

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ZYTIGA 250 mg таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 250 mg абиратеронов (abiraterone) ацетат.

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 189 mg лактоза и 6,8 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

Бели до почти бели елипсоидни таблетки с вдлъбнато релефно означение AA250 от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

ZYTIGA в комбинация с преднизон или преднизолон е показан за:

- лечение на метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата при възрастни мъже, които са без симптоми или с леки симптоми след неуспешна андроген депривационна терапия, при които все още няма клинични показания за химиотерапия (вж. точка 5.1).
- лечение на метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата при възрастни мъже, чието заболяване е прогресирало, или след доцетаксел-базирана химиотерапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Препоръчваната доза е 1 000 mg (четири таблетки по 250 mg) като еднократна дневна доза, която не трябва да се приема с храна (вж. информацията за начина на приложение). Приемането на таблетките с храна повишава системната експозиция на абиратерон (вж. точки 4.5 и 5.2).

ZYTIGA се приема с малки дози преднизон или преднизолон. Препоръчваната доза преднизон или преднизолон е 10 mg дневно.

Медикаментозната кастрация с аналог на LHRH трябва да продължи по време на лечението при пациенти, които не са оперативно кастрирани.

Серумните трансминази трябва да се измерват преди началото на лечението, на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и след това веднъж месечно. Кръвното налягане, серумният калий и задържането на течности трябва да се следят ежемесечно. Въпреки това, пациентите със значителен риск за застойна сърдечна недостатъчност, трябва да се проследяват на всеки 2 седмици през първите три месеца от лечението и веднъж месечно след това. (вж. точка 4.4).

При пациенти със съществуваща хипокалиемия или такива, развили хипокалиемия по време на лечението със ZYTIGA, трябва да се обмисли поддържане на ниво на калий  $\geq 4,0$  mM. При пациенти, развили степен на токсичност  $\geq 3$ , включително хипертония, хипокалиемия, едем и

други неминералкортикоидни токсични ефекти, лечението трябва да бъде прекъснато и да се приложат подходящи медицински мерки. Лечението със ZYTIGA не трябва да се възобновява, докато симптомите на токсичност не достигнат степен 1 или изходно ниво. В случай на пропусната дневна доза ZYTIGA, преднизон или преднизолон, лечението трябва да продължи на следващия ден с обичайната дневна доза.

#### *Хепатотоксичност*

При пациенти, развили хепатотоксичност по време на лечението (аланин аминотрансферазата [ALAT] или аспартат аминотрансферазата [ASAT] се увеличават повече от 5 пъти над горната граница на нормата [ULN]), терапията трябва незабавно да се прекъсне (вж. точка 4.4). След възстановяване на изходните стойности на чернодробните функционални показатели на пациента, лечението може да се поднови с намалена доза от 500 mg (две таблетки) веднъж дневно. При пациенти, провеждащи повторно лечение, серумните трансаминизи трябва да се проследяват минимум на всеки 2 седмици за 3 месеца, след което веднъж месечно. Ако хепатотоксичността се повтори при намалена доза от 500 mg дневно, лечението трябва да се прекрати.

Ако пациентите развият тежка хепатотоксичност (увеличение на ALAT или ASAT с 20 пъти над горната граница на нормата) по всяко време на терапията, терапията трябва да се спре и пациентите не трябва да се лекуват повторно.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с предшествашо леко чернодробно увреждане, Child-Pugh Клас А.

При умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас В) е доказано, че системната експозиция на абиратерон се увеличава около четири пъти, след еднократни перорални дози от 1 000 mg абиратеронов ацетат (вж. точка 5.2). Няма данни за клиничната безопасност и ефикасност на многократни дози абиратеронов ацетат, прилагани при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас В или С). Коригирането на дозата не може да бъде предвидено. Използването на ZYTIGA трябва внимателно да се оценява при пациенти с умерено чернодробно увреждане, при които ползата ясно трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 5.2). ZYTIGA не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Липсва, обаче, клиничен опит при пациенти с рак на простатата и тежко бъбречно увреждане. При тези пациенти се препоръчва повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на този лекарствен продукт при педиатричната популация, тъй като карцином на простатата не се среща при деца и юноши.

#### *Начин на приложение*

ZYTIGA трябва да се приема поне два часа след хранене и не трябва да се приема храна най-малко един час след приема на таблетките. Таблетките трябва се поглъщат цели с вода.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Жени, които са бременни или е възможно да са бременни (вж. точка 4.6)
- Тежко чернодробно увреждане [Child-Pugh Клас С (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2)].

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Хипертония, хипокалиемия, задържане на течности и сърдечна недостатъчност поради излишък на минералкортикоиди

ZYTIGA може да предизвика хипертония, хипокалиемия и задържане на течности (вж. точка 4.8) като следствие от повишените нива на минералкортикоидите в резултат на инхибирането на CYP17 (вж. точка 5.1). Едновременното приложение на кортикостероид потиска стимулирането на адренкортикотропния хормон (АСТН), което води до намаляване на честотата и тежестта на тези нежелани реакции. Необходимо е повишено внимание при лечението на пациенти, чиито основни заболявания може да бъдат компрометирани при повишаване на кръвното налягане, хипокалиемия (например приемащи сърдечни гликозиди) или задържане на течности (например пациенти със сърдечна недостатъчност), тежка или нестабилна стенокардия, наскоро прекаран инфаркт на миокарда или вентрикуларна аритмия и пациенти с тежко бъбречно увреждане.

ZYTIGA трябва да се прилага предпазливо при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово заболяване. Проучванията фаза 3 проведени със ZYTIGA изключват пациенти с неконтролирана хипертония, клинично значимо сърдечно заболяване, проявено като инфаркт на миокарда или случаи на артериална тромбоза през последните 6 месеца, тежка или нестабилна стенокардия, или сърдечна недостатъчност Клас III или IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (NYHA) (проучване 301) или сърдечна недостатъчност Клас II до Клас IV (проучване 302), или измерена фракция на изтласкване < 50%. В проучване 302 са изключени пациенти с предсърдно мъждене или друга сърдечна аритмия, изискваща лечение. Безопасността при пациенти с лява вентрикуларна фракция на изтласкване (LVEF) < 50% или сърдечна недостатъчност Клас III или Клас IV по NYHA (в проучване 301) или сърдечна недостатъчност Клас II до Клас IV по NYHA (в проучване 302) не е установена (вж. точки 4.8 и 5.1).

Преди лечение на пациенти със значителен риск за застойна сърдечна недостатъчност (напр. анамнеза за сърдечна недостатъчност, неконтролирана хипертония или сърдечни събития като например исхемична болест на сърцето), трябва да се обмисли получаването на оценка на функцията на сърцето (напр. ехокардиография). Преди лечение със ZYTIGA сърдечната недостатъчност трябва да се лекува и сърдечната дейност да се оптимизира. Хипертонията, хипокалиемията и задържането на течности трябва да се коригират и контролират. По време на лечението кръвното налягане, серумният калий, задържането на течности (покачване на теглото, периферен едем), и други признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност трябва да се проследяват на всеки 2 седмици за 3 месеца, след това веднъж месечно и отклоненията да се коригират. Трябва да се направи оценка на сърдечната дейност, когато е клинично показано, да се определи адекватна терапия и да се обмисли прекратяване на лечението със ZYTIGA в случай на клинично значимо отслабване на сърдечната дейност (вж. точка 4.2).

### Хепатотоксичност и чернодробно увреждане

В контролирани клинични проучвания се наблюдава изразено повишение на чернодробните ензими, водещо до прекъсване на лечението или промяна на дозата (вж. точка 4.8). Нивата на серумните трансаминази и билирубин трябва да се измерят преди началото на лечението, на всеки 2 седмици през първите 3 месеца от лечението, и след това веднъж месечно. Ако се развият клинични симптоми или признаци, показващи хепатотоксичност, серумните трансаминази трябва да се измерят незабавно. Ако в даден момент ALAT или ASAT се увеличат повече от 5 пъти над горната граница на нормата или билирубина се увеличи повече от 3 пъти над горната граница на нормата, лечението трябва незабавно да се прекъсне, а чернодробната функция трябва да се следи отблизо. Лечението се подновява при възстановяване на изходните стойности на чернодробните функционални показатели на пациента и при намалена доза (вж. точка 4.2).

В случай че пациентите развият тежка хепатотоксичност (увеличение на ALAT или ASAT с 20 пъти над горната граница на нормата) по всяко време на терапията, терапията трябва да се спре и пациентите не трябва да се лекуват повторно.

Пациенти с активен или симптоматичен вирусен хепатит са изключени от клиничните проучвания; поради тази причина липсват данни за употребата на ZYTIGA при тази популация.

