

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYTIGA 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg abirateroniasetaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 253,2 mg laktoosia ja 13,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Purppuranvärinen soikea kalvopäällysteinen tabletti (pituus 20 mm × leveys 10 mm), jonka toisella puolella on merkintä AA ja vastakkaisella puolella 500.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ZYTIGA on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa:

- äskettäin diagnosoidun korkean riskin etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon miehille yhdistelmänä androgeenideprivaatiohoidon kanssa (ks. kohta 5.1).
- etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joiden tauti on oireeton tai oireet ovat lieviä androgeenideprivaatiohoidon epäonnistuttua ja joille solunsalpaajahoido ei ole vielä kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1).
- etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon miehille, joiden tauti on edennyt dosetakseliin pohjautuvan solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saa määrätä asianmukainen terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Suositusannos on 1000 mg (kaksi 500 mg:n tablettia) vuorokaudessa kerta-annoksena, jota ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. jäljempänä Antotapa). ZYTIGA-tablettien ottaminen ruoan kanssa lisää systeemistä altistusta abirateronille (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Prednisonin tai prednisolonin annostus

ZYTIGA-tabletteja käytetään etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin 5 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

ZYTIGA-tabletteja käytetään etäpesäkkeisen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin 10 mg:n vuorokausiannoksen kanssa.

Lääkkeellistä kastreatiota luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogeilla on jatkettava hoidon aikana, jos potilaalle ei ole tehty kirurgista kastreatiota.

Seuranta koskevat suositukset

Seerumin transaminaasipitoisuudet on mitattava ennen ZYTIGA-hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Verenpainetta, seerumin kaliumpitoisuutta ja nesteen kertymistä elimistöön on seurattava kuukausittain. Jos potilaalla on merkittävä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski, häntä on kuitenkin seurattava kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on ennestään hypokalemia tai hypokalemia kehittyy ZYTIGA-hoidon aikana, on harkittava potilaan kaliumpitoisuuden pitämistä tasolla $\geq 4,0$ mM.

Jos potilaalle kehittyy ≥ 3 . asteen toksisuutta, kuten korkea verenpainetta, hypokalemiata, turvotusta ja muuntyyppistä, mineralokortikoideihin liittymätöntä toksisuutta, hoito on keskeytettävä ja toksisuuden asianmukainen hoito on aloitettava. ZYTIGA-hoitoa ei saa jatkaa ennen kuin toksisuusoireet ovat lieventyneet 1. asteeseen tai korjautuneet hoitoa edeltäneelle tasolle.

Jos joko ZYTIGA-, prednisoni- tai prednisolonivuorokausiannos jää ottamatta, hoitoa jatketaan seuraavana päivänä ottamalla tavanomainen vuorokausiannos.

Maksatoksisuus

Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo suurenee yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden), hoito on heti keskeytettävä (ks. kohta 4.4). Hoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella 500 mg (yksi tabletti) kerran vuorokaudessa sen jälkeen, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneelle tasolle. Jos potilaan hoito aloitetaan uudelleen, seerumin transaminaasiarvoja on seurattava kolmen kuukauden ajan vähintään kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos maksatoksisuus uusiutuu pienemmän 500 mg:n vuorokausiannoksen käytön yhteydessä, hoito on lopetettava.

Jos potilaalle kehittyy vaikea-asteista maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [upper limit of normal, ULN] nähden) hoidon missä tahansa vaiheessa, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen tällä valmisteella.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) ennestään sairastavan potilaan annosta ei tarvitse muuttaa.

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) on osoitettu suurentavan abirateronin systeemistä altistusta noin nelinkertaisesti, kun abirateroniasetaattia on annettu 1000 mg:n kerta-annos suun kautta (ks. kohta 5.2). Toistuvien abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa annettaessa valmistetta potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C). Annoksen säätämistä ei voida ennakoita. Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ZYTIGA-hoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). ZYTIGA-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää ZYTIGA-valmistetta pediatrien potilaiden hoitoon.

Antotapa

ZYTIGA otetaan suun kautta.

Tabletit pitää ottaa vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen.

Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohta 4.6).
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta [Child-Pugh-luokka C (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)].
- ZYTIGA-valmisteen ja prednisonin tai prednisolonin käyttö yhdessä radium-223:n (Ra-223:n) kanssa on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mineralokortikoidiylimäärästä aiheutuva korkea verenpaine, hypokalemia, nesteen kertyminen elimistöön ja sydämen vajaatoiminta

ZYTIGA saattaa aiheuttaa korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön (ks. kohta 4.8) CYP17-entsyymin toiminnan estymisestä aiheutuvan mineralokortikoidipitoisuuden suurenemisen seurauksena (ks. kohta 5.1). Kortikosteroidin samanaikainen anto suppressoi adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH:n) erittymistä, jolloin haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste vähenevät. Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos verenpaineen nousu, hypokalemia (esim. sydänglykosideja käyttävillä potilailla) tai nesteen kertyminen elimistöön (esim. potilaat, joilla on sydämen vajaatoimintaa, vaikea-asteinen tai epästabiili angina pectoris, äskettäin ollut sydäninfarkti, kammioperäisiä rytmihäiriöitä tai vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa) saattavat pahentaa potilaan perussairautta.

ZYTIGA-tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilas on aiemmin sairastanut sydän- ja verisuonitautia. Vaiheen 3 ZYTIGA-tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden verenpaine ei ollut hallinnassa, joilla oli kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä osoitti sydäninfarkti tai tromboottinen valtimotapahtuma edellisten kuuden kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai epästabiili angina pectoris tai New York Heart Association (NYHA) -luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai sydämen ejektiofraktio < 50 %. Tutkimuksiin 3011 ja 302 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli sydämen eteisvärinää tai muita hoitoa vaativia sydämen rytmihäiriöitä. Hoidon turvallisuutta potilaille, joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on < 50 % tai jotka sairastavat NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoimintaa, ei varmistettu.

Ennen kuin hoitoa annetaan potilaalle, jolla on merkityksellinen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan riski (esim. aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa, huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine tai sydäntapahtumia, kuten iskeeminen sydäntauti), potilaan sydämen toiminnan tutkimista (esim. kaikututkimusta) on harkittava. Sydämen vajaatoiminta on hoidettava ja sydämen toiminta on optimoitava ennen ZYTIGA-hoitoa. Potilaalla esiintyvä korkea verenpaine, hypokalemia ja nesteen kertyminen elimistöön on korjattava ja saatava hoitotasapainoon. Verenpainetta, seerumin kaliumpitoisuutta, nesteen kertymistä elimistöön (painon nousu, raajojen turvotus) sekä muita kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan viittaavia oireita ja löydöksiä on seurattava kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajan kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain ja poikkeavuudet on korjattava. Potilailla, joilla on esiintynyt ZYTIGA-hoidon yhteydessä hypokalemiaa, on havaittu QT-ajan pitenemistä. Sydämen toiminta on tutkittava kliinisten vaatimusten mukaisesti, asianmukainen hoito on aloitettava ja tämän hoidon lopettamista on harkittava, jos sydämen toiminta heikkenee kliinisesti merkityksellisesti (ks. kohta 4.2).

Maksatoksisuus ja maksan vajaatoiminta

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden suurenemista, joka johti hoidon lopettamiseen tai annoksen muuttamiseen (ks. kohta 4.8). Seerumin transaminaasipitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista, kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana kahden viikon välein ja sen jälkeen kuukausittain. Jos potilaalle kehittyy maksatoksisuuteen viittaavia kliinisiä oireita tai löydöksiä, seerumin transaminaasipitoisuus on mitattava heti. Jos ALAT- tai ASAT-arvo suurenee hoidon missä tahansa vaiheessa yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden, hoito on keskeytettävä heti ja maksan toimintaa on seurattava tarkoin. Hoitoa voidaan jatkaa vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat palautuneet potilaan hoitoa edeltäneisiin arvoihin, ja annosta on tällöin pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalle kehittyy vaikeaa maksatoksisuutta (ALAT- tai ASAT-arvo 20-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [ULN] nähden) milloin tahansa hoidon aikana, hoito on lopetettava eikä potilasta saa hoitaa uudelleen.

Aktiivista tai oireista virushepatiittia sairastavia potilaita ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin, joten ZYTIGA-valmisteen käytöstä tämän potilasryhmän hoitoon ei ole tietoja.

Useiden abirateroniasetaattiannosten kliinisestä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja, kun niitä annetaan kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child–Pugh-luokka B tai C). Jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ZYTIGA-hoitoa on harkittava tarkoin, ja hoidon hyötyjen on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). ZYTIGA-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina akuuttia maksan vajaatoimintaa ja fulminanttia hepatiittia; osa näistä tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Kortikosteroidihoidon lopettaminen ja hoito stressitilanteissa

Potilasta on seurattava adrenokortikaalisen vajaatoiminnan varalta ja hoidossa on oltava varovainen, jos prednisoni- tai prednisolonihoito lopetetaan. Jos ZYTIGA-hoitoa jatketaan kortikosteroidihoidon lopettamisen jälkeen, potilasta on seurattava mineralokortikoidiylimäärän oireiden havaitsemiseksi (ks. edellä).

Prednisoni- tai prednisolonihoitoa saavien potilaiden kortikosteroidiannostusta saattaa olla aiheellista suurentaa epätavallisen stressin yhteydessä ennen stressiä aiheuttavaa tilannetta, sen aikana ja jälkeen.

Luuntiheys

Alentunutta luuntiheyttä voi esiintyä miehillä, joilla on pitkälle edennyt etäpesäkkeinen eturauhassyöpä. ZYTIGA-valmisteen käyttö yhdessä glukokortikoidin kanssa voi tehostaa tätä vaikutusta.

Aiempi ketokonatsolin käyttö

Hoitovaste saattaa olla heikompi, jos potilas on aiemmin saanut ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon.

Hyperglykemia

Glukokortikoidien käyttö saattaa lisätä hyperglykemiaa, joten diabeetikoiden verensokeripitoisuutta on mitattava tiheästi.

Käyttö solunsalpaajien kanssa

ZYTIGA-tablettien ja sytotoksisen solunsalpaajahoidon samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

Apuaineintoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää myös natriumia yli 1,18 mmol (eli 27 mg) per kahden tabletin annos. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

Mahdolliset riskit

Etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, mukaan lukien ZYTIGA-hoitoa saavat potilaat, saattaa esiintyä anemiasia ja seksuaalisia toimintahäiriöitä.

Vaikutukset luustolihasiin

ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myopatiaa ja rabdomyolyysia. Useimmat tapaukset kehittyivät kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja potilaat toipuivat ZYTIGA-hoidon

lopettamisen jälkeen. Samanaikaisessa hoidossa lääkevalmisteilla, joihin tiedetään liittyvän myopatiaa/rabdomyolyysejä, suositellaan noudattamaan varovaisuutta.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia on vältettävä hoidon aikana (paitsi jos käytettävissä ei ole muuta hoitovaihtoehtoa), koska tällöin on olemassa riski, että altistus abirateronille pienenee (ks. kohta 4.5).

