

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 253,2 mg Lactose und 13,5 mg Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Violette, oval geformte Filmtabletten (20 mm lang und 10 mm breit), geprägt mit „AA“ auf der einen Seite und „500“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:

- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel sollte von einem Arzt, der Erfahrung mit der Behandlung eines metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hat, verschrieben werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (zwei 500 mg Tabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf (siehe „Art der Anwendung“ unten). Die Einnahme der Tabletten zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die systemische Exposition von Abirateron (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

ZYTIGA ist mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis von Prednison oder Prednisolon beträgt 10 mg täglich.

Eine medizinische Kastration mit einem luteinisierenden Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Serum-Transaminasen sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen einmal im Monat kontrolliert werden. Patienten mit einem

erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie oder bei Patienten, die während der Behandlung mit ZYTIGA eine Hypokaliämie entwickeln, ist ein Beibehalten des Kaliumspiegels der Patienten von $\geq 4,0$ mmol/l zu berücksichtigen.

Falls Patienten Toxizitäten im Schweregrad ≥ 3 , einschließlich Hypertonie, Hypokaliämie, Ödeme und andere nicht mineralokortikoidbedingte Toxizitäten, entwickeln, soll die Behandlung unterbrochen werden und eine entsprechende medizinische Versorgung eingeleitet werden. Die Behandlung mit ZYTIGA soll nicht fortgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind.

Im Falle einer versäumten Tagesdosis von ZYTIGA, Prednison oder Prednisolon soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.

Hepatotoxizität

Falls Patienten während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase [ALT] oder der Aspartataminotransferase [AST] über das 5-Fache der oberen Grenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN]), soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten kann eine erneute Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 500 mg (eine Tablette) einmal täglich erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollen die Serum-Transaminasen über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschließend einmal monatlich überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität unter reduzierter Dosis von 500 mg täglich erneut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und diese Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung, Child-Pugh Klasse A, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) erhöht die systemische Exposition von Abirateron nach einer oralen Einmaldosis von 1.000 mg Abirateronacetat um das ungefähr 4-Fache (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Es kann keine Empfehlung zur Dosisanpassung gegeben werden. Die Anwendung von ZYTIGA soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, mit Vorsicht bewertet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). ZYTIGA soll bei Pa-

tienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch bei Patienten mit Prostatakarzinom und schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von ZYTIGA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

ZYTIGA ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen mindestens zwei Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eingenommen werden; nach der Einnahme der Tabletten soll mindestens eine Stunde lang keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Sie sollen unzerteilt mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6).
- schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2)].

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses

ZYTIGA kann aufgrund der erhöhten Mineralokortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition (siehe Abschnitt 5.1) Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie (z. B. Patienten unter Herzglykosiden), oder Flüssigkeitsretention (z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz), schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie beeinträchtigt werden könnten, sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll ZYTIGA mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studie 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von $< 50\%$ waren von der Phase-III-Studie mit ZYTIGA ausgeschlossen. Patienten mit Vorhofflim-

mern oder anderen kardialen Arrhythmien, die eine medizinische Therapie benötigen, waren von der Studie 302 ausgeschlossen. Die Sicherheit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von < 50 % oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV (Studie 302) wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z. B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit ZYTIGA soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden. Während der Behandlung sollen Blutdruck, Serum-Kalium, Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine Herzinsuffizienz über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Eine QT-Verlängerung wurde bei Patienten beobachtet, die eine Hypokaliämie im Zusammenhang mit einer ZYTIGA-Behandlung entwickelten. Die Herzfunktion ist nach klinischer Indikation zu kontrollieren, eine entsprechende Versorgung ist einzuleiten und ein Abbruch dieser Behandlung ist in Betracht zu ziehen, wenn eine klinisch signifikante Verminderung der Herzfunktion auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung
In kontrollierten klinischen Studien traten deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zum Absetzen der Behandlung oder einer Dosismodifikation führten (siehe Abschnitt 4.8). Serum-Transaminasenspiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache der ULN kommt, soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung kann erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und die Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von ZYTIGA in dieser Population stützen.

Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Die Anwendung von ZYTIGA soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). ZYTIGA soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nach Markteinführung liegen seltene Berichte über akutes Leberversagen und fulminante Hepatitis vor, einige mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8).

Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen
Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen. Wenn die Behandlung mit ZYTIGA nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben).