Няма данни за клиничната безопасност и ефикасност при многократни дози абиратерон ацетат, когато се прилага при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В или С). Използването на ZYTIGA трябва внимателно да се оценява при пациенти с умерено чернодробно увреждане, при които ползата ясно трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 5.2). ZYTIGA не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Спиране на приема на кортикостероиди и мерки при стресови ситуации

Препоръчва се повишено внимание и проследяване за адренкортикална недостатъчност, в случай че на пациентите е спрял приемът на преднизон или преднизолон. Ако приемът на ZYTIGA продължи след спирането на кортикостероидите, пациентите трябва да се наблюдават за поява на симптоми на минералкортикоиден излишък (вж. информацията по-горе).

При пациенти на преднизон или преднизолон, които са подложени на необичаен стрес, е показано повишаване на дозата на кортикостироидите преди, по време на и след стресовата ситуация.

#### Костна плътност

Намаляване на костната плътност може да се появи при мъже с метастатичен напреднал карцином на простатата (резистентен на кастрация карцином на простатата). Използването на ZYTIGA в комбинация с глюкокортикоиди може да увеличи този ефект.

#### Предишна употреба на кетоконазол

Ниска степен на отговор може да се очаква при пациенти, лекувани преди това с кетоконазол за карцином на простатата.

#### Хипергликемия

Приложението на глюкокортикоиди може да повиши хипергликемията, затова нивото на кръвната захар трябва често да се проследява при пациенти с диабет.

#### Употреба при химиотерапия

Безопасността и ефикасността на едновременното приложение на ZYTIGA с цитотоксична химиотерапия не са установени (вж. точка 5.1).

#### Непоносимост към помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Този лекарствен продукт също така съдържа повече от 1 mmol (или 27, 2 mg) натрий на доза от четири таблетки. Трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием натрий.

#### Потенциални рискове

Анемия и сексуална дисфункция може да се появят при мъже с метастатичен резистентен на кастрация карцином на простатата, включително при тези, които са подложени на лечение с ZYTIGA.

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

Съобщават се случаи на миопатия при пациенти, лекувани със ZYTIGA. Някои пациенти са получили рабдомиолиза с бъбречна недостатъчност. В повечето случаи те са се развили в рамките на първия месец от лечението и са отшумели след преустановяване приема на ZYTIGA. Препоръчва се повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с лекарства, за които е известно, че са свързани с миопатия/рабдомиолиза.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Приложението с храна значително повишава абсорбцията на абиратеронов ацетат. Ефикасността и безопасността на ZYTIGA, приет с храна, не са установени. ZYTIGA не трябва да се приема с храна (вж. точки 4.2 и 5.2).

В проучване на ефектите на абиратеронов ацетат (в комбинация с преднизон) върху еднократна доза CYP2D6 субстрат декстрометорфан, системната експозиция (AUC) на декстрометорфан се повишава приблизително 2,9 пъти. AUC<sub>24</sub> на декстрометорфан, активния метаболит на декстрометорфан, се повишава приблизително с 33%.

Препоръчва се повишено внимание, когато ZYTIGA се прилага с лекарствени продукти, които се активират или метаболизират от CYP2D6 и по-специално лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на лекарствата с тесен терапевтичен индекс, метаболизирани от CYP2D6.

Примери за лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6 включват метопролол, пропранолол, дезипрамин венлафаксин, халоперидол, рисперидон, пропафенон, флеканид, кодеин, окискодон и трамадол (последните три продукта се нуждаят от CYP2D6 за образуване на активните им обезболяващи метаболити).

Според данни *in vitro*, ZYTIGA е инхибитор на чернодробния лекарство-метаболизиращ ензим CYP2C8. Примерите за лекарствени продукти метаболизирани от CYP2C8 включват паклитаксел и репаглидин. Няма клинични данни за използването на ZYTIGA с лекарства, които са субстрати на CYP2C8.

Според данни *in vitro*, ZYTIGA е субстрат на CYP3A4. Ефектите на силните инхибитори (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, телитромицин, ритонавир, индинавир, нелфинавир, вориконазол) или индуктори (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) на CYP3A4 върху фармакокинетиката на абиратерон не са изследвани *in vivo*. Силни инхибитори и индуктори на CYP3A4 по време на лечението следва да се избягват или да се употребяват внимателно.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Няма данни за употребата на ZYTIGA при бременни жени и този лекарствен продукт не е предназначен за употреба при жени с детероден потенциал.

##### Контрацепция при мъже и жени

Не е известно дали абиратерон или неговите метаболити присъстват в семенната течност. Употребата на презерватив е задължителна, ако пациентът е ангажиран в сексуална активност с бременна жена. Ако пациентът има сексуален контакт с жена с детероден потенциал, презервативът е задължителен заедно с още един ефективен метод за контрацепция. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

##### Бременност

ZYTIGA не се употребява при жени. Абиратеронов ацетат е противопоказан при жени, които са бременни или е възможно да са бременни (вж. точки 4.3 и 5.3).

##### Кърмене

ZYTIGA не е предназначен за употреба при жени.

##### Фертилитет

Абиратерон повлиява фертилитета при мъжки и женски плъхове, но тези ефекти са напълно обратими (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

ZYTIGA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са периферен едем, хипокалиемия, хипертония и инфекция на пикочните пътища.

Други важни нежелани реакции включват сърдечни нарушения, хепатотоксичност и фрактури.

ZYTIGA може да предизвика хипертония, хипокалиемия и задържане на течности като фармакодинамично следствие от неговия механизъм на действие. В клинични проучвания очакваните минералкортикоидни нежелани реакции са наблюдавани по-често при пациенти, лекувани със ZYTIGA, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо: хипокалиемия – 21% срещу 11%, хипертония – 16% срещу 11% и респективно, задържане на течности (периферен едем) – 26% срещу 20%. При пациенти, лекувани със ZYTIGA, са наблюдавани СТСАЕ (версия 3.0) степени 3 и 4 хипокалиемия и СТСАЕ (версия 3.0) степени 3 и 4 хипертония съответно при 4% и 2% от пациентите. Като цяло минералкортикоидните реакции могат да се овладяват успешно с лекарства. Едновременното приложение на кортикостероиди води до намаляване на честотата и степента на тези нежелани реакции (вж. точка 4.4).

##### Таблично обобщение на нежеланите реакции

В проучвания при пациенти с напреднал метастатичен карцином на простатата, лекувани с аналог на хормон, освобождаващ лутеинизиращия хормон (LHRH) или лекувани преди това с орхиектомия, ZYTIGA се прилага в доза от 1 000 mg дневно в комбинация с ниска доза преднизон или преднизолон (10 mg дневно).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания, са представени по-долу по категория честота. Категориите по честота са определени, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Таблица 1: Нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания</b>	
<b>Инфекции и инфестации</b>	много чести: инфекция на пикочните пътища
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	нечести: надбъбречна недостатъчност
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	много чести: хипокалиемия чести: хипертриглицеридемия
<b>Сърдечни нарушения</b>	чести: сърдечна недостатъчност*, стенокардия, аритмия, предсърдно мъждене, тахикардия
<b>Съдови нарушения</b>	много чести: хипертония
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	много чести: диария чести: диспепсия
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	чести: повишена стойност на аланин аминотрансферазата, повишена стойност на аспартат аминотрансферазата
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	чести: обрив
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	нечести: миопатия, рабдомиолиза
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	чести: хематурия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	много чести: периферен едем

<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	чести: фрактури **
--	--------------------

\* Сърдечната недостатъчност включва и застойна сърдечна недостатъчност, лява вентрикуларна дисфункция и намалена фракция на изтласкване

\*\* Фрактури включва всички фрактури с изключение на патологична фрактура

Следните нежелани реакции СТСАЕ (версия 3.0) степен 3 се наблюдават при пациенти, лекувани със ZYTIGA: хипокалиемия 3%; инфекция на пикочните пътища, повишена стойност на аланин аминотрансферазата, хипертония, повишена стойност на аспартат аминотрансферазата, фрактури 2%, периферен едем, сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене – всяка 1%. Хипертриглицеридемия СТСАЕ (версия 3.0) степен 3 и стенокардия се наблюдават при < 1% от пациентите. Периферен едем СТСАЕ (версия 3.0) степен 4, хипокалиемия, инфекция на пикочните пътища, сърдечна недостатъчност и фрактури се наблюдават при < 1% от пациентите.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Сърдечно-съдови реакции*

В двете проучвания фаза 3 се изключват пациенти с неконтролирана хипертония, клинично значимо сърдечно заболяване, проявено като инфаркт на миокарда или случаи на артериална тромбоза през последните 6 месеца, тежка или нестабилна стенокардия, или сърдечна недостатъчност Клас III или IV по NYHA (проучване 301) или сърдечна недостатъчност Клас II до Клас IV (проучване 302), или измерена фракция на изтласкване < 50%. Всички включени пациенти (лекувани с активното вещество и с плацебо) са лекувани едновременно с андроген депривационна терапия, главно с приложение на LHRH аналози, която е свързана с диабет, инфаркт на миокарда, мозъчносъдов инцидент и внезапна сърдечна смърт. Честотата на сърдечносъдовите нежелани реакции във фаза 3 проучвания при пациенти, приемащи ZYTIGA спрямо пациенти, приемащи плацебо, е, както следва: хипертония 14,5% спрямо 10,5%, предсърдно мъждене 3,4% спрямо 3,4%, тахикардия 2,8% спрямо 1,7%, ангина пекторис 1,9% спрямо 0,9%, сърдечна недостатъчност 1,9% спрямо 0,6% и аритмия 1,1% спрямо 0,4%.