Abirateroni ja prednisoni/prednisoloni yhdessä Ra-223:n kanssa

Abirateronin ja prednisonin/prednisolonin käyttö yhdessä Ra-223:n kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) oireettomilla tai vähäoireisilla eturauhassyöpää sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa todetun lisääntyneen luunmurtumien riskin ja mahdollisesti lisääntyneen kuolleisuuden riskin vuoksi.

On suositeltavaa, että Ra-223-hoitoa ei aloiteta vähintään viiteen päivään ZYTIGA-valmisteen ja prednisonin/prednisolonin yhdistelmän viimeisen annon jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoran vaikutus abirateroniasetaattiin

Valmisteen antaminen ruoan kanssa lisää abirateroniasetaatin imeytymistä huomattavasti. Tämän lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta ruokailun yhteydessä otettuna ei ole varmistettu, joten sitä ei saa ottaa ruoan kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset abirateronialtistukseen

Kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveet koehenkilöt saivat ensin vahvaa CYP3A4:n indusioijaa rifampisiinia 600 mg/vrk 6 vuorokauden ajan ja sen jälkeen 1 000 mg abirateroniasetaattia kerta-annoksena, abirateronin AUC_∞-arvon keskiarvo pieneni 55 prosenttia.

Voimakkaita CYP3A4:n indusioijia (esim. fenytoiinia, karbamatsepiinia, rifampisiinia, rifabutiinia, rifapentiinia, fenobarbitaalia, mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]) on vältettävä hoidon aikana, paitsi jos muuta hoitovaihtoehtoa ei ole käytettävissä.

Erillisessä terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa vahvan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin samanaikaisella annolla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta abirateronin farmakokinetiikkaan.

Abirateronin mahdolliset vaikutukset altistukseen muille lääkevalmisteille

Abirateroni on lääkeaineita maksassa metaboloivien entsyymien CYP2D6 ja CYP2C8 estäjä. Abirateroniasetaatin vaikutuksia (yhdistelmänä prednisonin kanssa) CYP2D6-substraatin dekstrometorfaanin kerta-annokseen selvittäneessä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC) dekstrometorfaanille suureni noin 2,9-kertaiseksi. Dekstrometorfaanin aktiivisen metaboliitin, dekstrofaanin, AUC₂₄-arvo suureni noin 33 %.

Varovaisuutta suositellaan käytössä CYP2D6-entsyymin välityksellä aktivoituvien tai metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, etenkin jos lääkkeen terapeutinen indeksi on kapea. Jos CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvan lääkevalmisteen terapeutinen indeksi on kapea, kyseisen lääkkeen annoksen pienentämistä on harkittava. Esimerkkejä CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvista lääkevalmisteista ovat metoprololi, propranololi, desipramiini, venlafaksiini, haloperidoli, risperidoni, propafenoni, flekainidi, kodeiini, oksikodoni ja tramadoli (näistä kolme viimeisintä tarvitsee CYP2D6-entsyymin aktiivisen analgeettisen metaboliitin muodostumiseen).

CYP2C8-entsyymin välityksellä vaikuttavien lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia terveillä tutkittavilla selvittäneessä tutkimuksessa pioglitatsonin AUC suureni 46 % ja pioglitatsonin aktiivisten metaboliittien, M-III:n ja M-IV:n, AUC-arvot pienenevät 10 %, kun pioglitatsonia annettiin yhdessä 1000 mg:n abirateroniasetaattikerta-annoksen kanssa. Vaikka nämä tulokset osoittavat, että altistus ei oletettavasti suurene kliinisesti merkittävästi, kun ZYTIGAa ja CYP2C8:n välityksellä pääasiassa

eliminoituvia lääkevalmisteita käytetään yhdistelmänä, potilaita on kuitenkin seurattava CYP2C8:n substraattiin liittyvien toksisuuden oireiden havaitsemiseksi, jos samanaikaisesti käytettävän CYP2C8:n substraatin terapeuttinen indeksi on kapea.

Pääasiallisten metaboliittien abirateronisulfaatin ja N-oksidiabirateronisulfaatin osoitettiin *in vitro* estävän lääkeaineita maksasoluihin kuljettavan OATP1B1:n toimintaa, minkä seurauksena OATP1B1:n välityksellä eliminoituvien lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua. Kuljettajaproteiineihin perustuvien yhteisvaikutusten varmistamiseksi ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, joten ZYTIGA-valmisteen käytössä on oltava varovainen, kun samanaikaisesti käytetään QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita tai lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*), kuten ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeitä, metadonia, moksifloksasiinia, psykoosilääkkeitä, tms.

Spironolaktonin samanaikainen käyttö

Spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuksia. Spironolaktonin ja ZYTIGA-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tämän lääkevalmisteen käytöstä ihmisellä raskauden aikana ei ole tietoja eikä ZYTIGA-valmiste ole tarkoitettu naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Ehkäisy miehille ja naisille

Ei tiedetä, esiintyykö abirateronia tai sen metaboliitteja siemennesteessä. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä raskaana olevan naisen kanssa, on käytettävä kondomia. Jos potilas on sukupuoliyhteydessä hedelmällisessä iässä olevan naisen kanssa, on käytettävä kondomia ja sen lisäksi toista tehokasta ehkäisymenetelmää. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskaus

ZYTIGA ei ole tarkoitettu naisille ja on vasta-aiheista naisille, jotka ovat tai saattavat olla raskaana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

ZYTIGA ei ole tarkoitettu naisille.

Hedelmällisyys

Abirateroni vaikutti uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, mutta nämä vaikutukset korjautuivat täysin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ZYTIGA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Vaiheen 3 ZYTIGA-tutkimusten yhdistetyssä haittavaikutusanalyysissä todettiin, että $\geq 10\%$:lla potilaista havaittuja haittavaikutuksia olivat raajojen turvotus, hypokalemia, korkea verenpaine, virtsatieinfektio sekä suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus.

Muita merkittäviä haittavaikutuksia ovat sydämen toimintahäiriöt, maksatoksisuus, luunmurtumat ja allerginen alveoliitti.

ZYTIGA saattaa aiheuttaa vaikutusmekanisminsa farmakodynaamisena seurauksena korkeaa verenpainetta, hypokalemiaa ja nesteen kertymistä elimistöön. Vaiheen 3 tutkimuksissa havaittiin ennakoituja mineralokortikoidihaittavaikutuksia yleisemmin abirateroniasetaattia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla: hypokalemia 18 % vs 8 %, korkea verenpaine 22 % vs 16 % ja nesteen kertyminen elimistöön (raajojen turvotus) 23 % vs 17 %. Abirateroniasetaattihoitoa ja lumehoitoa saaneiden potilaiden vertailussa CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. ja 4. asteen hypokalemiaa havaittiin 6 %:lla vs 1 %:lla potilaista, CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. ja 4. asteen hypertensiota havaittiin 7 %:lla vs 5 %:lla potilaista ja 3. ja 4. asteen nesteen kertymistä elimistöön (raajojen turvotusta) havaittiin 1 %:lla vs 1 %:lla potilaista. Mineralokortikoidivaikutukset saatiin yleensä hoidetuksi onnistuneesti lääkehoidolla. Kortikosteroidin samanaikainen käyttö vähentää näiden haittavaikutusten ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Tutkimuksissa pitkälle edennyttä etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastaville potilaille, jotka käyttivät LHRH-analogia tai joille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, annettiin ZYTIGA-valmistetta 1000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistelmänä pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (joko 5 mg tai 10 mg vuorokaudessa käyttöaiheesta riippuen) kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa esiintymistiheysittain. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kliinisissä lääketutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus ja esiintymistiheys
Infektiot	hyvin yleinen: virtsatieinfektio yleinen: sepsis
Umpieritys	melko harvinainen: lisämunuaisten vajaatoiminta
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin yleinen: hypokalemia yleinen: hypertriglyseridemia
Sydän	yleinen: sydämen vajaatoiminta*, angina pectoris, eteisvärinä, takykardia melko harvinainen: muut sydämen rytmihäiriöt tuntematon: sydäninfarkti, QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	hyvin yleinen: hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	harvinainen: allerginen alveoliitti ^a
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen: ripuli yleinen: dyspepsia
Maksa ja sappi	hyvin yleinen: suurentunut ALAT-arvo ja/tai suurentunut ASAT-arvo ^b harvinainen: fulminantti hepatiitti, akuutti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen: ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen: myopatia, raskasmyrkyisyys
Munuaiset ja virtsatie	yleinen: verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin yleinen: perifeerinen edeema
Vammat ja myrkytykset	yleinen: luunmurtumat**

-
- * Sydämen vajaatoiminta sisältää kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vasemman kammion toimintahäiriön ja pienentyneen ejektiofraktion
- ** Luunmurtumat käsittävät osteoporoosin ja kaikki luunmurtumat patologisia luunmurtumia lukuun ottamatta
- ^a Valmisteen markkinoilletulon jälkeisessä spontaaniraportoinnissa
- ^b Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus käsittää suurentuneen ALAT-arvon, suurentuneen ASAT-arvon ja maksan toiminnan poikkeavuudet.

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla esiintyi seuraavia CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. asteen haittavaikutuksia: hypokalemia 5 %; virtsatieinfektio 2 %, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus ja/tai suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus 4 %, korkea verenpaine 6 %, luunmurtumat 2 %; raajojen turvotus, sydämen vajaatoiminta ja eteisvärinä, kutakin 1 %. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 3. asteen hypertriglyseridemiaa ja angina pectorista esiintyi < 1 %:lla potilaista. CTCAE-luokituksen (versio 4.0) 4. asteen virtsatieinfektioita, suurentuneita alaniiniaminotransferaasipitoisuuksia ja/tai suurentuneita aspartaattiaminotransferaasipitoisuuksia, hypokalemiaa, sydämen vajaatoimintaa, eteisvärinää ja luunmurtumia esiintyi < 1 %:lla potilaista.

Korkean verenpaineen ja hypokalemian ilmaantuvuuden havaittiin olevan suuremmat hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasryhmässä (tutkimus 3011). Korkeaa verenpainetta havaittiin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasjoukossa 36,7 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 11,8 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 20,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 302. Hypokalemiaa havaittiin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavassa potilasjoukossa 20,4 %:lla potilaista (tutkimus 3011) verrattuna 19,2 %:iin potilaista tutkimuksessa 301 ja 14,9 %:iin potilaista tutkimuksessa 302.

Haittavaikutusten ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat suuremmat potilaiden alaryhmässä, jossa ECOG-suorituskykyasteet olivat lähtötilanteessa 2, samoin kuin iäkkäillä potilailla (≥ 75-vuotiailla).