Bei Patienten unter Prednison oder Prednisolon, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.

Knochendichte
Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom (kastrationsresistentem Prostatakarzinom) kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von ZYTIGA zusammen mit einem Glukokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

Vorangegangene Therapie mit Ketoconazol
Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Response-Raten auftreten.

Hyperglykämie
Die Anwendung von Glukokortikoiden kann eine Hyperglykämie verstärken. Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes häufig gemessen werden.

Anwendung zusammen mit Chemotherapie
Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZYTIGA bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ZYTIGA nicht einnehmen. Eine Dosis von zwei Tabletten enthält mehr als 1,18 mmol (oder 27 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Potenzielle Risiken
Bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, einschließlich derer unter Behandlung mit ZYTIGA, können Anämien und sexuelle Funktionsstörungen auftreten.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur
Es wurden Fälle von Myopathie bei mit ZYTIGA behandelten Patienten berichtet. Einige Patienten erkrankten an Rhabdomyolyse einschließlich Nierenversagen. Die meisten Fälle traten im ersten Monat der Behandlung auf und waren nach Absetzen von ZYTIGA reversibel. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit der Entstehung von Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
Starke CYP3A4-Induktoren sollen aufgrund des Risikos einer verringerten Exposition von Abirateron während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Nahrungsmitteln auf Abirateronacetat
Die Anwendung zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln wurde nicht nachgewiesen. Daher darf dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
Potentieller Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Abirateron
In einer klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die mit einem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin 600 mg täglich über 6 Tage vorbehandelt wurden, gefolgt von einer Einzeldosis Abirateronacetat 1.000 mg, war die mittlere Plasma AUC_∞ von Abirateron um 55 % verringert.

Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) sollen während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative.

In einer separaten klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Abirateron.

Potentieller Einfluss auf die Exposition von anderen Arzneimitteln
Abirateron ist ein Inhibitor der Arzneimittel-metabolisierenden Leberenzyme CYP2D6 und CYP2C8.

In einer Studie, die die Wirkung von Abirateronacetat (plus Prednison) auf eine Einzeldosis des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (AUC) um etwa 2,9-fach erhöht. Die AUC₂₄ für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33 % an.

Vorsicht ist geboten bei Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol (die drei letzten Arzneimittel benötigen CYP2D6, um ihre aktiven analgetisch wirkenden Metaboliten zu bilden).

In einer CYP2C8-Arzneimittel-Interaktionsstudie mit gesunden Probanden war die AUC von Pioglitazon bei gleichzeitiger Gabe einer 1.000 mg Einzeldosis Abirateronacetat um 46 % erhöht und die AUCs von M-III und M-IV, den aktiven Metaboliten von Pioglitazon, jeweils um 10 % verringert. Obwohl diese Ergebnisse darauf hinweisen, dass kein klinisch relevanter Anstieg der Exposition zu erwarten ist, wenn ZYTIGA mit Arzneimitteln kombiniert wird, die überwiegend über CYP2C8 eliminiert werden, sollen Patienten auf Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem CYP2C8-Substrat mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig angewendet wird.

In vitro zeigten die Hauptmetabolite Abirateron-Sulfat und N-Oxid-Abirateron-Sulfat eine Hemmung des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1, was infolgedessen zu einem Anstieg der Konzentrationen von Arzneimitteln führen kann, die durch OATP1B1 eliminiert werden. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine Transporter-basierte Interaktion bestätigen.

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von ZYTIGA mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de Pointes* induzieren können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc., Vorsicht geboten.

Anwendung mit Spironolacton

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann die Serumlevel des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit ZYTIGA wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von ZYTIGA in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Abirateron oder seine Metabolite im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

ZYTIGA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt und ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

ZYTIGA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

Abirateron beeinträchtigte die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten. Diese Effekte waren jedoch vollständig reversibel (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZYTIGA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, sind periphere Ödeme, Hypokaliämie, Hypertonie und Infektion der Harnwege.

Sonstige wichtige Nebenwirkungen schließen Herzerkrankungen, Hepatotoxizität, Frakturen und allergische Alveolitis ein.