##### *Хепатотоксичност*

Хепатотоксичност, с повишени стойности на ALAT, аспартат трансминаза (ASAT) и общ билирубин, се съобщава при пациенти лекувани със ZYTIGA. От всички клинични проучвания за повишена стойност на чернодробните функционални показатели (увеличение на ALAT или ASAT с > 5 пъти над ULN или увеличение на билирубина > 1,5 пъти над ULN) се съобщава при около 4% от пациентите, приемали ZYTIGA, обикновено през първите 3 месеца след началото на лечението. В клинично проучване 301, увеличение на стойностите на чернодробните функционални показатели е по-вероятно да се наблюдава при пациенти с повишени изходни стойности на ALAT или ASAT, отколкото при такива с нормални изходни стойности. Когато се наблюдава увеличение на ALAT или ASAT > 5 пъти над ULN или на билирубин > 3 пъти над ULN, приемът на ZYTIGA временно се прекъсва или се прекратява. В два случая е настъпило изразено увеличение на стойностите на чернодробните функционални показатели (вж. точка 4.4). При тези двама пациенти с нормална изходна чернодробна функция се наблюдава увеличение на ALAT и ASAT с 15 до 40 пъти над ULN и увеличение на билирубина с 2 до 6 пъти над ULN. След спиране на приема на ZYTIGA чернодробните функционални показатели са се нормализирали и при двамата пациенти, а единият от тях е подложен на повторно лечение със ZYTIGA без ново повишаване на стойностите. В проучване 302 повишаване на стойностите на ALAT и ASAT степен 3 и 4 се наблюдава при 35 (6,5%) пациенти, лекувани със ZYTIGA. Повишените стойности на аминотрансферазата са се възстановили до нормата при всички пациенти с изключение на трима (двама с нови многобройни чернодробни метастази и 1 с повишени стойности на ASAT близо 3 седмици след последната доза ZYTIGA). За преустановяване на лечението в резултат на повишени стойности на ALAT и ASAT се съобщава съответно при 1,7% и 1,3% от пациентите, лекувани със ZYTIGA и при 0,2% и 0% от пациентите, лекувани с плацебо. Не се съобщават смъртни случаи в резултат на хепатотоксичност.

В клинични проучвания рискът от хепатотоксичност е намален с изключването от участие на пациенти с хепатит в изходната фаза или абнормни стойности на функционалните чернодробни



показатели. В проучване 301, са изключени пациенти с изходни стойности на ALAT и ASAT  $\geq 2,5$  пъти над ULN при отсъствие на чернодробни метастази, или  $> 5$  пъти над ULN при наличие на чернодробни метастази. В проучване 302 не се допускат пациенти с чернодробни метастази, а тези с изходни стойности на ALAT и ASAT  $\geq 2,5$  пъти над ULN са изключени. Абнормните стойности на чернодробните функционални показатели, проявяващи се при пациенти, които участват в клинични проучвания, са били строго контролирани, като се изисква прекъсване на лечението и се допуска повторно лечение само след като чернодробните функционални показатели при пациентите се възстановят до изходните (вж. точка 4.2). Пациенти с увеличение на ALAT или ASAT с  $> 20$  пъти над ULN не са лекувани повторно. Безопасността на повторното лечение при тези пациенти не е известна и не е изяснен механизъмът на хепатотоксичност.

#### **4.9 Предозиране**

Не се съобщава за случаи на предозиране по време на клинични проучвания.

Няма специфичен антидот. В случай на предозиране приложението трябва временно да се прекъсне и да се предприемат обичайните поддържащи мерки, включващи проследяване за аритмии, хипокалемия и за признаци и симптоми на задържане на течности. Чернодробната функция също трябва да се оценява.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: ендокринна терапия, други хормонални антагонисти и подобни препарати, АТС код: L02BX03

##### Механизъм на действие

Абиратеронов ацетат (ZYTIGA) се превръща *in vivo* в абиратерон – инхибитор на андрогенната биосинтеза. Конкретно абиратерон инхибира селективно действието на ензима 17 $\alpha$ -хидроксилаза/C17,20-лиаза (CYP17). Този ензим се експресира във и е необходим за андрогенната биосинтеза в тестикуларната, надбъбречната и простатната туморна тъкан. CYP17 катализира превръщането на прегненолон и прогестерон съответно в прекурсори на тестостерон, дехидроепиандростерон (ДХЕА) и андростендион чрез 17 $\alpha$ -хидроксилиране и разцепване на C17,20 връзката. Инхибирането на CYP17 също води до засилено производство на минералкортикоиди от надбъбречните жлези (вж. точка 4.4).

Андроген-чувствителният простатен карцином отговаря на лечение, което намалява нивата на андрогените. Андроген депривационните терапии, като лечение с LHRH аналози или орхиектомия, намаляват производството на андрогени в тестисите, но не засягат тяхното производство от надбъбречните жлези или в тумора. Лечението със ZYTIGA намалява серумния тестостерон до неоткриваеми нива (при използване на предлаганите на пазара готови тестове), когато се прилага едновременно с LHRH аналози (или орхиектомия).

##### Фармакодинамични ефекти

ZYTIGA понижава серумния тестостерон и други андрогени до нива, по-ниски от постигнатите с прилагане на LHRH аналози самостоятелно или при орхиектомия. Това е резултат от селективното инхибиране на ензим CYP17, необходим за андрогенната биосинтеза. Простатния специфичен антиген (PSA) служи като биомаркер при пациенти с карцином на простатата. Във фаза III клинично проучване при пациенти, показали неуспех към предходна химиотерапия с таксани, 38% от пациентите, лекувани със ZYTIGA, срещу 10% от пациентите, лекувани с плацебо, са показали минимум 50% спад спрямо изходните нива на PSA.

##### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността е установена в две рандомизирани, плацебо-контролирани, многоцентрови, фаза 3 клинични проучвания (проучвания 301 и 302) при пациенти с метастатичен резистентен към кастрация карцином на простатата. В проучване 302 са включени пациенти, които не са лекувани с доцетаксел, а в проучване 301 – пациенти, преминали предходно лечение с доцетаксел. Пациентите са приемали LHRH аналог или са преминали лечение с орхиектомия. В групата на активно лечение ZYTIGA се прилага в доза от 1 000 mg дневно в комбинация с ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно. Контролните пациенти получават плацебо и ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg два пъти дневно.

Промените в серумните концентрации на PSA не винаги говорят за клинични ползи. Затова и в двете проучвания се препоръчва пациентите да останат на лечението, провеждани по проучването, до постигане на критериите за преустановяване, посочени по-долу за всяко проучване.

### **Проучване 302 (пациенти, които не са провеждали химиотерапия)**

Това проучване включва пациенти които не са провеждали предходна химиотерапия, които са асимптоматични или с леко изразени симптоми и за които химиотерапия все още не е клинично показана. Скор от 0-1 по Brief Pain Inventory- Short Form (BPI-SF) за най-лошата болка в последните 24 часа е счтена за асимптоматична, като скор от 2-3 се счита за леко изразена симптоматика.

В проучване 302 (n=1 088) медианата на възрастта на включените пациенти е 71 години за тези, лекувани със ZYTIGA плюс преднизон или преднизолон и 70 години за пациентите, лекувани с плацебо плюс преднизон или преднизолон. Броят на пациентите, лекувани със ZYTIGA, по расови групи е: бели 520 (95,4%), чернокожи 15 (2,8%), азиатци 4 (0,7%) и други 6 (1,1%). За функционалното състояние по ECOG скалата 76% от пациентите имат скор 0, а 24% от пациентите – скор 1 и в двете рамена. 50% от пациентите имат само костни метастази, други 31% имат костни и мекотъканни метастази или метастази на лимфните възли, а 19% имат само мекотъканни метастази или метастази на лимфните възли. Пациентите с висцерални метастази са изключени. Съвместните първични крайни точки за ефикасност са общата преживяемост и преживяемостта без рентгенографска прогресия (rPFS). В допълнение към показателите за съвместните първични крайни точки е оценена и ползата с помощта на времето до приложение на опиат срещу карциномната болка, времето до започване на цитотоксична химиотерапия, времето до влошаване на ECOG скор с  $\geq 1$  точка и времето до прогресия на PSA съгласно критериите на работната група за простатен карцином 2 (Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2). Леченията по проучванията се прекратяват в момента на очевидна клинична прогресия. Леченията може да се прекратят и в момента на потвърдена рентгенографска прогресия по преценка на изследователя.

Преживяемостта без рентгенографска прогресия (rPFS) е оценена с помощта на секвенциални образни проучвания съгласно PCWG2 критериите (за костни лезии) и изменените критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) (за мекотъканни лезии). При анализа на rPFS е използвана централно съгласувана рентгенографска оценка на прогресията.