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kolmeen vaiheen 3 tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, kliinisesti merkityksellinen sydäntauti, minkä oli osoittanut sydäninfarkti, tai valtimon tromboottinen tapahtuma kuuden edellisen kuukauden aikana, vaikea-asteinen tai huonossa hoitotasapainossa oleva angina pectoris tai NYHA-luokan III tai IV (tutkimus 301) tai NYHA-luokan II–IV (tutkimukset 3011 ja 302) sydämen vajaatoiminta tai jos sydämen ejektiofraktioksi oli mitattu < 50 %. Kaikki tutkimuksiin mukaan otetut (sekä vaikuttavaa hoitoa että lumehoitoa saaneet potilaat) saivat samanaikaisesti androgeenideprivaatiohoitoa, pääasiassa LHRH-analogeilla, mihin on liittynyt diabetesta, sydäninfarkti, aivoverenkiertohäiriöitä ja sydänperäisiä äkkikuolemia.

Abirateroniasetaattihoitoa tai lumelääkettä saaneille potilaille ilmaantui vaiheen 3 tutkimuksissa sydämeen ja verisuonistoon liittyviä haittavaikutuksia seuraavasti: eteisvärinä 2,6 % vs 2,0 %, takykardia 1,9 % vs 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs 0,8 %, sydämen vajaatoiminta 0,7 % vs 0,2 % ja sydämen rytmihäiriöt 0,7 % vs 0,5 %.

Maksatoksisuus

Abirateroniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu maksatoksisuutta, kuten kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista noin 6 %:lla on raportoitu 3. ja 4. asteen maksatoksisuutta (esim. ALAT- tai ASAT-arvon suurenemista yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden suurenemista yli 1,5-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden) tyypillisesti kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Tutkimuksessa 3011 havaittiin 3. tai 4. asteen maksatoksisuutta 8,4 %:lla ZYTIGA-hoitoa saaneista potilaista. Kymmenen ZYTIGA-hoitoa saaneen potilaan hoito keskeytettiin maksatoksisuuden vuoksi; kahdella heistä oli 2. asteen maksatoksisuutta, kuudella oli 3. asteen maksatoksisuutta ja kahdella oli 4. asteen maksatoksisuutta. Tutkimuksessa 3011 yksikään potilas ei kuollut maksatoksisuuden seurauksena. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa maksan toimintakokeiden tulokset suurenivat todennäköisemmin, jos potilaan ALAT- tai ASAT-arvo oli koholla jo ennen hoitoa kuin jos potilaan arvot olivat hoidon alussa normaalit. Kun joko ALAT- tai ASAT-arvon havaittiin kohonneen yli viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden tai bilirubiinipitoisuuden havaittiin kohonneen yli kolminkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan

nähdessä, abirateroniasetaattihoito keskeytettiin tai lopetettiin. Kahdessa tapauksessa esiintyi maksan toimintakokeiden tulosten huomattavaa suurenemista (ks. kohta 4.4). Näiden kahden potilaan maksan toiminta oli hoidon alussa normaali, mutta heidän ALAT- tai ASAT-arvonsa suurensivat 15–40-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden ja bilirubiinipitoisuus suureni 2–6-kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Kun hoito lopetettiin, kummankin potilaan maksan toimintakokeiden tulokset normalisoituivat ja toinen potilas sai uudelleen hoitoa eivätkä maksa-arvot enää suurentuneet. Tutkimuksessa 302 havaittiin ALAT- tai ASAT-arvon 3. tai 4. asteen suurenemista 35 (6,5 %) abirateroniasetaattihoitoa saaneella potilaalla. Kohonnut aminotransferaasipitoisuus korjautui 3 potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla (näistä kolmesta potilaasta kahdelle ilmaantui useita uusia maksametastaaseja ja yhden potilaan ASAT-arvo pysyi suurentuneena noin 3 viikkoa viimeisen abirateroniasetaattiannoksen jälkeen). Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 1,1 %:n abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:n lumelääkettä saaneista potilaista raportoitui keskeyttäneen hoidon suurentuneen ALAT- ja ASAT-arvon tai maksan toimintahäiriön vuoksi. Maksatoksisuudesta aiheutuneita kuolemia ei raportoitu.

Maksatoksisuuden riskiä pienennettiin kliinisissä tutkimuksissa siten, että potilasta ei otettu mukaan tutkimukseen, jos hän tutkimuksen alkaessa sairasti hepatiittia tai hänellä oli merkittäviä poikkeavuuksia maksan toimintakokeiden tuloksissa. Tutkimukseen 301 ei otettu mukaan potilaita, joilla oli lähtötilanteessa ALAT- ja ASAT-arvo $> 2,5$ -kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, bilirubiinipitoisuus $> 1,5$ -kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden tai aktiivinen tai oireinen virushepatiitti tai krooninen maksasairaus; askitesta tai maksan toimintahäiriöstä johtuva verenvuotosairaus. Tutkimukseen 301 ei otettu mukaan potilaita, joiden ALAT- ja ASAT-arvo oli ennen hoidon aloittamista $\geq 2,5$ -kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaan maksassa ei ollut etäpesäkkeitä, ja > 5 -kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun potilaalla oli maksassa etäpesäkkeitä. Tutkimukseen 302 osallistumaan soveltuviksi ei katsottu potilaita, joilla oli maksassa etäpesäkkeitä, eikä siihen otettu mukaan potilaita, joiden ALAT- ja ASAT-arvo oli ennen hoidon aloittamista $\geq 2,5$ -kertainen normaaliarvojen ylärajaan nähden. Jos klinisiin tutkimuksiin osallistuvalla potilaalla kehittyi maksan toimintakokeiden poikkeavuuksia, nämä hoidettiin tehokkaasti keskeyttämällä hoito ja sallimalla hoidon jatkaminen vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset olivat palautuneet potilaalla hoitoa edeltävälle tasolle (ks. kohta 4.2). Potilaan hoitoa ei enää jatkettu, jos ALAT- tai ASAT-arvo oli suurentunut > 20 -kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden. Tämän potilasryhmän hoidon jatkamisen turvallisuutta ei tiedetä. Maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

ZYTIGAn yliannostuksesta ihmisillä on vähän tietoa.

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Yliannostuksen yhteydessä valmisteiden antaminen on lopetettava ja potilaalle on annettava yleisiä elintoimintoja tukevaa hoitoa, johon sisältyy potilaan sydämen toiminnan seuraaminen rytmihäiriöiden varalta sekä hypokalemian ja nesteen elimistöstä kertymisen oireiden ja löydösten seuranta. Maksan toimintaa on myös seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkeaineet, muut hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet, ATC-koodi: L02BX03.

Vaikutusmekanismi

Abirateroniasetaatti (ZYTIGA) muuntuu *in vivo* abirateroniksi, joka on androgeenin biosynteesin estäjä. Abirateroni estää selektiivisesti erityisesti entsyymiä 17 α -hydroksylaasi/C17,20-lyyaasi (CYP17). Tämä entsyymi ilmentyy kiveksissä, lisämunuaisessa ja eturauhaskasvaimen kudoksessa tapahtuvassa androgeenien biosynteesissä ja sitä tarvitaan tähän biosynteesiin. CYP17 katalysoi pregnenolonin ja progesteronin muuntumista testosteronin esiasteiksi, DHEA:ksi ja androsteenidioniksi 17 α -hydroksylaation ja C17,20-sidoksen katkeamisen kautta. CYP17:n toiminnan estyminen lisää myös mineralokortikoidituotantoa lisämunuaisissa (ks. kohta 4.4).

Androgeeneille herkkä eturauhassyöpä reagoi androgeenipitoisuutta pienentävään hoitoon. Androgeenideprivaatiohoito, kuten LHRH-analogihoito tai kivesten poisto, vähentävät androgeenien muodostumista kiveksissä, mutta eivät vaikuta androgeenien muodostumiseen lisämunuaisissa tai kasvaimessa. ZYTIGA-hoito yhdessä LHRH-analogihoidon (tai kivesten poistoleikkauksen) kanssa pienentää seerumin testosteronipitoisuuden havaitsemisrajan alapuolelle (kaupallisilla määritysmenetelmillä).

Farmakodynaamiset vaikutukset

ZYTIGA pienentää seerumin testosteronipitoisuuden ja muiden androgeenien pitoisuudet pienemmiksi kuin LHRH-analogihoito tai kivesten poistoleikkaus yksinään. Tämä johtuu CYP17-entsyymin selektiivisestä estymisestä, koska CYP17-entsyymiä tarvitaan androgeenien biosynteesiin. PSA on eturauhassyöpää sairastavien potilaiden biomarkkeri. Vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joiden taksaania sisältävä solunsalpaajahoito oli epäonnistunut, 38 %:lla abirateroniasetaattihoitoa saaneista potilaista hoitoa edeltävä PSA-pitoisuus pieneni vähintään 50 % verrattuna 10 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho varmistettiin kolmessa satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 3011, 302 ja 301) potilailla, jotka sairastivat etäpesäkkeistä hormonisensitiivistä eturauhassyöpää tai etäpesäkkeistä kastreatioresistenttiä eturauhassyöpää. Tutkimuksessa 3011 mukana olleet potilaat olivat saaneet etäpesäkkeisen hormonisensitiivisen eturauhassyövän diagnoosin äskettäin (enintään 3 kuukautta ennen satunnaistamista) ja heillä oli korkean riskin ennustetekijöitä. Korkean riskin ennusteeksi määriteltiin, että potilaalla oli vähintään kaksi seuraavista kolmesta riskitekijästä: 1) Gleason-pisteet ≥ 8 ; 2) luuston kuvauksessa todettu kolme tai sitä useampi leesio; 3) mitattavissa oleva viskeraalinen (imusolmukkeita lukuun ottamatta) etäpesäke. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin ZYTIGA-valmistetta 1000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kerran päivässä annettavaan pieneen prednisoniannokseen (5 mg), joiden lisäksi annettiin tavanomainen androgeenideprivaatiohoito (LHRH:n agonisti tai kivesten poistoleikkaus). Vertailuryhmän potilaat saivat androgeenideprivaatiohoitoa ja lumehoitoa sekä ZYTIGA- että prednisonihoidon sijaan. Tutkimuksessa 302 mukana olleet potilaat eivät olleet saaneet aiemmin dosetakselia, kun taas tutkimuksessa 301 mukana olleet potilaat olivat aiemmin saaneet dosetakselia. Potilaat saivat LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus. Vaikuttavaa hoitoa saaneelle ryhmälle annettiin ZYTIGA-valmistetta 1000 mg:n vuorokausiannoksina yhdistettynä kaksi kertaa päivässä annettavaan pieneen prednisoni- tai prednisoloniannokseen (5 mg). Verrokkipotilaat saivat lumelääkettä ja pienen prednisoni- tai prednisoloniannoksen (5 mg) kaksi kertaa päivässä.

Seerumin PSA-pitoisuuden riippumattomat muutokset eivät aina ennusta kliinistä hyötyä. Sen vuoksi kaikissa näissä tutkimuksissa suositeltiin, että potilaat jatkavat tutkimushoitoa siihen saakka, kunnes he täyttävät kyseisen tutkimuksen osalta määritellyt tutkimuksen päättymiseen johtavat kriteerit.

Spironolaktonin käyttö ei ollut sallittua missään näistä tutkimuksista, koska spironolaktoni sitoutuu androgeenireseptoriin ja saattaa suurentaa PSA-pitoisuuksia.

