 % u jedincov so stredne ťažkou už existujúcou poruchou funkcie pečene. Priemerný biologický polčas abiraterónu sa predlžuje na približne 18 hodín u jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene a na približne 19 hodín u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

V ďalšej štúdií sa farmakokinetika abiraterónu skúmala u jedincov s už existujúcou ťažkou (n=8) poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) a u 8 zdravých kontrolných jedincov s normálnou funkciou pečene. AUC abiraterónu sa zvýšila o približne 600 % a frakcia voľného lieku sa zvýšila o 80 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s už existujúcou miernou poruchou funkcie pečene. Použitie abiraterón acetátu sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 4.4). Abiraterón acetát sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

U pacientov, u ktorých sa rozvinie počas liečby hepatotoxicita, môže byť potrebné pozastaviť liečbu alebo upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika abiraterón acetátu sa porovnávala u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek so stabilným rozvrhom hemodialýzy oproti zodpovedajúcej kontrolnej skupine jedincov s normálnou funkciou obličiek. Systémová expozícia abiraterónu sa po jednorazovej perorálnej dávke 1000 mg u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek liečených dialýzou nezvýšila. Podávanie pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane jej ťažkého poškodenia, si nevyžaduje zníženie dávkovania (pozri časť 4.2). Nie sú však klinické skúsenosti u pacientov s karcinómom prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách toxicity na zvieratách boli výrazne znížené hladiny cirkulujúceho testosterónu. V dôsledku toho boli zaznamenané znížené hmotnosti orgánov a morfológické a/alebo histopatologické zmeny reprodukčných orgánov a adrenálnych, podmozgových a prsných žliaz. Všetky zmeny vykazovali úplnú alebo čiastočnú reverzibilitu. Zmeny reprodukčných orgánov a orgánov citlivých na androgén sú konzistentné s farmakológiou abiraterónu. Všetky hormonálne zmeny súvisiace s liečbou zanikli alebo sa javili ako ustupujúce po 4-týždňovom období rekonvalescencie.

V štúdiách fertility u samcov i samíc potkanov abiraterón acetát znižoval fertilitu, ktorá bola úplne reverzibilná 4 až 16 týždňov po ukončení podávania abiraterón acetátu.

V štúdií vývojovej toxicity u potkanov abiraterón acetát ovplyvňoval graviditu, vrátane zníženej fetálnej hmotnosti a prežívania. Boli pozorované vplyvy na vonkajšie pohlavné orgány, aj keď abiraterón acetát nebol teratogénny.

V týchto štúdiách fertility a vývojovej toxicity vykonaných na potkanoch súviseli všetky účinky s farmakologickou aktivitou abiraterónu.

Okrem zmien na reprodukčných orgánoch, pozorovaných v štúdiách toxicity na zvieratách, predklinické údaje založené na konvenčných farmakologických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V 6-mesačnej štúdií s transgénnymi (Tg.rasH2) myšami nebol abiraterón acetát karcinogénny. V 24-mesačnej štúdií karcinogenity na potkanoch zvyšoval abiraterón acetát incidenciu novotvarov z intersticiálnych buniek semenníkov. Tento nález sa považuje za súvisiaci s farmakologickou aktivitou abiraterónu a je špecifický pre potkany. Abiraterón acetát nebol karcinogénny u samíc potkanov.

Liečivo abiraterón predstavuje environmentálne riziko pre vodné prostredie, a to najmä pre ryby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
mikrokryštalická celulóza (silicifikovaná)
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza 2910 (115 mPa. S)
monohydrát laktózy
stearan horečnatý
koloidný oxid kremičitý
laurylsulfát sodný

Filmová vrstva
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
makrogol 3350
polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVdC/PE/PVC/hliníkový blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet v papierovom puzdre. Jedna škatuľa obsahuje (56 filmom obalených tabliet) 4 puzdrá.

PVdC/PE/PVC/hliníkový blister obsahujúci 12 filmom obalených tabliet v papierovom puzdre. Jedna škatuľa obsahuje (60 filmom obalených tabliet) 5 puzdier.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/714/002 - 56 filmom obalených tabliet (4 puzdrové balenia po 14)

EU/1/11/714/003 - 60 filmom obalených tabliet (5 puzdrových balení po 12)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. septembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.