В планирания анализ на rPFS при 401 случая 150 (28%) от пациентите, лекувани със ZYTIGA и 251 (46%) от лекуваните с плацебо са имали рентгенографски доказателства за прогресия или са починали. Наблюдавана е значима разлика в rPFS между терапевтичните групи (вж. таблица 2 и фигура 1).

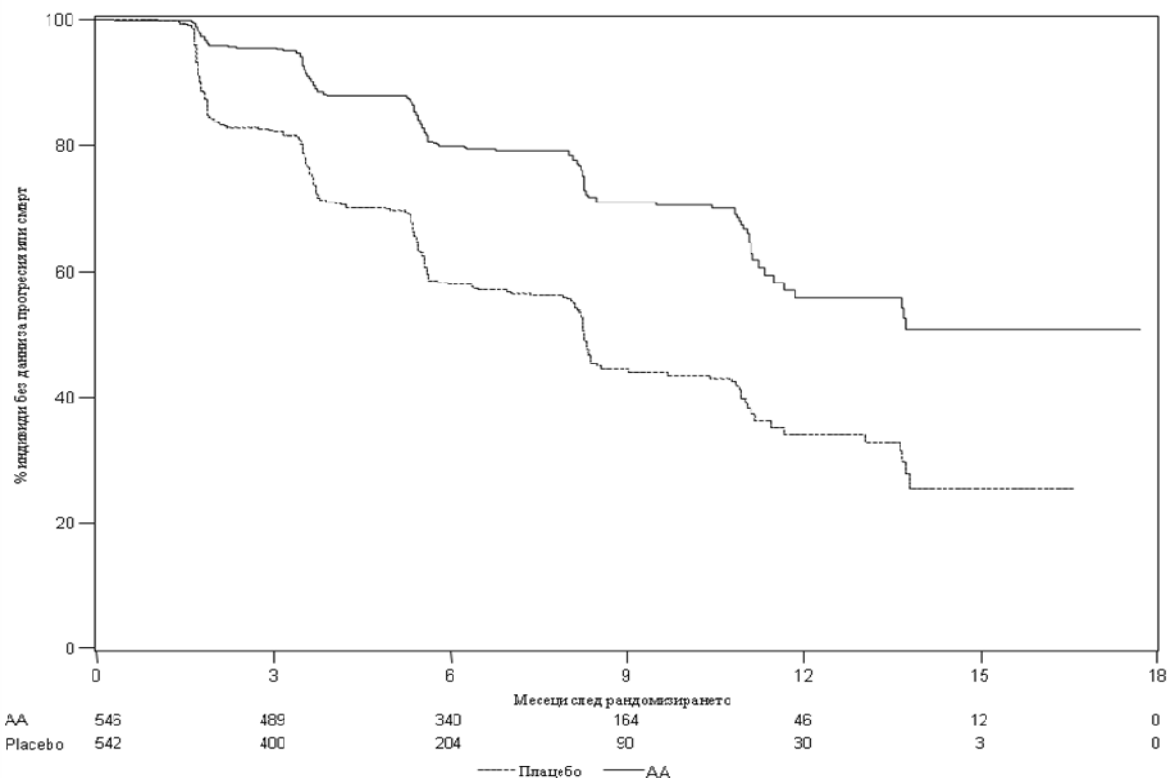
<b>Таблица 2: Проучване 302: преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани със ZYTIGA или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия</b>		
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>ПЛАЦЕБО (N=542)</b>
<b>Преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS)</b>		
Прогресия или смърт	150 (28%)	251 (46%)
Медиана на rPFS в месеци (95% CI)	Не е постигната (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-стойност*	< 0,0001	
Коефициент на риск** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE=не е изчислена

\* P-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по изходен ECOG скор (0 или 1)

\*\* Коефициент на риск < 1 в полза на ZYTIGA

**Фигура 1: Криви на Каплан-Майер за преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани със ZYTIGA или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия**



AA= Zytiga

Данни за пациентите продължават да бъдат събирани до датата на втория междинен анализ на общата преживяемост (OS). Рентгенографската оценка на изследователя на rPFS, направена като последващ анализ на чувствителността, е представена в таблица 3 и фигура 2.

Шестстотин и седем (607) пациенти са имали рентгенографска прогресия или са починали: 271 (50%) в групата на абиратерон ацетат и 336 (62%) в групата на плацебо. Лечението с абиратерон ацетат намалява риска от рентгенографска прогресия или смърт с 47% в сравнение с плацебо (HR=0,530; 95% CI: 0,451; 0,623; p<0,0001). Медианата на rPFS е 16,5 месеца в групата на абиратерон ацетат и 8,3 месеца в групата на плацебо.

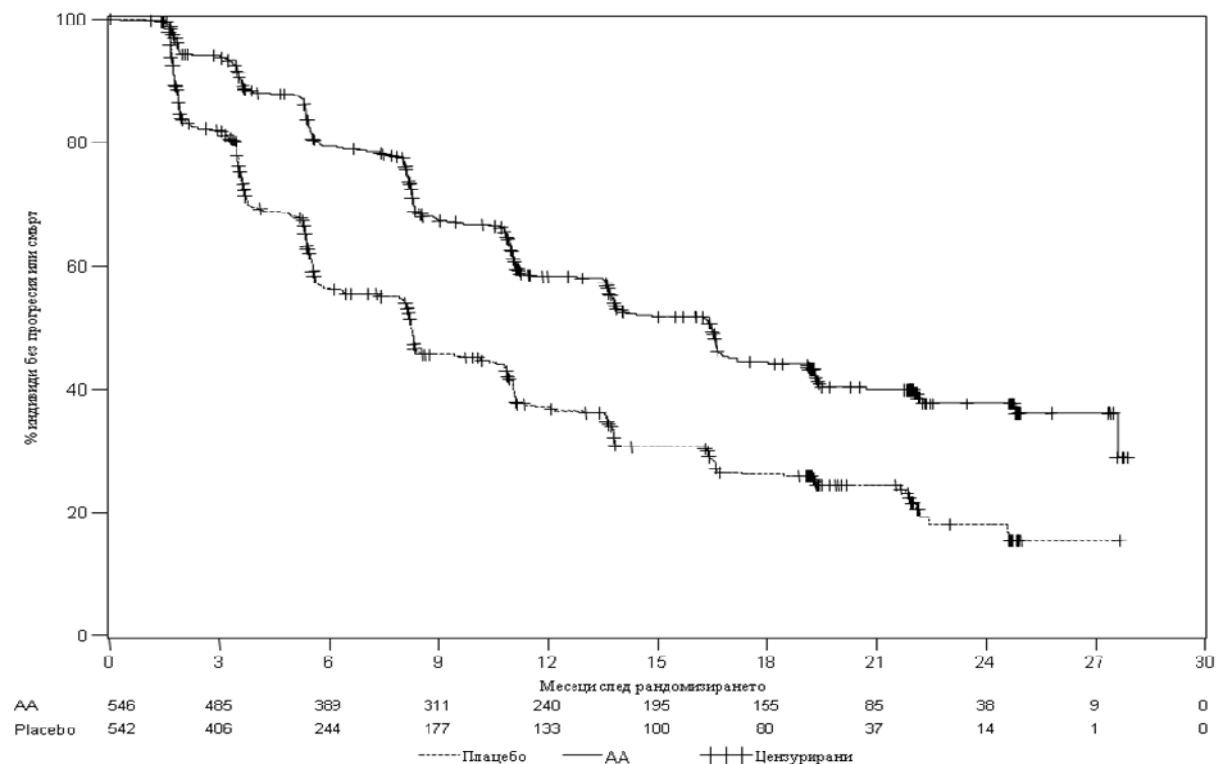
**Таблица 3: Проучване 302: преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани със ZYTIGA или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия (при втори междинен анализ на общата преживяемост-оценка на изследователя)**

	ZYTIGA (N=546)	ПЛАЦЕБО (N=542)
<b>Преживяемост без рентгенографска прогресия (rPFS)</b>		
Прогресия или смърт	271 (50%)	336 (62%)
Медиана на rPFS в месеци (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
р-стойност*	< 0,0001	
Коефициент на риск** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

\* Р-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по изходен ECOG скор (0 или 1)

\*\* Коефициент на риск < 1 в полза на ZYTIGA

**Фигура 2: Криви на Каплан-Майер за преживяемост без рентгенографска прогресия при пациенти, лекувани със ZYTIGA или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия (при втори междинен анализ на общата преживяемост-оценка на изследователя)**



AA=ZYTIGA

Проведен е планиран анализ на общата преживяемост след 333 смъртни случая. Проучването е незаслепено с оглед на значимостта на наблюдаваните клинични ползи. Починали са 27% (147 от 546) от пациентите, лекувани със ZYTIGA, в сравнение с 34% (186 от 542) от пациентите, лекувани с плацебо. Общата преживяемост е по-дълга при ZYTIGA спрямо плацебо с 25% понижение на риска от смърт (коефициент на риск = 0,752; 95 % CI: 0,606 – 0,934). р-стойността е 0,0097, което не отговаря на предварително определената стойност за статистическа значимост (вж. таблица 4 и фигура 3).