Tutkimus 3011 (äskettäin diagnosoitua korkean riskin hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavat potilaat)

Tutkimukseen 3011 mukaan otettujen potilaiden (n = 1199) iän mediaani oli 67 vuotta. ZYTIGA-hoitoa saaneiden potilaiden lukumäärä etnisen taustan mukaan ryhmiteltynä oli valkoihoisia 832 (69,4 %), aasialaisia 246 (20,5 %), tummaihoisia tai afroamerikkalaisia 25 (2,1 %), muita 80 (6,7 %), ei tiedossa / ei raportoitu 13 (1,1 %) ja Amerikan intiaaneja tai Alaskan alkuperäiskansojen väestöä 3 (0,3 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykyasteet olivat 97 %:lla potilaista 0 tai 1. Potilaita, joilla tiedettiin olevan etäpesäkkeitä aivoissa, huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, merkittävä sydänsairaus tai NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaita, joiden etäpesäkkeistä eturauhassyöpää oli aiemmin hoidettu lääkehoidolla, sädehoidolla tai leikkauksella, ei otettu mukaan tutkimukseen, lukuun ottamatta potilaita, jotka olivat saaneet enintään 3 kuukauden ajan androgeenideprivaatiohoitoa tai 1 hoitokulun palliatiivista sädehoitoa tai joille oli tehty leikkaus etäpesäkkeisen sairauden aiheuttamien oireiden hoitamiseksi. Ensisijaisia tehon päätetapahtumia olivat kokonaiselossaoloaika ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Kipua kuvaavien Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) -pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 2,0 sekä aktiivista hoitoa että lumehoitoa saaneessa ryhmässä. Ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi hyötyä arvioitiin myös mittaamalla aikaa aikaa luustoon liittyviin tapahtumiin, aikaa seuraavaan eturauhassyöpähoitoon, aikaa solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa kivun pahenemiseen ja aikaa PSA-arvon etenemiseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni, potilas vetäytyi tutkimuksesta, ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä, tai potilas kuoli.

Radiologinen tautivapaa elossaoloaika määriteltiin ajaksi satunnaistamisesta sairauden radiologisesti todettuun etenemiseen tai potilaan kuolemaan mistä tahansa syystä. Radiologisesti todettuun etenemiseen kuuluivat sairauden eteneminen luuston kuvauksen perusteella (muokattujen Prostate Cancer Working Group-2 [PCWG2] -kriteerien mukaisesti) tai todettujen pehmytkudosleesioiden eteneminen TT- tai magneettikuvauksen perusteella (RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti).

Hoitoryhmien välillä havaittiin merkittävä ero radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa (ks. taulukko 2 ja kuva 1).

Taulukko 2: Radiologinen tautivapaa elossaoloaika, ositettu analyysi; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

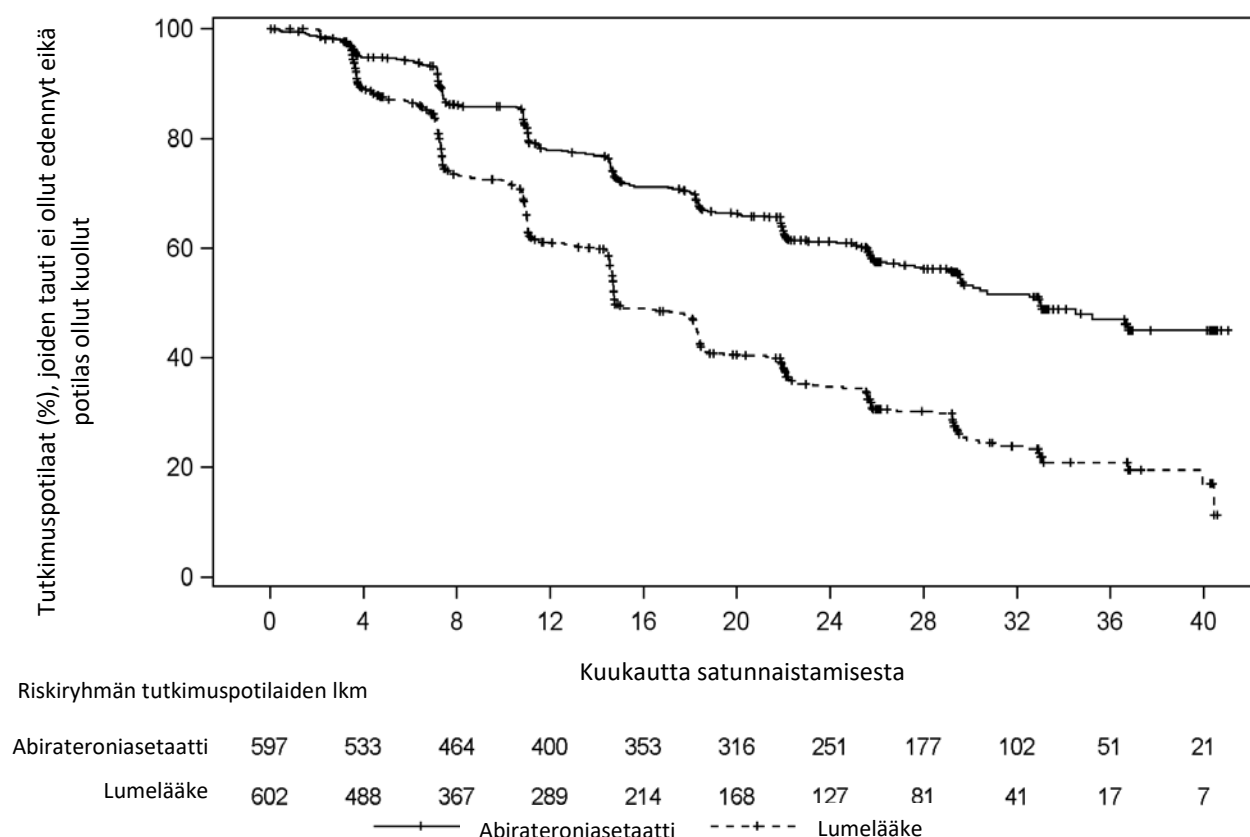
	AA-P	Lumelääke
Satunnaistettuja tutkimuspotilaita	597	602
Tapahtumia	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Sensuroituja	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Aika tapahtumaan (kuukautta)		
Mediaani (95 %:n CI)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Vaihteluväli	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Huom.: + = sensuroitu havainto, NE = ei arvioitavissa (not estimable). rPFS-tapahtuman määrittelyssä on huomioitu radiologisesti todettu eteneminen ja kuolema. AA-P = tutkimuspotilaat, jotka saivat abirateroniasetaattia ja prednisonia.

^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykyasteilla (0/1 tai 2) ja viskeraalisella leesiolla (ei tai kyllä) ositetulla log-rank-testillä.

^b Riskisuhde perustuu ositettuun suhteellisen riskin malliin. Riskisuhde < 1 suosii AA-P-ryhmää.

Kuva 1: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)



Kokonaiselossaoloaika parani tilastollisesti merkitsevästi, kun abirateroniasetaatti ja prednisoni yhdistettiin androgeenideprivaatiohoitoon ja kuoleman riski pieneni 38 % lumelääkkeen ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmään verrattuna (HR = 0,621; 95 %:n CI: 0,509; 0,756; $p < 0,0001$). Tulos tavoitti kokonaiselossaoloajan ensimmäiselle välialalyysille ennalta määritellyn merkittävyyssajan 0,010 (ks. taulukko 3 ja kuva 2).

Taulukko 3: Kokonaiselossaoloaika, ositettu analyysi; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)

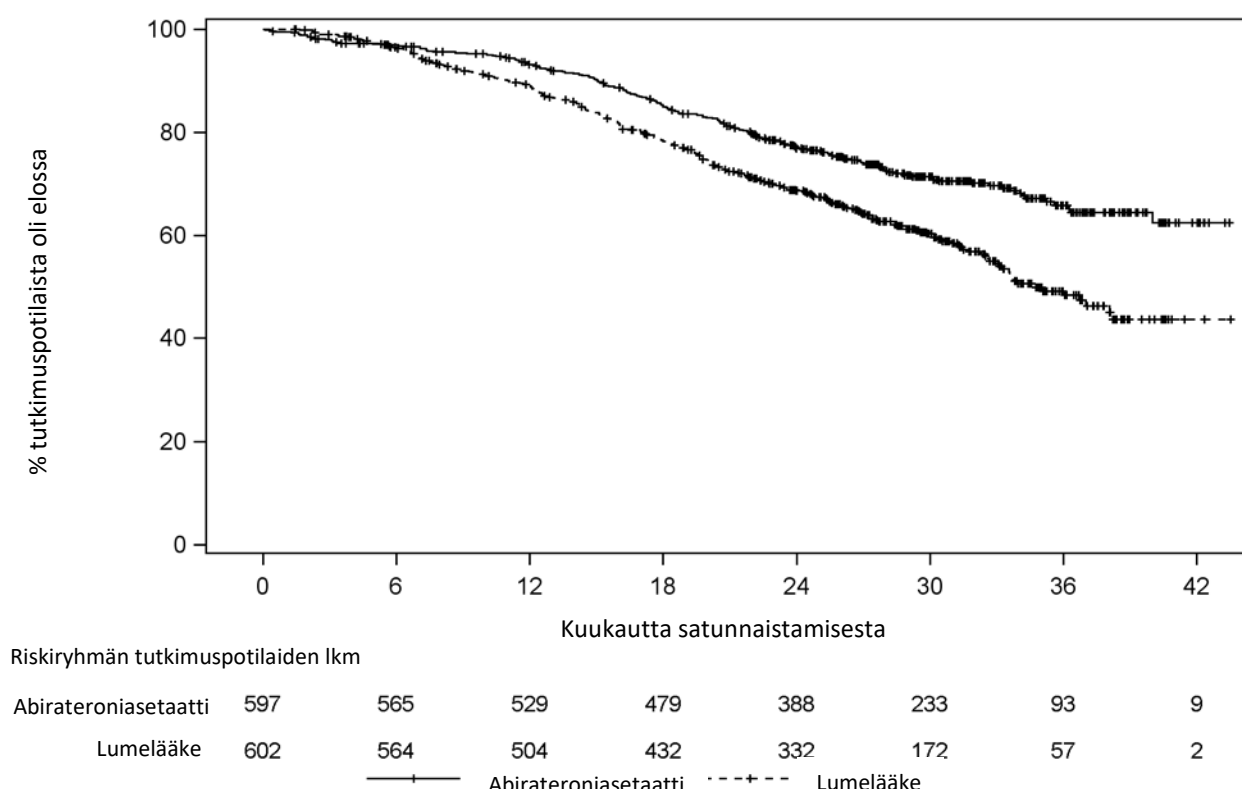
	AA-P	Lumelääke
Satunnaistettuja tutkimuspotilaita	597	602
Tapahtumia	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Sensuroituja	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Kokonaiselossaolo (kuukautta)		
Mediaani (95 %:n CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05; NE)
Vaihteluväli	(0,1; 43,5+)	(1,4+; 43,5+)
p-arvo ^a	< 0,0001	
Riskisuhde (HR) (95 %:n CI) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Huom.:+ = sensuroitu havainto, NE = ei arvioitavissa (not estimable). AA-P = tutkimuspotilaat, jotka saivat abirateroniasetaattia ja prednisonia

^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykyasteilla (0/1 tai 2) ja viskeraalisella leesiolla (ei tai kyllä) ositetulla log-rank-testillä.