ZYTIGA kann als pharmakodynamische Folge seines Wirkmechanismus zu Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention führen. In klinischen Studien wurden die erwarteten mineralkortikoiden Nebenwirkungen häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, als bei Patienten der Placebo-Gruppe: Hypokaliämie bei 21 % gegenüber 11 %, Hypertonie bei 16 % gegenüber 11 % und Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme) bei 26 % gegenüber 20 %. Bei mit Abirateronacetat behandelten Patienten wurden bei 4 % Hypokaliämie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) sowie bei 2 % Hypertonie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) beobachtet. Mineralkortikoide Wirkungen konnten im Allgemeinen erfolgreich medizinisch behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Studien mit Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die mit einem LHRH-Analogon behandelt wurden oder bei denen vorher eine Orchiektomie durchgeführt worden war, wurde ZYTIGA in einer Dosierung von 1.000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Predni-

son oder Prednisolon (10 mg täglich) gegeben.

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Die folgenden Nebenwirkungen des CTCAE-Schweregrades 3 (Version 3.0) traten bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, auf: Hypokaliämie 3 %, Harnwegsinfektion 2 %, erhöhte Alaninaminotransferase, Hypertonie, erhöhte Aspartataminotransferase, Frakturen 2 %; periphere Ödeme, Herzinsuffizienz 1 % und Vorhofflimmern 1 %. Im CTCAE-Schweregrad 3 (Version 3.0) traten bei < 1 % der Patienten Hypertriglyceridämie und Angina Pectoris auf. Im CTCAE-Schweregrad 4 (Version 3.0) traten bei < 1 % der Patienten periphere Ödeme, Hypokaliämie, Harnwegsinfektion, Herzinsuffizienz und Frakturen auf.

Darstellung ausgewählter Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Reaktionen

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studie 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50 % waren von beiden Phase-III-Studien ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten (aktiv behandelte und mit Placebo behandelte Patienten) erhielten eine begleitende Androgenentzugstherapie, vorwiegend unter Verwendung von LHRH-Analoga, die mit Diabetes, Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod in Verbindung gebracht wird. Die Inzidenz für kardiovaskuläre Nebenwirkungen in den Phase-III-Studien bei Patienten, die Abirateronacetat eingenommen haben, verglichen mit Patienten, die Placebo eingenommen haben, war wie folgt: Hypertonie 14,5 % vs. 10,5 %; Vorhofflimmern 3,4 % vs. 3,4 %; Tachykardie 2,8 % vs. 1,7 %; Angina Pectoris 1,9 % vs. 0,9 %; Herzinsuffizienz 1,9 % vs. 0,6 % und Arrhythmie 1,1 % vs. 0,4 %.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, wurde über Hepatotoxizität mit erhöhten Werten für ALT, AST und Gesamt-Bilirubin berichtet. In allen klinischen Studien wurde von erhöhten Leberwerten (ALT- oder AST-Anstieg von > 5 -fach ULN oder Bilirubin-Anstieg von $> 1,5$ -fach ULN), typischerweise während der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn, bei ungefähr 4 % der Patienten berichtet, die Abirateronacetat erhielten. In der klinischen Stu-

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

Systemorganklasse	Nebenwirkung und Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Harnwegsinfektion Häufig: Sepsis
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich: Nebenniereninsuffizienz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Hypokaliämie Häufig: Hypertriglyceridämie
Herzerkrankungen	Häufig: Herzinsuffizienz*, Angina Pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie Nicht bekannt: Myokardinfarkt, QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: allergische Alveolitis ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhö Häufig: Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase Selten: fulminante Hepatitis, akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich: Myopathie, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Häufig: Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: periphere Ödeme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig: Frakturen**

* Herzinsuffizienz umfasst auch kongestive Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion und verminderte Ejektionsfraktion