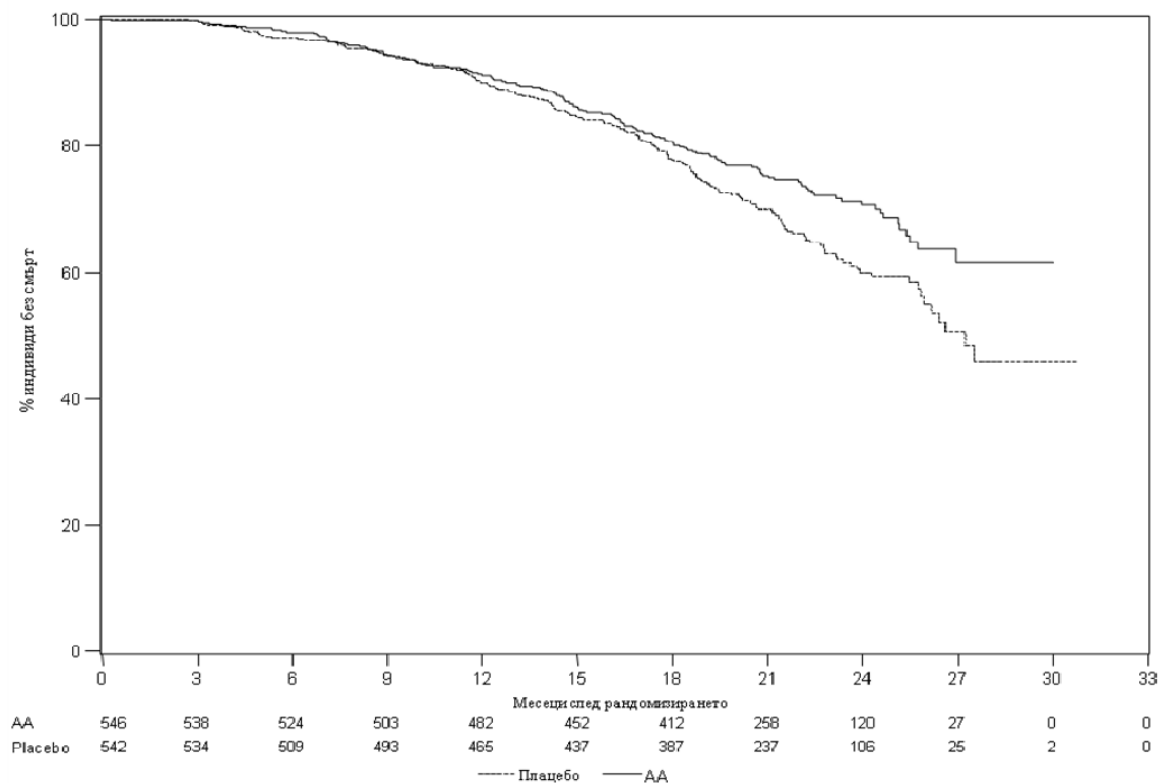
<b>Таблица 4: Проучване 302: обща преживяемост на пациентите, лекувани със ZYTIGA или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия</b>		
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>ПЛАЦЕБО (N=542)</b>
<b>Обща преживяемост</b>		
Смърт (%)	147 (27%)	186 (34%)
Медиана на преживяемостта (месеци) (95% CI)	Не е постигната (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
р-стойност*	0,0097	
Коефициент на риск** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	

NE=не е изчислена

\* Р-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по изходен ECOG скор (0 или 1)

\*\* Коефициент на риск < 1 в полза на ZYTIGA

**Фигура 3: Криви на Каплан-Майер за преживяемост при пациенти, лекувани със ZYTIGA или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс аналози на LHRH или предшестваща орхиектомия**



AA=ZYTIGA

В допълнение към наблюдаваните подобрения в общата преживяемост и rPFS бяха демонстрирани ползи на лечението със ZYTIGA спрямо плацебо при всички показатели на вторични крайни точки, както следва:

Времето до прогресия на PSA съгласно PCWG2 критериите: медианата на времето до прогресия на PSA е 11,1 месеца за пациенти, приемащи ZYTIGA и 5,6 месеца за пациенти, приемащи плацебо (HR=0,488; 95% CI: [0,420, 0,568], p < 0,0001). Времето до прогресия на PSA приблизително се е удвоило при лечението със ZYTIGA (HR=0,488). Процентът на пациентите с потвърден PSA отговор е по-голям в групата на ZYTIGA, отколкото в тази на плацебо (62%

спрямо 24%;  $p < 0,0001$ ). При пациенти с измерими мекотъканни болести се наблюдават значимо повишен брой пълни и частични отговори на тумора при лечението със ZYTIGA.

Времето до приложение на опиат срещу карциномната болка: медианата на времето до приложение на опиат срещу болката при простатен карцином не е постигната при пациенти, приемащи ZYTIGA, а при тези, приемащи плацебо, е 23,7 месеца (HR=0,686; 95% CI: [0,566; 0,833],  $p=0,0001$ ).

Време до започване на цитотоксична химиотерапия: медианата на времето до започване на цитотоксична химиотерапия е 25,2 месеца при пациенти, приемащи ZYTIGA и 16,8 месеца при пациенти, приемащи плацебо (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Време до влошаване на функционалния ECOG скор с  $\geq 1$  точка: медианата на времето до влошаване на ECOG скор с  $\geq 1$  точка е 12,3 месеца при пациенти, приемащи ZYTIGA и 10,9 месеца при пациенти, приемащи плацебо (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943];  $p=0,0053$ ).

Следните крайни точки в проучванията са показали статистически значимо предимство в полза на лечението със ZYTIGA:

**Обективен отговор:** Обективният отговор е определен като процент на пациентите с измерима болест, получили пълен или частичен отговор съгласно RECIST критериите (размерът на лимфните възли на изходно ниво трябва да е  $\geq 2$  см, за да се счита за таргетна лезия). Процентът на пациентите с измеримо заболяване на изходно ниво, получили обективен отговор, е 36% в групата на ZYTIGA и 16% в групата на плацебо ( $p < 0,0001$ ).

**Болка:** Лечението със ZYTIGA значимо намалява риска от прогресия на средния интензитет на болката с 18% в сравнение с плацебо ( $p=0,0490$ ). Медианата на времето до прогресия е 26,7 месеца в групата на ZYTIGA и 18,4 месеца в групата на плацебо.

**Време до влошаване на FACT-P (общ скор):** лечението със ZYTIGA намалява риска от влошаване на FACT-P (общ скор) с 22% в сравнение с плацебо ( $p=0,0028$ ). Медианата на времето до влошаване на FACT-P (общ скор) е 12,7 месеца в групата на ZYTIGA и 8,3 месеца в групата на плацебо.

### **Проучване 301 (пациенти, които са провеждали предходна химиотерапия)**

В проучване 301 са включени пациенти, лекувани преди с доцетаксел. Не се изисква те да показват прогресия на заболяването при лечението с доцетаксел, като токсичността от тази химиотерапия може да е довела до прекратяване на лечението. Пациентите продължават на проучваното лечение до прогресия на PSA (потвърдено увеличение с 25% над изходната стойност/надира на пациента) заедно с ретгенографска и симптоматична или клинична прогресия, дефинирани по протокол. Пациенти, лекувани преди с кетоконазол за рак на простатата, са изключени от проучването. Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост.

Медианата на възрастта на пациентите, участващи в проучването, е 69 години (диапазон 39-95). Броят на пациентите, лекувани със ZYTIGA, по расови групи е бели 737 (93,2%), чернокожи 28 (3,5%), азиатци 11 (1,4%) и други 14 (1,8%). Единадесет процента от включените пациенти имат скор 2 на функционалното състояние по скалата на ECOG; 70% имат рентгенографски данни за прогресия на заболяването със или без прогресия на PSA; 70% са получили преди това една цитотоксична химиотерапия, а 30% са получили две. Наличие на чернодробни метастази има при 11% от пациентите, лекувани със ZYTIGA.

Съгласно планирания анализ, проведен след 552 смъртни случая, са починали 42% (333 от 797) от пациентите, лекувани със ZYTIGA, в сравнение с 55% (219 от 398) от пациентите, лекувани с плацебо. Статистически значимо подобрене в средната обща преживяемост се наблюдава при пациентите, лекувани със ZYTIGA (вж. Таблица 2).