^b Riskisuhde perustuu ositettuun suhteellisen riskin malliin. Riskisuhde < 1 suosii AA-P-ryhmää.

Kuva 2: Kaplan–Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta; hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (tutkimus PCR3011)



Potilaiden alaryhmäanalyysit suosivat yhdenmukaisesti ZYTIGA-hoitoa. Abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmän hoitovaikutus radiologiseen tautivapaaseen elossaoloaikaan ja kokonaiselossaoloaikaan oli yhdenmukaisesti suotuisa kaikissa koko tutkimusryhmän ennalta määritellyissä alaryhmissä, lukuun ottamatta niiden potilaiden alaryhmää, joiden ECOG-suorituskykypisteet olivat 2, heillä hyötyä ei havaittu. Otokoko ryhmässä oli kuitenkin pieni ($n = 40$), mikä rajoittaa merkityksellisten päätelmien tekemistä.

Kokonaiselossaoloajassa ja radiologisessa tautivapaassa ajassa osoitettujen paranemisten lisäksi ZYTIGA-hoidosta osoitettiin olevan hyötyä lumehoitoon verrattuna kaikissa prospektiivisesti määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa seuraavasti:

Aika luustoon liittyviin tapahtumiin: Luustoon liittyvien tapahtumien riski pieneni 30 % ($HR = 0,703$; 95 %:n CI: $[0,539; 0,916]$, $p = 0,0086$). Ajan mediaania luustoon liittyviin tapahtumiin ei ollut saavutettu ZYTIGA-ryhmässä eikä lumelääkeryhmässä.

Aika PSA-arvon etenemiseen Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) -kriteerien mukaisesti: Ajan mediaani PSA-arvon etenemiseen oli ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla 33,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 7,4 kuukautta ($HR = 0,299$; 95 %:n CI: $[0,255; 0,352]$, $p < 0,0001$).

Aika seuraavaan hoitoon: Välianalyysin ajankohtana ajan mediaania seuraavaan hoitoon ei ollut saavutettu ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla, mutta oli lumelääkettä saaneilla potilailla 21,6 kuukautta ($HR = 0,415$; 95 %:n CI: $[0,346; 0,497]$, $p < 0,0001$).

Aika solunsalpaajahoidon aloittamiseen: Ajan mediaania solunsalpaajahoidon aloittamiseen ei ollut saavutettu ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla, mutta oli lumelääkettä saaneilla potilailla 38,9 kuukautta ($HR = 0,443$; 95 %:n CI: $[0,349; 0,561]$, $p < 0,0001$).

Aika kivun pahenemiseen: Ajan mediaania kivun pahenemiseen ei ollut saavutettu ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla, mutta lumelääkettä saaneilla potilailla se oli 16,6 kuukautta (HR = 0,695; 95 %:n CI: [0,583; 0,829], $p < 0,0001$).

Valtaosa eksploratiivisista päätetapahtumista suosi abirateroniasetaatin ja prednisonin yhdistelmää (AA-P) lumelääkkeeseen verrattuna.

Tutkimus 302 (solunsalpaajilla aiemmin hoitamattomat potilaat)

Tähän tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa ja joiden tauti oli oireeton tai oireet olivat lieviä ja joille solunsalpaajahoido ei ollut vielä kliinisesti aiheellista. Jos pahimmasta kivusta annetut Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) -pisteet olivat edellisten 24 tunnin aikana 0–1, potilaan katsottiin olleen oireeton, ja pisteiden 2–3 katsottiin merkitsevän lieviä oireita.

Tutkimukseen 302 ($n = 1088$) mukaan otettujen ZYTIGA-hoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 71 vuotta ja lumelääkettä yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 70 vuotta. ZYTIGA-hoitoa saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 520 valkoihoista (95,4 %), 15 mustaihoista (2,8 %), 4 aasialaista (0,7 %) ja 6 muita (1,1 %). 76 % kummankin hoitoryhmän potilaista oli saanut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -suorituskykypisteet 0, ja 24 % potilaista oli saanut ECOG-suorituskykypisteet 1. Viidelläkymmenellä prosentilla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan luustossa. Lisäksi 31 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä luustossa ja pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa ja 19 %:lla potilaista oli etäpesäkkeitä yksinomaan pehmytkudoksessa tai imusolmukkeissa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä. Muita tehon ensisijaisia päätetapahtumia olivat kokonaisuolosäolo ja radiologinen tautivapaa elossaoloaika (radiographic progression-free survival, rPFS). Hoidon hyötyä potilaalle arvioitiin muiden ensisijaisten päätetapahtumien lisäksi mittaamalla aikaa opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon, aikaa sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen, aikaa ECOG-suorituskykypisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä ja aikaa taudin etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella, mikä perustui Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) -kriteereihin. Tutkimushoido lopetettiin, kun todettiin taudin kiistaton kliininen eteneminen. Hoito voitiin lopettaa myös silloin, kun taudin radiologinen eteneminen tutkijan arvion perusteella varmistui.

Radiologista tautivapaata elossaoloaika (rPFS) arvioitiin PCWG2-kriteerien (luustomuutokset) ja modifioitujen RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pehmytkudosmuutokset) mukaisella sekvenssikuvauksella. Radiologista tautivapaata elossaoloaika analysoitiin arvioimalla taudin radiologista etenemistä keskitetysti.

Radiologisen tautivapaan elossaoloajan suunniteltuna analysointiajankohtana todettiin 401 tapahtumaa, jolloin 150 (28 %) ZYTIGA-hoitoa saaneella potilaalla ja 251 (46 %) lumehoitoa saaneella potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut. Radiologisessa tautivapaassa elossaoloajassa todettiin merkittävä ero hoitoryhmien välillä (ks. taulukko 4 ja kuva 3).

Taulukko 4: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika ZYTIGA- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

	ZYTIGA (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	150 (28 %)	251 (46 %)
rPFS:n mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	Ei saavutettu (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-arvo*	< 0,0001	

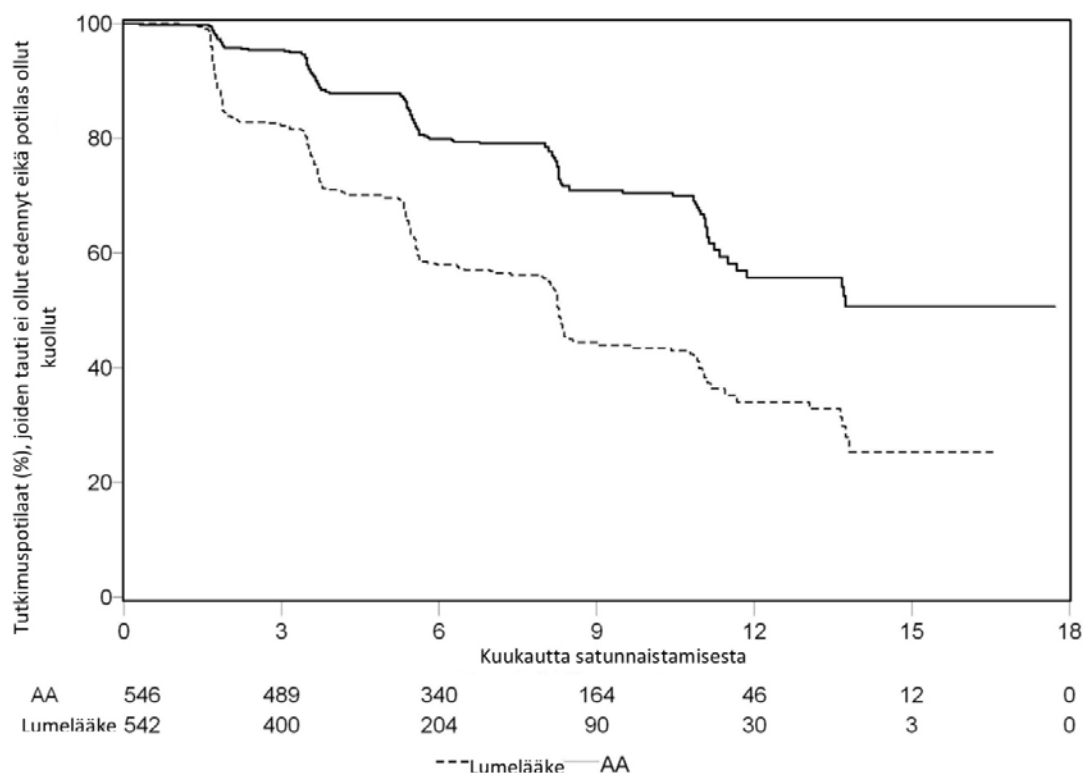
Riskisuhde (HR)**	0,425
(95 %:n CI)	(0,347; 0,522)

NE= Ei arvioitu (Not estimated)

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskykykypisteiden (0 tai 1) ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (Hazard ratio, HR) < 1 osoittaa ZYTIGA-hoidon paremmuuden

Kuva 3: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta ZYTIGA- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla potilailla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA=ZYTIGA

Tutkimuspotilastietojen keräämistä jatkettiin kuitenkin kokonaiselossaolon (overall survival, OS) toiseen välianalyysiin saakka. Tutkija kävi seurantana toteutettuna herkkyysanalyysinä läpi radiologisen tautivapaan elossaajan radiologiset tiedot, tiedot on esitetty taulukossa 5 ja kuvassa 4.