** Frakturen beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme der pathologischen Frakturen

^a Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung

die 301 traten erhöhte Leberwerte eher bei den Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Ausgangswerten auf als bei den Patienten mit normalen Ausgangswerten. Wenn um > 5-fach ULN erhöhte ALT- oder AST-Werte oder um > 3-fach ULN erhöhte Bilirubinwerte gemessen wurden, wurde die Gabe von Abirateronacetat ausgesetzt oder abgebrochen. In zwei Fällen kam es zu deutlich erhöhten Leberwerten (siehe Abschnitt 4.4). Diese zwei Patienten mit einer normalen Baseline-Leberfunktion entwickelten eine Erhöhung der ALT- oder AST-Werte um 15- bis 40-fach ULN und der Bilirubin-Werte um 2- bis 6-fach ULN. Nach Absetzen der Behandlung normalisierten sich die Leberwerte bei beiden Patienten und ein Patient wurde erneut behandelt, ohne dass die erhöhten Werte noch einmal auftraten. In Studie 302 wurden bei 35 (6,5%) Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, Erhöhungen der ALT- oder AST-Werte beobachtet. Erhöhungen der Aminotransferase zeigten sich bei allen bis auf 3 Patienten rückläufig (2 mit neuen multiplen Lebermetastasen und 1 mit Erhöhung des AST-Wertes ungefähr 3 Wochen nach der letzten Abirateronacetat-Dosis). Über ein Absetzen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der ALT- und AST-Werte wurde bei 1,7% und 1,3% der mit Abirateronacetat behandelten Patienten beziehungsweise bei 0,2% und 0% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet;

es wurde über keine Todesfälle aufgrund hepatotoxischer Ereignisse berichtet.

In klinischen Studien wurde das Risiko für eine Hepatotoxizität durch Ausschluss von Patienten mit einer Hepatitis oder signifikanten Veränderungen der Leberwerte zu Beginn der Studie verringert. In der Studie 301 wurden Patienten mit Ausgangswerten von ALT und AST von $\geq 2,5$ -fach ULN ohne Lebermetastasen bzw. > 5-fach ULN bei vorhandenen Lebermetastasen ausgeschlossen. In der Studie 302 waren Patienten mit Lebermetastasen nicht eingeschlossen und Patienten mit ALT- und AST-Ausgangswerten $\geq 2,5$ -fach ULN wurden ausgeschlossen. Traten bei Patienten während der klinischen Studien anomale Leberwerte auf, wurden unverzüglich die nötigen Maßnahmen ergriffen: Ein Abbruch der Behandlung war erforderlich und eine erneute Behandlung wurde erst wieder aufgenommen, wenn die Leberwerte wieder auf die Ausgangswerte des Patienten zurückgegangen waren (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten > 20-fach ULN wurden nicht erneut behandelt. Die Sicherheit einer erneuten Behandlung bei diesen Patienten ist nicht bekannt. Der Mechanismus für eine Hepatotoxizität ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erfahrungen zur Überdosierung von ZYTIGA beim Menschen sind begrenzt.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung ausgesetzt und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überwachung von Arrhythmien, Hypokaliämie und hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Flüssigkeitsretention. Auch die Leberfunktion soll untersucht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel, ATC-Code: L02BX03

Wirkmechanismus

Abirateronacetat (ZYTIGA) wird *in vivo* zu Abirateron, einem Androgen-Biosynthese-Inhibitor umgewandelt. Abirateron inhibiert selektiv das Enzym 17 α -Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Dieses Enzym wird in Hoden, Nebennieren und Prostata-Tumorgewebe exprimiert und ist für die Androgen-Biosynthese erforderlich. CYP17 katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorstufen DHEA bzw. Androstenedion durch 17 α -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung. Die CYP17-Inhibition führt außerdem zu einer erhöhten Mineralkortikoid-Produktion in den Nebennieren (siehe Abschnitt 4.4).

Androgensensitive Prostatakarzinome sprechen auf eine androgenspiegel-senkende Behandlung an. Androgenentzugstherapien, wie eine Behandlung mit LHRH-Analoga oder eine Orchiektomie, senken die Androgenproduktion in den Hoden, wirken sich jedoch nicht auf die Androgenproduktion in den Nebennieren oder im Tumor aus. Eine Behandlung mit ZYTIGA senkt den Serum-Testosteron-Spiegel auf nicht nachweisbare Konzentrationen (bei Verwendung handelsüblicher Tests), wenn es gemeinsam mit LHRH-Analoga gegeben wird (oder eine Orchiektomie vorgenommen wurde).