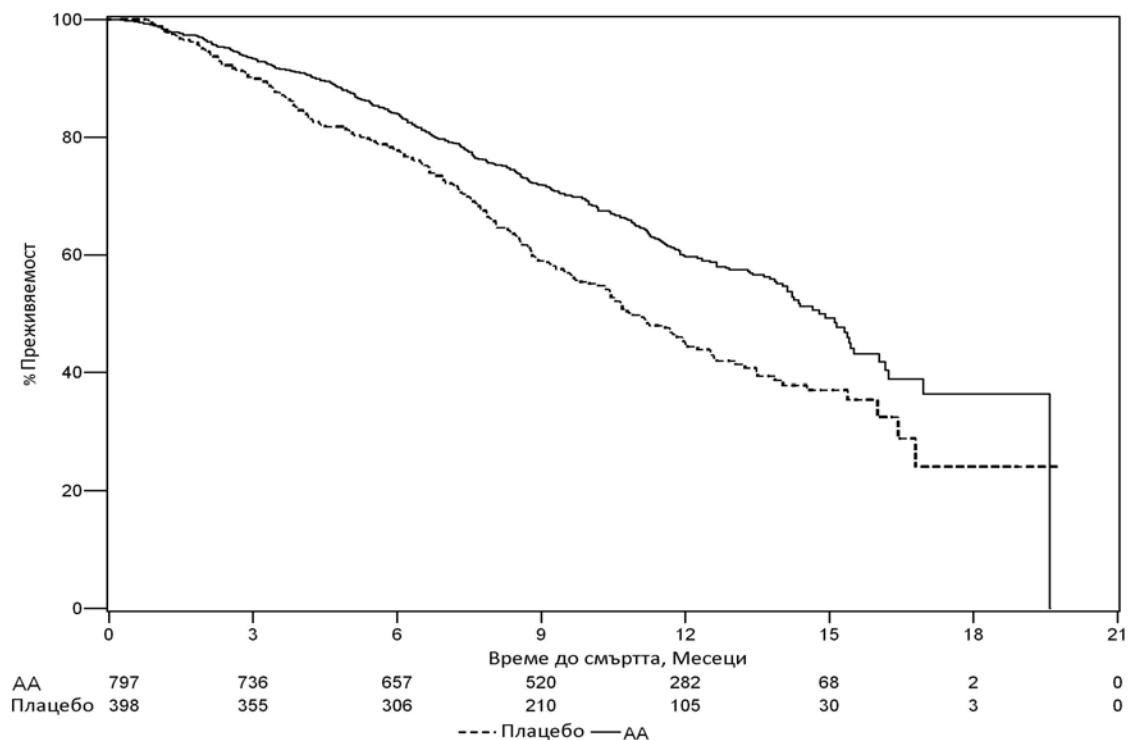
<b>Таблица 5: Обща преживяемост на пациенти, лекувани със ZYTIGA или с плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс LHRH аналози или предшестваща орхиектомия</b>		
	<b>ZYTIGA (N=797)</b>	<b>Плацебо (N=398)</b>
<b>Първичен анализ на преживяемостта</b>		
Смъртност (%)	333 (42%)	219 (55%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
р стойност <sup>a</sup>	< 0,0001	
Коефициент на риск (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Актуализиран анализ на преживяемостта</b>		
Смъртност (%)	501 (63%)	274 (69%)
Медиана на преживяемост (месеци) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> Р-стойността е получена от log-rank тест, стратифициран по ECOG скор за функционално състояние (0-1 спрямо 2), скор за болка (липса спрямо наличие), брой предишни курсове химиотерапия (1 спрямо 2) и вид на прогресията на заболяването (само PSA спрямо радиографска).

<sup>b</sup> Коефициентът на риск е получен от стратифициран пропорционален рисков модел. Коефициент на риск <1 е в полза на ZYTIGA

Във всички моменти на оценяване след първите няколко месеца на лечение процентът на пациентите останали живи е по-висок при пациенти, лекувани със ZYTIGA, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо (вж. Фигура4).

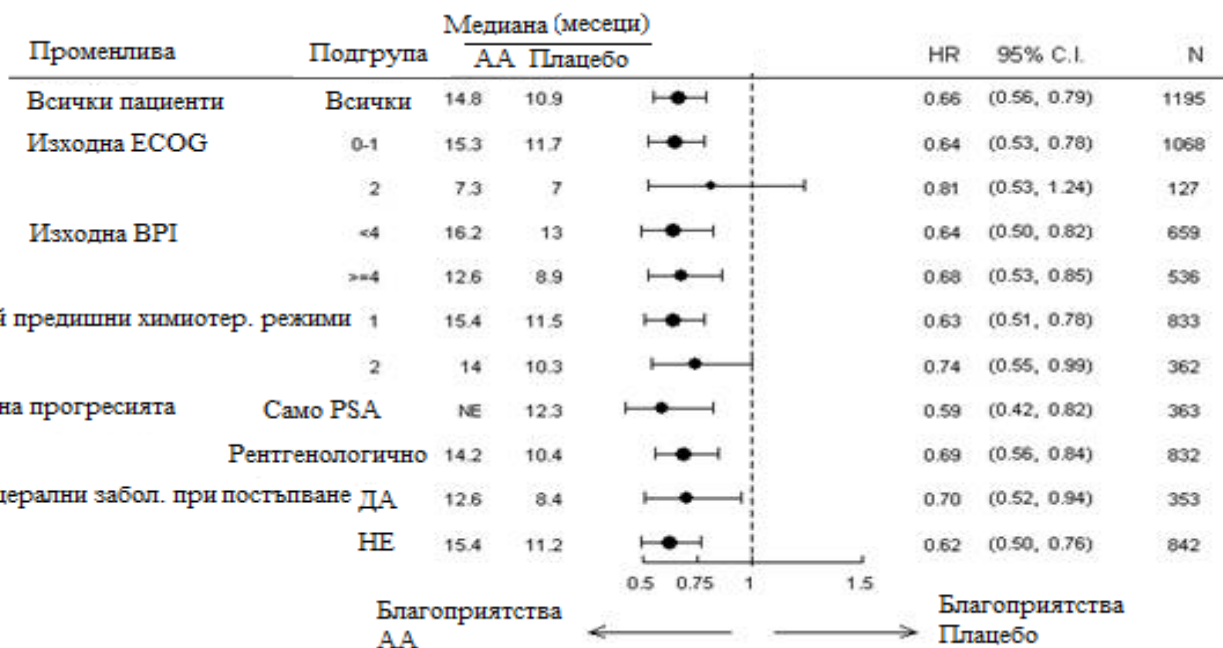
**Фигура4: Криви на Каплан-Майер за преживяемост при пациенти, лекувани със ZYTIGA или плацебо в комбинация с преднизон или преднизолон плюс LHRH аналози или предшестваща орхиектомия**



AA=ZYTIGA

Анализите на преживяемостта в подгрупите отчитат съответстващи ползи по отношение на преживяемостта при лечението със ZYTIGA (вж. Фигура 5).

**Фигура 5: Обща преживяемост по подгрупи: коефициент на риск и 95% доверителен интервал**



AA=ZYTIGA; BPI=Кратък Скор на Болката; C.I.=доверителен интервал; ECOG=скор на функционалното състояние по скалата на Източна кооперативна онкологична група; HR= коефициент на риск; NE=не подлежи на оценка

В допълнение към наблюдаваното подобряване на общата преживяемост, всички вторични крайни точки на проучването са в полза на ZYTIGA и са статистически значими след коригиране за многократно изследване, както следва:

Пациентите, получаващи ZYTIGA, показват значително по-висока обща степен на отговор по отношение на PSA (определен като намаление с  $\geq 50\%$  от изходната стойност) в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, 38% срещу 10%,  $p < 0,0001$ .

Медианата на времето до прогресия на PSA е 10,2 месеца за пациенти, лекувани с ZYTIGA и 6,6 месеца за пациенти, лекувани с плацебо (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Медианата на преживяемост без рентгенографска прогресия е 5,6 месеца за пациенти, лекувани със ZYTIGA и 3,6 месеца за пациенти, лекувани с плацебо (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

#### Болка

Процентът на пациентите с временно облекчаване на болката е статистически значимо по-висок в групата на ZYTIGA, отколкото в групата на плацебо (44% срещу 27%,  $p=0,0002$ ). Пациент с отговор на палиативно лечение на болката се определя като пациент с минимум 30% спад от изходната сила на болката по скалите за кратък скор на болката и скор на качеството на живот (BPI-SF) за последните 24 часа без увеличение на скор за приложение на аналгетик, наблюдавана при два последователни прегледа през интервал от 4 седмици. На анализ за временно облекчаване на болката са подложени само пациенти със скор на изходната болка  $\geq 4$  и най-малко един скор на болката след началото на проучването (N=512).

Прогресия на болката се наблюдава при по-малък процент от пациентите, лекувани с ZYTIGA, отколкото при тези, лекувани с плацебо, в месец 6 (22% срещу 28%), месец 12 (30% срещу 38%) и месец 18 (35% срещу 46%). Прогресия на болката се определя като увеличение от



изходната сила на болката с  $\geq 30\%$  по скалата на BPI-SF през изминалите 24 часа без намаляване на скората за приложение на аналгетик, наблюдавана при две последователни визити или увеличение с  $\geq 30\%$  на скората за приложение на аналгетик, наблюдавана при две последователни визити. Времето до прогресия на болката на 25-я перцентил е 7,4 месеца в групата на ZYTIGA срещу 4,7 месеца в групата на плацебо.