Kuudellasadallaseitsemällä (607) potilaalla todettiin radiologinen löydös taudin etenemisestä tai potilas oli kuollut: 271 (50 %) abirateroniasetaattia saaneessa ryhmässä ja 336 (62 %) lumelääkeryhmässä. Abirateroniasetaattihoito pienensi radiologisen löydöksen riskiä taudin etenemisestä tai kuoleman riskiä 47 % lumelääkkeeseen verrattuna (HR = 0,530; 95 %:n CI [0,451; 0,623]; p < 0,0001). rPFS:n mediaani oli abirateroniasetaattiryhmässä 16,5 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

Taulukko 5: Tutkimus 302: Potilaiden radiologinen tautivapaa elossaoloaika ZYTIGA- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoidon tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)

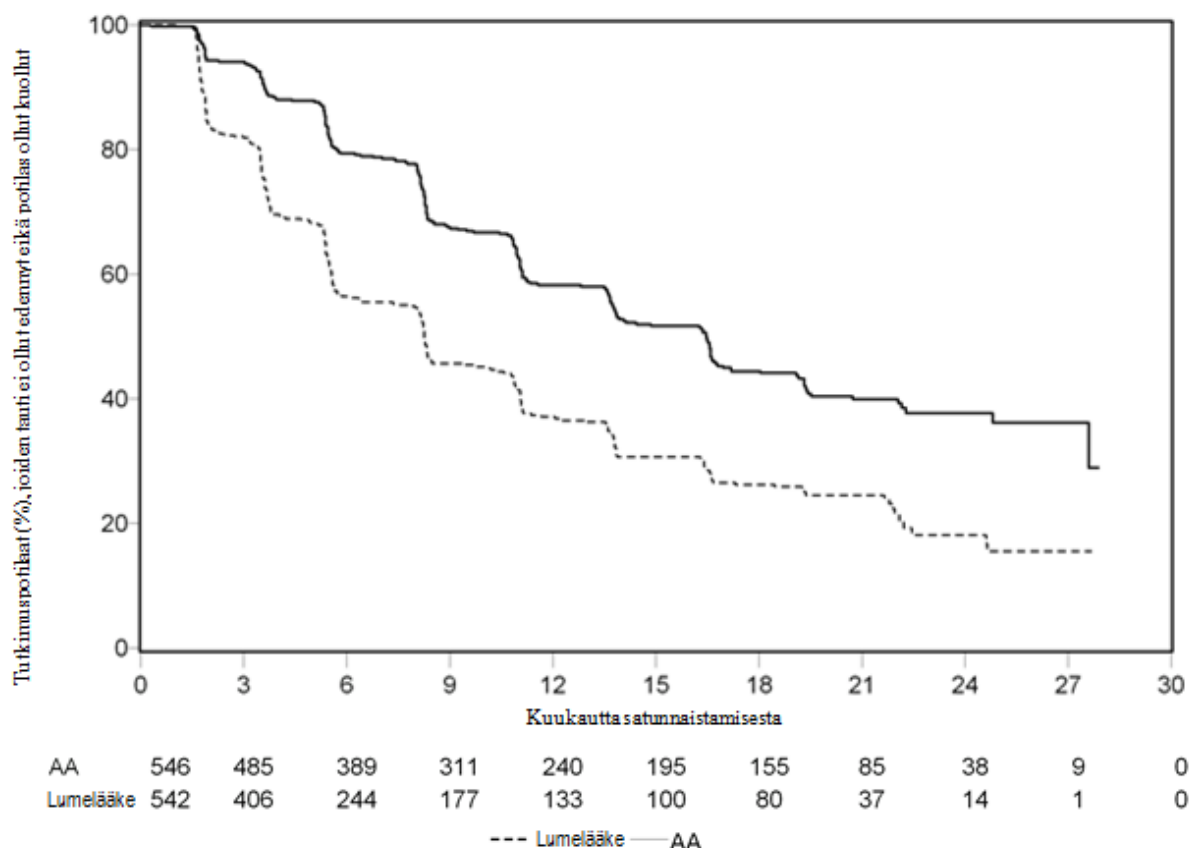
	ZYTIGA (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Radiologinen tautivapaa elossaoloaika (rPFS)		
Taudin eteneminen tai kuolema	271 (50 %)	336 (62 %)

rPFS:n mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-arvo*	< 0,0001	
Riskisuhde (HR)** (95 %:n CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskykyisten (0 tai 1) mukaan ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa ZYTIGA-hoidon paremmuuden

Kuva 4: Kaplan–Meier-käyrät radiologisesta tautivapaasta elossaoloajasta ZYTIGA- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus (toisen välianalyysin eli tutkijan arvioiman kokonaiselossaolon ajankohtana)



AA=ZYTIGA

Suunniteltu välianalyysi kokonaiselossaolosta tehtiin, kun oli todettu 333 kuolemaa. Tutkimuksen sokkoutus purettiin havaitun kliinisen hyödyn laajuuden perusteella, ja lumehoitoryhmän potilaille annettiin mahdollisuus saada ZYTIGA-hoitoa. Kokonaiselossaolo oli pidempi ZYTIGA-hoidon yhteydessä lumelääkkeeseen verrattuna, ja kuolemanriski oli 25 % pienempi (HR = 0,752; 95 %:n CI: [0,606, 0,934], p = 0,0097), mutta kokonaiselossaolon tulokset eivät olleet valmiit eikä välianalyysissa saavutettu tilastollisen merkitsevyyden suhteen etukäteen määriteltyä keskeyttämisrajaa (ks. taulukko 6). Elosaolon seuranta jatketaan tämän välianalyysin jälkeen.

Suunniteltu kokonaiselossaolon loppuanalyysi tehtiin, kun oli todettu 741 kuolemaa (seuranta-ajan mediaani 49 kuukautta). ZYTIGA-hoitoa saaneista potilaista oli kuollut kuusikymmentäviisi prosenttia (354/546) verrattuna 71 %:iin (387/542) lumehoitoa saaneista potilaista. ZYTIGA-hoitoa saaneessa ryhmässä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaiselossaolon suhteen, sillä kuolemanriski oli pienentynyt 19,4 % (HR = 0,806; 95 %:n CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) ja kokonaiselossaolon mediaani oli pidentynyt 4,4 kuukautta (ZYTIGA-hoidossa 34,7 kuukautta, lumehoidossa 30,3 kuukautta) (ks. taulukko 6 ja kuva 5). Tulosten tällainen paraneminen osoitettiin, vaikka 44 % lumehoitoryhmän potilaista sai myöhemmin ZYTIGA-hoitoa.

Taulukko 6: Tutkimus 302: Potilaiden kokonaiselossaolo ZYTIGA- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-agonistihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

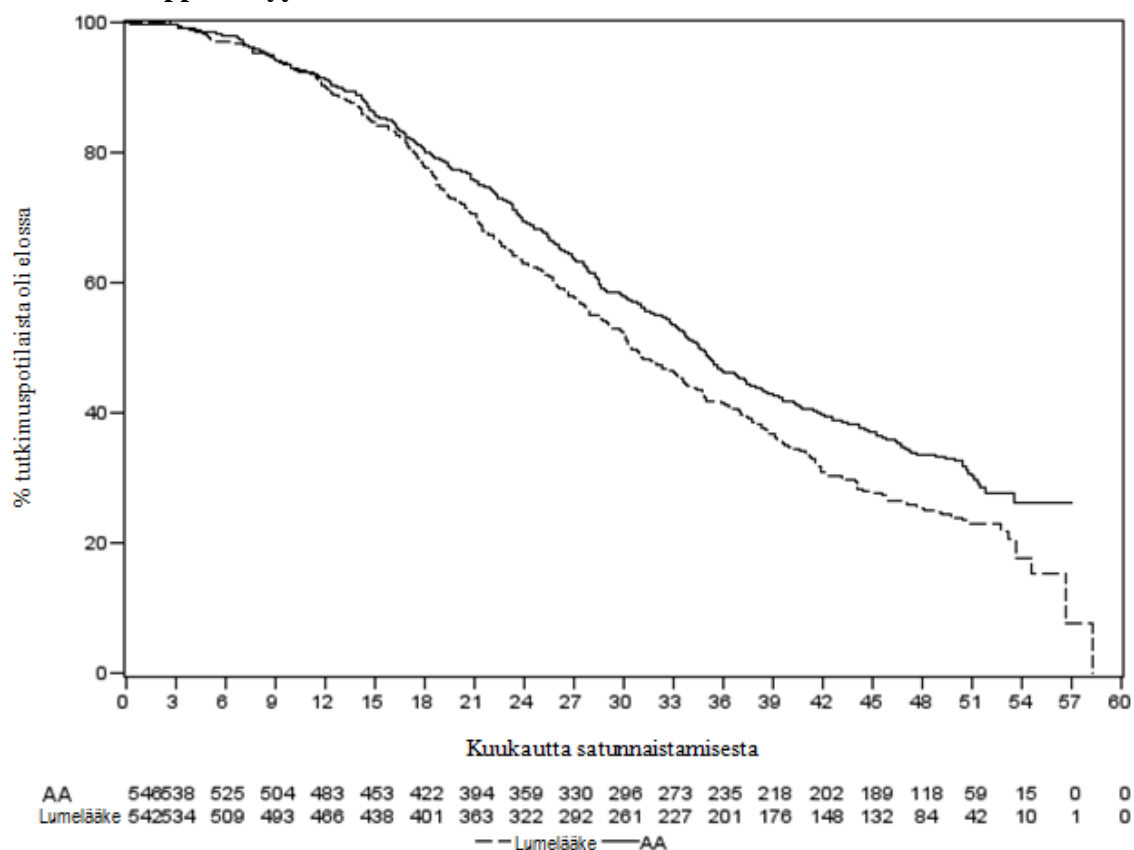
	ZYTIGA (N = 546)	Lumelääke (N = 542)
Elossaolon välianalyysi		
Kuolemantapauksia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Elossaoloajan mediaani (kuukautta)	Ei saavutettu	27,2
(95 %:n CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-arvo*	0,0097	
Riskisuhde (HR)**	0,752	
(95 %:n CI)	(0,606; 0,934)	
Elossaolon loppuanalyysi		
Kuolemantapauksia	354 (65 %)	387 (71 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukautta)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
(95 %:n CI)		
p-arvo*	0,0033	
Riskisuhde (HR)**	0,806	
(95 %:n CI)	(0,697; 0,931)	

NE= Ei arvioitu (Not Estimated)

* p-arvo on saatu lähtötilanteen ECOG-suorituskykyasteiden (0 tai 1) mukaan ositetusta log-rank-testistä

** Riskisuhde (HR) < 1 osoittaa ZYTIGA-hoidon paremmuuden

Kuva 5: Kaplan–Meier-elossaolokäyrät ZYTIGA- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus, loppuanalyysi



AA=ZYTIGA

Kokonaiselossaoloajassa ja rPFS:ssä havaitun paranemisen lisäksi kaikki toissijaiset päätemuuttujat olivat ZYTIGA-hoidon yhteydessä lumelääkehoitoa paremmat seuraavasti:

Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen PCWG2-kriteerien perusteella: Ajan mediaani PSA-pitoisuuden etenemiseen oli ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla 11,1 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 5,6 kuukautta (HR = 0,488; 95 %:n CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Aika PSA-pitoisuuden etenemiseen oli ZYTIGA-hoidon yhteydessä noin kaksinkertainen (HR = 0,488). Niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla PSA-vaste varmistui, oli ZYTIGA-ryhmässä suurempi kuin lumelääkeryhmässä (62 % vs 24 %; $p < 0,0001$). Jos potilaalla oli mitattavissa oleva pehmytkudossairaus, huomattavasti useammalla ZYTIGA-ryhmän potilaalla havaittiin täydellinen tai osittainen vaste.

Aika opiaattien käyttöön syöpäkivun hoitoon: Ajan mediaani opiaattien käyttöön eturauhassyövästä aiheutuvan kivun hoitoon oli ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla loppuanalyysin ajankohtana 33,4 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla se oli 23,4 kuukautta (HR = 0,721; 95 %:n CI: [0,614, 0,846], $p = < 0,0001$).