Pharmakodynamische Wirkungen

ZYTIGA senkt den Spiegel von Serum-Testosteron und anderen Androgenen auf Konzentrationen, die geringer sind als die, die durch die alleinige Gabe von LHRH-Analoga oder eine Orchiektomie erreicht werden. Dies resultiert aus der selektiven Inhibition des für die Androgen-Biosynthese erforderlichen Enzyms CYP17. PSA dient als Biomarker bei Patienten mit Prostatakarzinom. In einer klinischen Phase-III-Studie an Patienten, die auf eine vorherige Chemotherapie mit Taxanen nicht mehr angesprochen hatten, wiesen 38% der Patienten, die mit

Abirateronacetat behandelt wurden, und 10% der Patienten unter Placebo einen Rückgang des PSA-Werts um mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, klinischen Phase-III-Studien (Studien 301 und 302) an Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nachgewiesen. Die in der Studie 302 eingeschlossenen Patienten waren Docetaxel-naïv; Patienten hingegen, die in der Studie 301 eingeschlossen waren, hatten zuvor Docetaxel erhalten. Den Patienten wurde entweder ein LHRH-Analogon gegeben, oder es war zuvor eine Orchiektomie bei ihnen vorgenommen worden. Im aktiven Behandlungsarm wurde ZYTIGA in einer Dosierung von 1.000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich gegeben. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich.

Änderungen in der PSA-Konzentration im Serum allein sind nicht immer ein Hinweis auf einen klinischen Nutzen. Daher wurde in beiden Studien empfohlen, die Studienbehandlungen der Patienten so lange beizubehalten, bis die weiter unten aufgeführten Abbruchkriterien der jeweiligen Studie erreicht wurden.

In beiden Studien war die Anwendung von Spironolacton nicht erlaubt, da Spironolacton an den Androgenrezeptor bindet und die Serum-PSA-Werte erhöhen kann.

Studie 302 (Chemotherapie-naïve Patienten)

In diese Studie waren Chemotherapie-naïve Patienten eingeschlossen, die asymptomatisch oder mild symptomatisch waren, und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert war. Ein Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Score von 0–1 als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden wurde als asymptomatisch definiert und ein Score von 2–3 als mild symptomatisch.

Das mittlere Alter der in Studie 302 eingeschlossenen Patienten betrug 71 Jahre für die mit ZYTIGA plus Prednison oder Prednisolon behandelten Patienten und 70 Jahre für die mit Placebo plus Prednison oder Prednisolon. Die Anzahl mit ZYTIGA behandelter Patienten betrug bezogen auf ihre ethnische Herkunft 520 Kaukasier (95,4%), 15 Schwarze (2,8%), 4 Asiaten (0,7%) und 6 Patienten waren anderer ethnischer Herkunft (1,1%). Die eingeschlossenen Patienten wiesen in beiden Studienarmen einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0 bei 76% und von 1 bei 24% der Patienten auf. 50% der Patienten hatten nur Knochenmetastasen, weitere 31% der Patienten hatten Knochen- und Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen und 19% der Patienten hatten nur Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen. Patienten mit viszeralen Metastasen waren ausgeschlossen. Co-primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS). Zusätzlich zu den co-primären Endpunkten wurde

Tabelle 2: Studie 302: Radiographisch progressionsfreies Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden

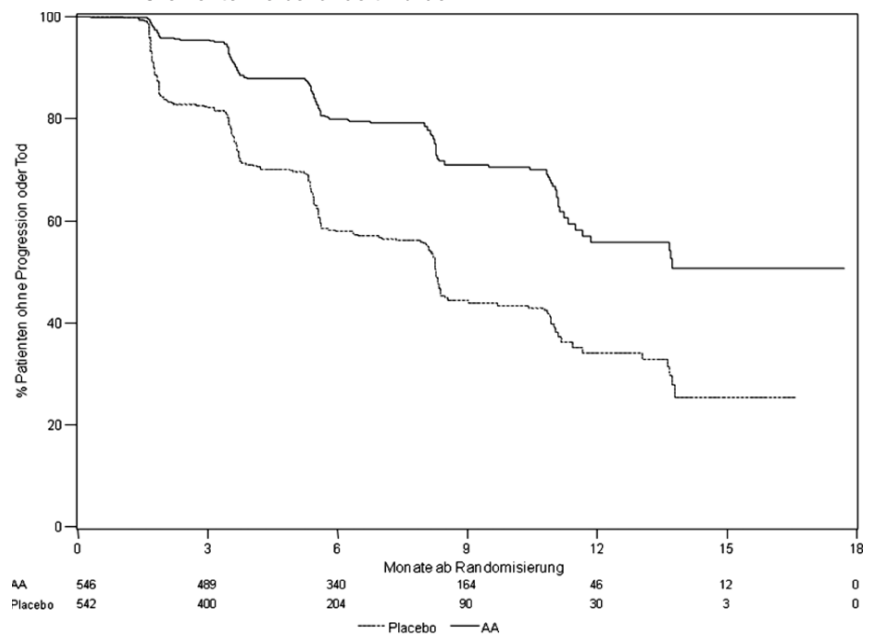
	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)		
Progression oder Tod	150 (28%)	251 (46%)
Medianes rPFS in Monaten (95% KI)	Nicht erreicht (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-Wert*	< 0,0001	
Hazard Ratio** (95% KI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nicht auswertbar

* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

** Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

Abbildung 1: Kaplan Meier Kurven des radiographisch progressionsfreien Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden



AA = ZYTIGA

ein Vorteil durch Zeit bis zum Opiatgebrauch bei krebisbedingten Schmerzen, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um ≥ 1 Punkt und Zeit bis zur PSA-Progression nach den Kriterien der Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2) beurteilt. Die Studienbehandlung wurde zum Zeitpunkt des eindeutigen klinischen Progresses abgebrochen. Die Behandlung konnte nach Ermessen des Prüfarztes auch zum Zeitpunkt des bestätigten radiographischen Progresses beendet werden.

Das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) wurde anhand sequentieller bildgebender Verfahren nach Kriterien der PCWG2 (für Knochenläsionen) und modifizierter Kriterien zur Bewertung des Ansprechens solider Tumore (für Weichteilläsionen, Response Evaluation Criteria In Solid

Tumors, RECIST) bestimmt. Zur Analyse des rPFS wurden zentral geprüfte Befunde des radiographischen Progresses verwendet.

Zum Zeitpunkt der geplanten rPFS-Analyse waren 401 Ereignisse eingetreten: 150 (28%) der mit ZYTIGA behandelten Patienten und 251 (46%) der mit Placebo behandelten Patienten wiesen einen radiographischen Nachweis eines Progresses auf oder waren verstorben. Es wurde ein signifikanter Unterschied im rPFS zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 2 und Abbildung 1).

Patientendaten wurden über den Zeitpunkt der zweiten Interimanalyse des Gesamtüberlebens (OS) hinaus gesammelt. Eine Sensitivitätsanalyse der Nachbeobachtungsdaten des rPFS nach Einschätzung des Prüfarztes ist in Tabelle 3 und Abbildung 2 auf Seite 6 dargestellt.

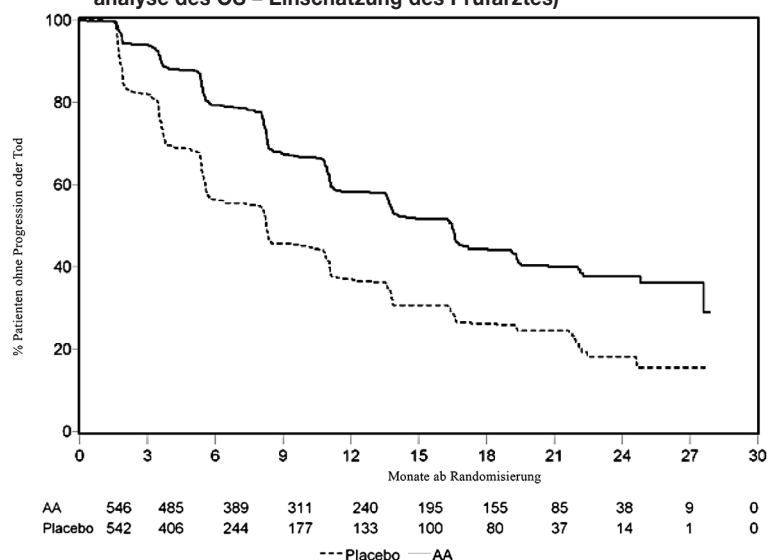
Tabelle 3: Studie 302: Radiographisch progressionsfreies Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden (Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse des OS – Einschätzung des Prüfarztes)

	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)		
Progression oder Tod	271 (50%)	336 (62%)
Medianes rPFS in Monaten (95% KI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-Wert*	< 0,0001	
Hazard Ratio** (95% KI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

** Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

Abbildung 2: Kaplan Meier Kurven des radiographisch progressionsfreien Überleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden (Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse des OS – Einschätzung des Prüfarztes)



AA = ZYTIGA

Sechshundertsieben (607) Patienten hatten einen radiographischen Progress oder waren verstorben: 271 (50%) in der Abirateronacetat-Gruppe und 336 (62%) in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit Abirateronacetat reduzierte das Risiko der radiographischen Progression oder Tod um 47% im Vergleich zu Placebo (HR = 0,530; 95% KI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Das mediane rPFS betrug 16,5 Monate in der Abirateronacetat-Gruppe und 8,3 Monate in der Placebo-Gruppe.