#### Скелетно-свързани събития

Скелетно-свързани събития са наблюдавани при по-малък процент от пациентите в групата на ZYTIGA, в сравнение с групата на плацебо в месец 6 (18% срещу 28%), месец 12 (30% срещу 40%) и месец 18 (35% срещу 40%). Времето до първото скелетно-свързано събитие на 25-я перцентил от групата на ZYTIGA е два пъти по-дълго от това в контролната група, а именно 9,9 месеца срещу 4,9 месеца. Скелетно-свързано събитие се определя като патологична фрактура, компресия на гръбначния мозък, палиативно лъчелечение на кост или операция на кост.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със ZYTIGA във всички подгрупи на педиатричната популация при напреднал карцином на простатата (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на абиратерон и абиратеронов ацетат е проучена след приложение на абиратеронов ацетат при здрави лица, пациенти с напреднал метастатичен карцином на простатата и лица без карцином с чернодробно или бъбречно увреждане. Абиратеронов ацетат бързо се превръща *in vivo* в абиратерон – инхибитор на андрогенната биосинтеза (вж. точка 5.1).

#### Абсорбция

След перорално приложение на абиратеронов ацетат на гладно времето за достигане на максимална плазмена концентрация на абиратерон е приблизително 2 часа.

Приложението на абиратеронов ацетат с храна, сравнено с това на гладно, води до 10-кратно [AUC] и до 17-кратно [ $C_{max}$ ] увеличение на средната системна експозиция на абиратерон в зависимост от съдържанието на мазнини в храната. Предвид обичайното разнообразие в съдържанието и състава на храните, приемът на ZYTIGA с храна има потенциал да доведе до много различни експозиции. Затова ZYTIGA не трябва да се приема с храна. Той трябва да се приема най-малко два часа след хранене и не трябва да се приема храна най-малко един час след приема на ZYTIGA. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода (вж. точка 4.2).

#### Разпределение

Свързването на  $^{14}C$ -абиратерон с плазмените протеини в човешката плазма е 99,8%. Привидният обем на разпределение е приблизително 5630 l, което предполага, че абиратерон се разпределя екстензивно в периферните тъкани.

#### Биотрансформация

След перорално приложение на  $^{14}C$ -абиратеронов ацетат под формата на капсули абиратеронов ацетат се хидролизира до абиратерон, който след това претърпява метаболизъм, включващ сулфатиране, хидроксилиране и оксидиране предимно в черния дроб. Голяма част от циркулиращата радиоактивност (приблизително 92%) се открива под формата на метаболити на абиратерон. От 15 откриваеми метаболита, 2 са основни метаболити, абиратерон сулфат и N-оксид абиратерон сулфат, всеки от които представлява около 43% от общата радиоактивност.

#### Елиминиране

Средният полуживот на абиратерон в плазмата е приблизително 15 часа въз основа на данните, получени при здрави лица. След перорално приложение на  $^{14}C$ -абиратеронов ацетат 1 000 mg

приблизително 88% от радиоактивната доза се възстановява във фекалиите и около 5% в урината. Основните съединения, които присъстват във фекалиите, са непроменен абиратеронов ацетат и абиратерон (съответно около 55% и 22% от приложената доза).

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на абиратеронов ацетат е изследвана при пациенти с предшестващо леко или умерено чернодробно увреждане (съответно Child-Pugh Клас А и В) и при контролна група от здрави лица. Системната експозиция на абиратерон след еднократна перорална доза от 1 000 mg се увеличава с приблизително 11% и 260% съответно при пациенти с леко и умерено предшестващо чернодробно увреждане. Средният полуживот на абиратерон се удължава до около 18 часа при пациенти с леко чернодробно увреждане и до около 19 часа при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Използването на ZYTIGA трябва внимателно да се преценява при пациенти с умерено чернодробно увреждане, при които ползата ясно трябва да надхвърля възможния риск (вж. точки 4.2 и 4.4). ZYTIGA не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

При пациенти, които са развили хепатотоксичност по време на лечението, може да се наложи прекъсване на лечението и коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на абиратеронов ацетат е сравнена при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на стабилен режим на хемодиализа и при контролна група от пациенти с нормална бъбречна функция. Системната експозиция на абиратерон след еднократна перорална доза от 1 000 mg не се увеличава при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа. Прилагането при пациенти с бъбречно увреждане, включително и тежко бъбречно увреждане, не изисква намаляване на дозата (вж. точка 4.2). Липсва, обаче, клиничен опит при пациенти с рак на простатата и тежко бъбречно увреждане. При тези пациенти се препоръчва повишено внимание.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Във всички проучвания за токсичност при животни нивата на циркулиращия тестостерон са значимо понижени. В резултат на това се наблюдава намаляване на теглото на органите, както и морфологични и/или хистопатологични промени в репродуктивните органи и надбъбречната, хипофизната и млечната жлеза. Всички промени показват пълна или частична обратимост. Промените в репродуктивните и андроген-чувствителните органи са в съответствие с фармакологията на абиратерон. Всички хормонални промени, свързани с лечението, са обратими или отзвучават след 4-седмичен период на възстановяване.

В проучванията за фертилитет при мъжки и женски плъхове абиратерон ацетат намалява фертилитета, което е напълно обратимо за 4 до 16 седмици след спиране на неговия прием.

В проучване за токсичност на развитието при плъхове абиратерон ацетат повлиява бременността, включително води и до ниско тегло и преживяемост на плода. Наблюдават се ефекти върху външните полови органи, въпреки че абиратерон ацетат не е тератогенен.

В тези проучвания за фертилитет и токсичност на развитието, проведени при плъхове, всички ефекти са свързани с фармакологичното действие абиратерон.

Освен промените в репродуктивните органи, наблюдавани във всички проучвания за токсичност при животни, неклиничните данни не показват особен риск за хора базирани на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Не са провеждани проучвания за карциногенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Целулоза, микрокристална  
Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат  
Повидон (К29/К32)  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Натриев лаурилсулфат

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кръгли бели HDPE бутилки снабдени с полипропиленова капачка, защитена от деца, съдържащи 120 таблетки. Всяка кутия съдържа една бутилка.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Въз основа на механизма си на действие, ZYTIGA може да навреди на развитието на фетуса; затова жени, които са бременни или е възможно да са бременни не трябва да работят със ZYTIGA без предпазни средства, например ръкавици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/714/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 5 септември 2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen-Cilag S.p.A.  
Via C. Janssen  
IT-04010 Borgo San Michele  
Latina,  
Италия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

## **• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ZYTIGA 250 mg таблетки  
абиратеронов ацетат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 250 mg абиратеронов ацетат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и натрий.  
За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

120 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Приемайте Zytiga най-малко два часа след хранене и не се хранете най-малко един час след прием на Zytiga. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Жени, които са бременни или е възможно да са бременни, не трябва да работят със ZYTIGA без ръкавици.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/714/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ZYTIGA

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ZYTIGA 250 mg таблетки  
абиратеронов ацетат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 250 mg абиратеронов ацетат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и натрий.  
За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

120 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Приемайте Zytiga най-малко два часа след хранене и не се хранете най-малко един час след прием на Zytiga. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Жени, които са бременни или е възможно да са бременни, не трябва да работят със ZYTIGA без ръкавици.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/714/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

### ZYTIGA 250 mg таблетки

Абиратеронов ацетат (Abiraterone acetate)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Zytiga и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zytiga
3. Как да приемате Zytiga
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zytiga
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Zytiga и за какво се използва

Zytiga съдържа лекарство, наречено абиратеронов ацетат. Zytiga спира производството на тестостерон във Вашия организъм. Това може да забави растежа на рака на простатата. Той се използва за лечението на рак на простатата при възрастни мъже, който се е разпространил и към други части на тялото.

Докато приемате това лекарство, Вашият лекар ще Ви предпише и друго лекарство, наречено преднизон или преднизолон. Те имат за цел да намалят вероятността от повишаване на кръвното Ви налягане, задържане на течности в организма или спадане на нивото на елемент, наречен калий, в кръвта.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zytiga

##### Не приемайте Zytiga

- ако сте алергични към абиратеронов ацетат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (посочени в точка б).
- ако сте бременна или е възможно да сте бременна. Zytiga не е предназначен за употреба от жени.
- ако имате тежко увреждане на черния дроб

Не приемайте това лекарство, ако някое от горните условия се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство:

- ако имате чернодробни проблеми
- ако имате високо кръвно налягане, сърдечна недостатъчност или ниски нива на калий в кръвта
- ако имате други сърдечни или съдови заболявания

- ако имате неравномерен или ускорен сърдечен ритъм
- ако имате недостиг на въздух
- ако имате бързо увеличаване на теллото
- ако имате подуване на краката, глезените или стъпалата
- ако сте приемали в миналото лекарство, известно като кетоконазол, за рак на простатата
- за необходимостта да приемате това лекарство с преднизон или преднизолон
- за възможните ефекти върху костите Ви
- ако имате повишени стойности на кръвната захар

Ако не сте сигурни дали някое от горните се отнася за Вас, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да започнете приема на това лекарство.