Aika sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen: Ajan mediaani sytotoksisen solunsalpaajahoidon aloittamiseen oli ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla 25,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 16,8 kuukautta (HR = 0,580; 95 %:n CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Aika ECOG-suorituskykypisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä: Ajan mediaani ECOG-suorituskykypisteiden huononemiseen ≥ 1 pistettä oli ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla 12,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla potilailla 10,9 kuukautta (HR = 0,821; 95 %:n CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Tutkimuksen seuraavat päätetapahtumat osoittivat ZYTIGA-hoidon tilastollisesti merkitsevän paremmuuden:

Objektiivinen vaste: Objektiiviseksi vasteeksi määriteltiin niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla oli mitattavissa oleva tauti ja jotka saivat RECIST-kriteerien (imusolmukkeen piti olla hoidon alkaessa kooltaan ≥ 2 cm, jotta se katsottiin kohdemuutokseksi) perusteella täydellisen tai osittaisen vasteen. Niiden tutkimuspotilaiden osuus, joilla oli hoidon alkaessa mitattavissa oleva tauti ja jotka saivat objektiivisen vasteen, oli ZYTIGA-ryhmässä 36 % ja lumelääkeryhmässä 16 % ($p < 0,0001$).

Kipu: ZYTIGA-hoito vähensi huomattavasti (18 %) kivun voimakkuuden keskimääräistä pahenemisriskiä lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0490$). Mediaani aika etenemiseen oli ZYTIGA-ryhmässä 26,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 18,4 kuukautta.

Aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen: ZYTIGA-hoito pienensi FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemisen riskiä 22 % lumelääkkeeseen verrattuna ($p = 0,0028$). Mediaani aika FACT-P-pisteiden (kokonaispisteiden) huononemiseen oli ZYTIGA-ryhmässä 12,7 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 8,3 kuukautta.

Tutkimus 301 (potilaat, jotka olivat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidon)

Tutkimukseen 301 mukaan otetut potilaat olivat saaneet aiemmin dosetakselihoitoa. Potilaan taudin etenemistä dosetakselihoitoon aikana ei edellytetty, koska tästä solunsalpaajasta aiheutuva toksisuus olisi saattanut johtaa hoidon lopettamiseen.

Potilaat jatkoivat tutkimushoitoa, kunnes PSA-pitoisuuden perusteella havaittiin taudin etenevän (varmistettiin 25 %:n suureneminen potilaan lähtötilanteen pitoisuuteen/pienimpään pitoisuuteen nähden) ja samalla todetaan tutkimussuunnitelmassa määritelty taudin radiologinen eteneminen, oireiden eteneminen tai kliininen eteneminen. Ketokonatsolia eturauhassyövän hoitoon aiemmin saaneita potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika.

Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 39–95 vuotta). ZYTIGA-hoitoa saaneiden potilaiden määrä rodun mukaan jaettuna oli 737 valkoihoista (93,2 %), 28 mustaihoista (3,5 %), 11 aasialaista (1,4 %) ja 14 muita (1,8 %). Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 11 % oli saanut ECOG-suorituskykypisteet 2. Potilaista 70 %:lla oli radiologisia löydöksiä taudin etenemisestä, mihin saattoi liittyä taudin eteneminen PSA-pitoisuuden perusteella. Potilaista 70 % oli saanut yhtä aiempaa sytotoksista solunsalpaajahoidoa ja 30 % oli saanut kahta tällaista hoitoa. 11 %:lla ZYTIGA-hoitoa saaneista potilaista oli etäpesäkkeitä maksassa.

Suunniteltu analyysi tehtiin, kun oli todettu 552 kuolemaa, 42 % (333 potilasta 797 potilaasta) ZYTIGA-hoitoa saaneista potilaista oli kuollut verrattuna 55 %:iin (219 potilasta 398 potilaasta) lumelääkehoitoa saaneista potilaista. ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin kokonaiselossaolon mediaanissa tilastollisesti merkitsevä paraneminen (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Potilaiden kokonaiselossaolo ZYTIGA- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneilla, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus

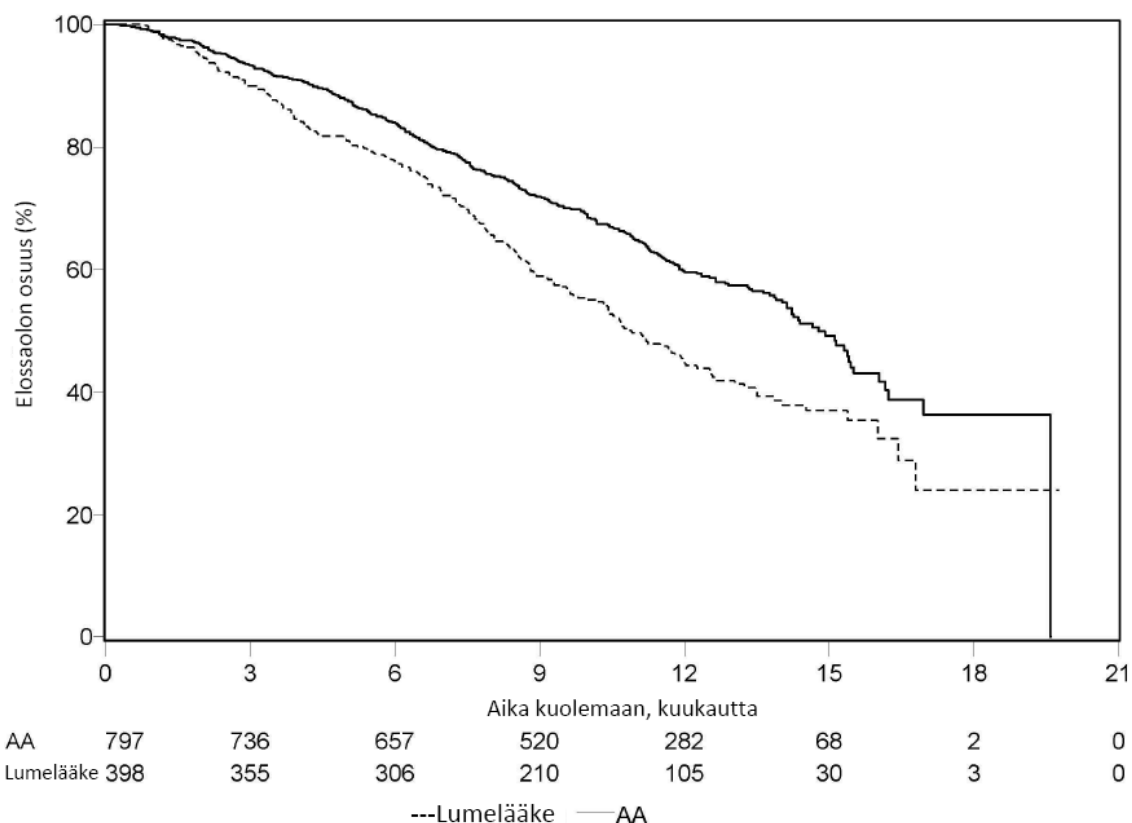
	ZYTIGA (N = 797)	Lumelääke (N = 398)
Ensisijainen elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Elosaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-arvo ^a	< 0,0001	
HR (95 %:n CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Päivitetty elossaoloajan analyysi		
Kuolemantapauksia (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Elosaoloajan mediaani (kuukautta) (95 %:n CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
HR (95 %:n CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-arvo on saatu ECOG-suorituskykypisteiden (0–1 vs 2), kipupisteiden (ei kipua vs kipua esiintyy), aiempien solunsalpaajahoidojen lukumäärän (1 vs 2) ja sairauden etenemistyyppin (vain PSA vs radiologinen) mukaan ositetusta log-rank-testistä.

^b HR on saatu ositetusta suhteellisesta riskimallista. HR < 1 osoittaa ZYTIGA-hoidon paremmuuden.

Muutaman ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen kaikkina arviointiajankohtina ZYTIGA-hoitoa saaneista potilaista oli elossa suurempi osuus verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin (ks. kuva 6).

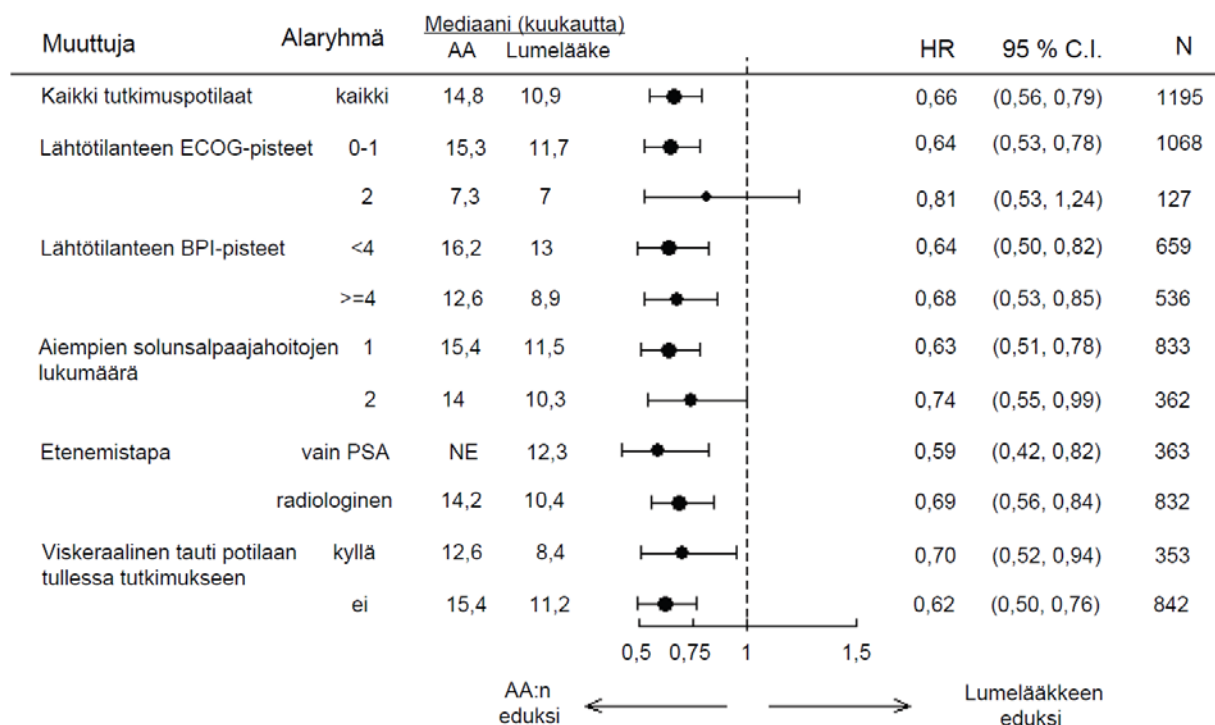
Kuva 6: Kaplan-Meier-elossaolokäyrät ZYTIGA- tai lumelääkehoitoa yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa saaneista potilaista, kun potilaat saivat lisäksi LHRH-analogihoitoa tai heille oli aiemmin tehty kivesten poistoleikkaus



AA=ZYTIGA

Alaryhmän elossaoloanalyysi osoitti elossaolon olevan johdonmukaisesti suurempi ZYTIGA-hoidon yhteydessä (ks. kuva 7).

Kuva 7: Kokonaiselossaoloaika alaryhmittäin: HR ja 95 %:n CI



AA=ZYTIGA; BPI=suppea kipuarvio (Brief Pain Inventory); C.I.= luottamusväli (confidence interval); ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group -toimintakyypisteet; HR=riskisuhde (hazard ratio); NE=ei arvioitavissa (not evaluable)

Kokonaiselossaoloajassa havaitun paranemisen lisäksi tutkimuksen kaikki toissijaiset päätemuuttujat olivat ZYTIGA-hoidon yhteydessä paremmat ja tilastollisesti merkitsevät monitestausoikaisun jälkeen seuraavasti:

ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla osoitettiin merkittävästi useammin PSA-pitoisuuden kokonaisvaste (määriteltiin ≥ 50 %:n pienenemisenä hoitoa edeltävästä pitoisuudesta) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, jolloin vaste esiintyi 38 %:lla ZYTIGA-hoitoa saaneista verrattuna 10 %:iin lumelääkettä saaneista, $p < 0,0001$.

Ajan mediaani PSA-pitoisuuden etenemiseen oli ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla 10,2 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 6,6 kuukautta (HR = 0,580; 95 %:n CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Radiologisen tautivapaan elossaoloajan mediaani oli ZYTIGA-hoitoa saaneilla potilailla 5,6 kuukautta ja lumelääkettä saaneilla 3,6 kuukautta (HR = 0,673; 95 %:n CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Kipu

Niiden potilaiden osuus, joiden kipua lievennettiin, oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi ZYTIGA-hoitoa saaneissa ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (44 % vs 27 %, $p = 0,0002$). Kivun lieventymiseen vasten saanut määriteltiin potilaaksi, joka koki kivun lieventyneen vähintään 30 % hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivan BPI-SF-asteikon pisteiden perusteella edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön lisäämistä, kun arviot tehtiin neljän viikon välein ja kivun lieventyminen todettiin kahtena peräkkäisenä arviointikertana. Potilaan kivun lievennyksen analysoitiin vain, jos potilaan kipua arvioivat pisteet olivat lähtötilanteessa ≥ 4 ja lähtötilanteen jälkeen oli vähintään yksi kipua arvioiva pisteytys (N = 512).

Kipua oli pahentunut pienemmällä osalla ZYTIGA-hoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna 6 kuukauden (22 % vs 28 %), 12 kuukauden (30 % vs 38 %) ja 18 kuukauden (35 % vs 46 %) hoidon jälkeen. Kivun paheneminen määriteltiin pisteiden suurenemisena ≥ 30 % hoitoa edeltäneestä tilanteesta kivun pahinta voimakkuutta arvioivalla BPI-SF-asteikolla edellisten 24 tunnin aikana ilman kipulääkkeiden käytön vähentämistä, mikä havaittiin kahdella peräkkäisellä käynnillä tai kipulääkkeiden käytön lisääntymisellä ≥ 30 %, mikä havaittiin kahdella peräkkäisellä käynnillä. Ajan kivun pahenemiseen 25. persentiili oli ZYTIGA-ryhmässä 7,4 kuukautta verrattuna 4,7 kuukauteen lumelääkeryhmässä.

Luustoon liittyvät tapahtumat

Luustoon liittyviä tapahtumia esiintyi pienemmällä osalla ZYTIGA-hoitoa saaneista potilaista lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna 6 kuukauden (18 % vs 28 %), 12 kuukauden (30 % vs 40 %) ja 18 kuukauden (35 % vs 40 %) hoidon jälkeen. Ajan ensimmäiseen luustoon liittyvään tapahtumaan 25. persentiili oli ZYTIGA-ryhmässä kaksinkertainen verrokkiryhmään verrattuna (9,9 kuukautta ZYTIGA-ryhmässä verrattuna 4,9 kuukautta lumelääkeryhmässä). Luustoon liittyviksi tapahtumiksi määriteltiin patologiset murtumat, selkäydinkanavan kompressiot, luun palliativinen sädehoito tai luukirurgia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ZYTIGA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien pitkälle edenneen eturauhassyövän hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Abirateronin ja abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa on tutkittu abirateroniasetaatin antamisen jälkeen terveillä koehenkilöillä, pitkälle edennyt etäpesäkkeistä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla ei ollut syöpää, mutta joilla oli maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Abirateroniasetaatti muuntuu *in vivo* nopeasti abirateroniksi, joka on androgeenien biosynteesin estäjä (ks. kohta 5.1).

Imeytyminen

Kun abirateroniasetaatti annetaan paastotilassa suun kautta, aika abirateronin maksimipitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on noin 2 tuntia.

Abirateroniasetaatin antaminen ruoan kanssa suurentaa keskimääräistä systeemistä altistusta abirateronille enintään 10-kertaiseksi (AUC) ja enintään 17-kertaiseksi (C_{max}) paastotilaan verrattuna, aterian rasvaisuudesta riippuen. Kun huomioidaan aterian sisällön ja koostumuksen normaali vaihtelu, ZYTIGA-valmisteen ottaminen aterian yhteydessä saattaa johtaa altistuksen huomattavaan vaihteluun. ZYTIGA-valmistetta ei siksi saa ottaa ruoan kanssa. Tabletit pitää ottaa vähintään tuntia ennen ruokailua tai aikaisintaan kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Tabletit on nieltävä kokonaisena veden kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Noin 99,8 % ^{14}C -abirateronista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin. Näennäinen jakaantumistilavuus on noin 5630 l, mikä viittaa siihen, että abirateroni jakaantuu laajasti ääreiskudoksiin.

Biotransformaatio

Kun ^{14}C -abirateroniasetaatti annetaan kapseleina suun kautta, abirateroniasetaatti hydrolysoituu abirateroniksi, joka metaboloituu tämän jälkeen pääasiassa maksassa sulfaation, hydroksylaation ja oksidaation kautta. Suurin osa verenkierrossa todetusta radioaktiivisuudesta (noin 92 %) on abirateronin metaboliittien muodossa. 15 havaitusta metaboliitista kaksi pääasiallista metaboliittia, abirateronisulfaatti ja N-oksidiabirateronisulfaatti vastaavat kumpikin noin 43 %:a kokonaisradioaktiivisuudesta.

Eliminaatio

Terveistä koehenkilöistä saatujen tietojen perusteella abirateronin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 15 tuntia. Kun suun kautta annetaan 1000 mg ^{14}C -abirateroniasetaattia, noin 88 % radioaktiivisesta annoksesta todetaan ulosteessa ja noin 5 % virtsassa. Tärkeimmät ulosteessa esiintyvät yhdisteet ovat muuttumaton abirateroniasetaatti ja abirateroni (abirateroniasetaattia noin 55 % ja abirateronia noin 22 % annetusta annoksesta).

Maksan vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään lievää (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa ja terveillä verrokeilla. Systeeminen altistus abirateronille suureni suun kautta annetun 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 11 % lievää maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla ja noin 260 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa ennestään sairastavilla potilailla. Abirateronin keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 18 tuntiin, jos potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja noin 19 tuntiin, jos potilaalla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Toisessa tutkimuksessa abirateroniasetaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat ennestään vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa (n=8), ja 8 terveellä verrokillä, joiden maksan toiminta oli normaalia. Potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, abirateronin AUC-arvo suureni noin 600 % ja vapaan lääkeaineen osuus suureni 80 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Annosta ei tarvinnut muuttaa, jos potilas sairasti ennestään lievää maksan vajaatoimintaa.

Abirateroniasetaattihoitoa on harkittava tarkoin, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta ja hoidon hyödyt on tällaiselle potilaalle oltava selvästi riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Abirateroniasetaattihoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Jos potilaalle kehittyä hoidon aikana maksatoksisuutta, hoito voi olla tarpeen keskeyttää ja annosta saattaa olla tarpeen säätää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Abirateroniasetaatin farmakokineettisiä ominaisuuksia stabiilia hemodialyysihoitoa saavilla loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla verrattiin kaltaistettuihin verrokkeihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Systeminen altistus abirateronille ei suurentunut suun kautta annetun 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen, kun potilas sairasti loppuvaiheen munuaistautia ja sai dialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, myöskään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, potilaiden annosta ei tarvitse pienentää (ks. kohta 4.2). Eturauhassyöpää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta. Tämän potilasryhmän hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa verenkierrossa olevat testosteronipitoisuudet olivat pienentyneet huomattavasti. Tämän seurauksena havaittiin lisääntymiselinten, lisämunuaisten, aivolisäkkeen ja rintarauhasen painon vähenemistä sekä elinten morfologisia ja/tai histopatologisia muutoksia. Kaikkien muutosten osoitettiin olevan täysin tai osittain korjaantuvia. Lisääntymiselimissä ja androgeenille herkissä elimissä todetut muutokset ovat yhdenmukaisia abirateronin farmakologisten ominaisuuksien kanssa. Kaikki hoitoon liittyneet hormonaaliset muutokset korjautuivat tai niiden osoitettiin olevan häviämässä 4 viikon palautumisjakson aikana.

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa abirateroniasetaatti heikensi hedelmällisyyttä, mutta tämä vaikutus korjautui täysin 4–16 viikon kuluessa abirateroniasetaatin annon lopettamisen jälkeen.

Rotalla tehdyssä kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa abirateroniasetaatti vaikutti tiineyteen mm. alentamalla sikiöiden painoa ja heikentämällä niiden eloonjäämistä. Abirateroniasetaatin ei kuitenkaan todettu ulkoisissa sukuelimissä havaittujen vaikutusten perusteella olevan teratogeeninen.

Kaikki vaikutukset näissä rotalla tehdyissä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksissa liittyivät abirateronin farmakologiseen vaikutukseen.

Kaikissa toksisuutta selvittäneissä eläinkokeissa lisääntymiselimissä todettujen muutosten lisäksi farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen transgeenisellä (Tg.rasH2) hiirellä tehdyssä kuusi kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Rotalla tehdyssä 24 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa abirateroniasetaatti lisäsi interstitiaalisolukasvainten ilmaantuvuutta kiveksissä. Löydöksen katsotaan liittyvän abirateronin farmakologiseen vaikutukseen ja olevan rotille ominainen. Abirateroniasetaatti ei ollut karsinogeeninen naarasrotille.

Vaikuttava aine abirateroni on ympäristöriski vesistöille, etenkin kaloille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (silisifioitu)
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi 2910 (15 mPa.S)
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

Musta rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Makrogoli 3350

Polyvinyylialkoholi

Talkki

Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kartonkisessa taskupakkauksessa oleva PVdC/PE/PVC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa 14 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi kartonkikotelo sisältää (56 kalvopäällysteistä tablettia) 4 taskupakkausta.

Kartonkisessa taskupakkauksessa oleva PVdC/PE/PVC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa 12 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi kartonkikotelo sisältää (60 kalvopäällysteistä tablettia) 5 taskupakkausta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa riskin vesistöille (ks. kohta 5.3).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/714/002 – 56 kalvopäällysteistä tablettia (neljä 14 tabletin taskupakkausta)

EU/1/11/714/003 – 60 kalvopäällysteistä tablettia (viisi 12 tabletin taskupakkausta)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05. syyskuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. toukokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02/2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.