### **Кръвни изследвания**

Zytiga може да засегне черния Ви дроб без да имате никакви симптоми. Докато приемате това лекарство, Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да следи за евентуални ефекти върху черния Ви дроб.

### **Други лекарства и Zytiga**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете каквото и да е лекарство.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е важно, защото Zytiga може да засили ефекта на редица лекарства, включително сърдечно-съдови лекарства, транквилизатори и други. Вашият лекар може да пожелае да промени дозата на тези лекарства. Също така, някои лекарства могат да засилят или намалят ефекта на Zytiga. Това може да доведе до нежелани реакции или Zytiga да не действа толкова добре, колкото трябва.

### **Zytiga с храна**

- Това лекарство не трябва да се приема с храна (вижте точка 3, "Как да приемате Zytiga").
- Приемането на Zytiga с храна може да предизвика нежелани реакции.

### **Бременност и кърмене**

**Zytiga не е предназначен за употреба при жени.**

- **Това лекарство може да причини увреждане на нероденото дете, ако се приема от жени, които са бременни и не трябва да се приема от жени, които кърмят.**
- **Жени, които са бременни или е възможно да са бременни, трябва да носят ръкавици, ако се налага да докосват или работят със Zytiga.**
- **Ако правите секс с жена, която може да забременее, използвайте презерватив и друг ефективен метод за контрол на раждаемостта. Ако правите секс с бременна жена, използвайте презерватив за защита на плода.**

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство не повлиява способността Ви за шофиране и работа с инструменти или машини.

### **Zytiga съдържа лактоза и натрий**

- Zytiga съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да започнете приема на това лекарство.
- Това лекарство съдържа също така приблизително 27 mg натрий в една дневна доза от четири таблетки. Да се има предвид от пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Може да се появи намаляване на броя на червените кръвни клетки, понижено желание за секс, мускулна слабост и/или мускулни болки.

### 3. Как да приемате Zytiga

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Колко да приемете

Препоръчителната доза е 1 000 mg (четири таблетки) веднъж дневно.

#### Прием на лекарството

- Приемайте лекарството през устата.
- **Не приемайте Zytiga с храна.**
- **Приемайте Zytiga най-малко два часа след хранене и не се хранете най-малко един час след прием на Zytiga (вижте точка 2, “Zytiga с храни”).**
- Погълчайте таблетките цели с вода.
- Не чупете таблетките.
- Zytiga се приема с лекарство, наречено преднизон или преднизолон. Приемайте преднизон или преднизолон, точно както Ви е казал Вашият лекар.
- Вие трябва да приемате преднизон или преднизолон всеки ден, докато приемате Zytiga.
- Може да се наложи промяна в количеството преднизон или преднизолон, което приемате, ако имате спешно състояние. Вашият лекар ще ви информира, ако трябва да промените количеството на приемания от Вас преднизон или преднизолон. Не спирайте приема на преднизон или преднизолон, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Вашият лекар може да Ви предпише и други лекарства, докато приемате Zytiga и преднизон или преднизолон.

#### Употреба при деца

Това лекарство **не** се употребява при деца и юноши.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза Zytiga

Ако сте приели повече от необходимата доза, незабавно се консултирайте с Вашия лекар или отидете в болница.

#### Ако сте пропуснали да приемете Zytiga

- Ако сте забравили да приемете Zytiga или преднизон, или преднизолон, продължете с обичайната си доза на следващия ден.
- Ако сте забравили да приемете Zytiga или преднизон, или преднизолон повече от 1 ден, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

#### Ако сте спрели приема на Zytiga

Не спирайте приема на Zytiga или преднизон, или преднизолон, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### Спрете приема на Zytiga и незабавно посетете лекар, ако забележите някой от следните симптоми:

- Мускулна слабост, мускулни потрепвания или сърцебиене (палпитации). Това може да са признаци за ниско ниво на калий в кръвта.



### **Други нежелани реакции:**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

Задържане на течност в краката или ходилата, ниско ниво на калий в кръвта, високо кръвно налягане, инфекция на пикочните пътища, диария.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

Високо ниво на мазнини в кръвта, повишени чернодробни функционални показатели, болка в гърдите, нарушен сърдечен ритъм, сърдечна недостатъчност, ускорена сърдечна дейност, фрактури на кости, нарушено храносмилане, кръв в урината, обрив.

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

Проблеми с надбъбречната жлеза (проблеми свързани със солта и водата), мускулна слабост и/или мускулни болки.

Загуба на костна тъкан може да настъпи при мъже, лекувани за рак на простатата. Zytiga в комбинация с преднизон или преднизолон може да увеличи загубата на костна тъкан.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

## **5. Как да съхранявате Zytiga**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на кутията и бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 30°C.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Zytiga**

- Активното вещество е абиратеронов ацетат. Всяка таблетка съдържа 250 mg абиратеронов ацетат.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, повидон, колоиден безводен силициев диоксид и натриев лаурилсулфат (вижте точка 2 „Zytiga съдържа лактоза и натрий“).

### **Как изглежда Zytiga и какво съдържа опаковката**

- Таблетките Zytiga са бели до почти бели, с елипсоидна форма и надпис "AA250" от едната страна.
- Таблетките Zytiga се доставят в пластмасова бутилка, със защитена от деца капачка. Всяка бутилка съдържа 120 таблетки. Всяка кутия съдържа една бутилка.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

### **Производител**

Janssen-Cilag SpA.

Via C. Janssen

Borgo San Michele

04010 Latina,

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5  
Tel. +420 227 012 222

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

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

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal  
Lõõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tó Park  
H-2045 Törökbálint  
Tel: +36 23 513 858

**Malta**

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

**Nederland**

Janssen-Cilag BV  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Strada Tipografilor Nr. 11-15,  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etajul 5  
013714 București. RO  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешението за употреба**

## Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за Zytiga, научните заключения на PRAC са както следва:

В този ПАДБ случаите на диария са оценени като цяло. Информацията, предоставена от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), дава сериозни предположения за причинно-следствена връзка с абиратерон. Разгледани са общо 75 случая на диария и около половината от тях (n=40) са значими от медицинска гледна точка и свързани с дехидратация, диселектролитемия или хоспитализация. Почти половината от медицински значимите случаи (n=18) са дали положителен резултат при спиране приема на лекарството. При десет от тях липсват ясно изразени смущаващи фактори и се характеризират с инкубационни периоди с продължителност между 4 дни и 3 месеца. При четири от случаите с инкубационен период съществуват сериозни предположения за обуславяща роля на абиратерон (диария, която се е развила през първите 10 дни), а два от случаите са дали положителен резултат при възобновяване приема на лекарството. В допълнение, процентът на случаите на диария е значително по-висок в групата на абиратерон, отколкото в групата на плацебо (съответно 20,5% и 16,5%), в популациите с интегрирана безопасност от двете базови проучвания.

Сборната оценка на случаите на рабдомиолиза/миопатия, представена в този ПАДБ, също се счита за даваща основание за актуализация на кратката характеристика на продукта с добавяне на тези НЛР в точка 4.8 и на допълнителна информация в точка 4.4. Освен това е внесено искане за актуализация на плана за управление на риска (ПУР) с добавяне на рабдомиолизата/миопатията като важен установен риск. Като цяло данните от двете базови проучвания не показват различия в честотата на възникване на миопатия между групата на абиратерон плюс преднизолон/преднизон и тази на плацебо плюс преднизолон/преднизон (съответно 0,6% спрямо 0,5%). В нито едно от проучванията не се съобщават случаи на рабдомиолиза. В постмаркетинговите проучвания обаче са открити 16 случая на рабдомиолиза/миопатия. Девет от тях имат неприемлива времева връзка, отрицателен резултат при възобновяване приема на лекарството или са повлияни от смущаващи фактори. Останалите седем случая имат инкубационни периоди с продължителност от 2 дни до 4,9 години, а пет от случаите са се развили през първия месец от лечението с абиратерон. Двама от тези пациенти са лекувани едновременно с розувастатин. При три от случаите пациентите са дали положителен резултат при спиране приема на лекарството, при двама пациенти е наблюдавана бъбречна недостатъчност, а при друг пациент – миоглобинурия. При четири от случаите са съобщени стойностите на креатин фосфокиназа (СРК), които са в границите между 10xULN (пъти горна граница на нормата) и > 300xULN. Тези случаи на миопатия и рабдомиолиза дават сериозни предположения за причинно-следствена връзка с абиратерон. Затова предвид наличните данни относно случаите на диария и рабдомиолиза/миопатия PRAC счита, че има основания за промени в информацията за продукта.

СНМР е съгласен с направените от PRAC научни заключения,.

### Основания за препоръчване на промяна в условията на Разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения относно Zytiga СНМР смята, че съотношението полза-риск за лекарствения продукт, съдържащ активното вещество АБИРАТЕРОН, е положително, при условие че бъдат направени предложените промени в информацията за продукта.

СНМР препоръчва промяна в условията на Разрешението за употреба.