Eine geplante Interimsanalyse (IA) des OS wurde nach 333 beobachteten Todesfällen durchgeführt. Die Studie wurde aufgrund des Ausmaßes des klinischen Vorteils entblindet und Patienten in der Placebogruppe eine Behandlung mit ZYTIGA angeboten. Das Gesamtüberleben war unter ZYTIGA länger als unter Placebo mit einer 25%-igen Reduktion des Risikos zu versterben (HR = 0,752; 95% KI: [0,606; 0,934], $p = 0,0097$), aber das OS war nicht aus-

gereift und die Interimsergebnisse erreichten nicht die präspezifizierte Abbruchgrenze für eine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 4 auf Seite 7). Die Nachbeobachtung des Überlebens wurde nach dieser IA fortgesetzt.

Die geplante finale Analyse für das OS wurde durchgeführt, nachdem 741 Todesfälle beobachtet worden waren (bei medianer Nachbeobachtung von 49 Monaten). Fünfundsiebzig Prozent (354 von 546) der mit ZYTIGA behandelten Patienten im Vergleich zu 71% (387 von 542) der mit Placebo behandelten Patienten waren verstorben. Ein statistisch signifikanter Vorteil des OS zugunsten der ZYTIGA-Behandlungsgruppe wurde mit einer 19,4%-igen Reduktion des Risikos zu versterben (HR = 0,806; 95% KI: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) und einer Verbesserung des medianen OS von 4,4 Monaten (ZYTIGA 34,7 Monate, Placebo 30,3 Monate) gezeigt (siehe Tabelle 4 und Abbildung 3 auf

Seite 7). Diese Verbesserung wurde gezeigt, obwohl 44% der Patienten im Placeboarm ZYTIGA als Folgetherapie erhielten.

Zusätzlich zu den beobachteten Verbesserungen im Gesamtüberleben und rPFS zeigte sich ein Vorteil für ZYTIGA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich aller sekundären Endpunkte wie folgt:

Zeit bis zur PSA-Progression nach Kriterien der PCWG2: Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 11,1 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 5,6 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR = 0,488; 95% KI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde unter der Behandlung mit ZYTIGA etwa verdoppelt (HR = 0,488). Der Anteil an Patienten mit einem bestätigten PSA-Ansprechen war in der ZYTIGA-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (62% gegenüber 24%; $p < 0,0001$). Bei Patienten mit messbarer Weichteilmanifestation zeigten sich unter der Behandlung mit ZYTIGA signifikant mehr Fälle vollständigen und partiellen Tumor-Ansprechens.

Zeit bis zum Opiatgebrauch bei krebisbedingten Schmerzen: Zum Zeitpunkt der finalen Analyse betrug die mediane Zeit bis zum Opiatgebrauch bei Schmerzen aufgrund von Prostatakrebs 33,4 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 23,4 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR = 0,721; 95% KI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie: Die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie betrug 25,2 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 16,8 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR = 0,580; 95% KI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um ≥ 1 Punkt: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance-Score um ≥ 1 Punkt betrug 12,3 Monate bei Patienten, welche ZYTIGA erhielten und 10,9 Monate bei Patienten, welche Placebo erhielten (HR = 0,821; 95% KI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Die folgenden Studienendpunkte zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer Behandlung mit ZYTIGA:

Objektives Ansprechen: Objektives Ansprechen war definiert als der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen nach RECIST-Kriterien erreichten (um als Ziel-Läsion berücksichtigt zu werden, wurde ein Lymphknotendurchmesser zu Beginn der Studie ≥ 2 cm vorausgesetzt). Der Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn der Studie, welche ein objektives Ansprechen erreichten, betrug 36% in der ZYTIGA-Gruppe und 16% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$).

Schmerz: Die Behandlung mit ZYTIGA reduzierte signifikant das Progressionsrisiko der mittleren Schmerzintensität um 18% im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0490$). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 26,6 Monate in der ZYTIGA-Gruppe und 18,4 Monate in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4: Studie 302: Gesamtüberleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden

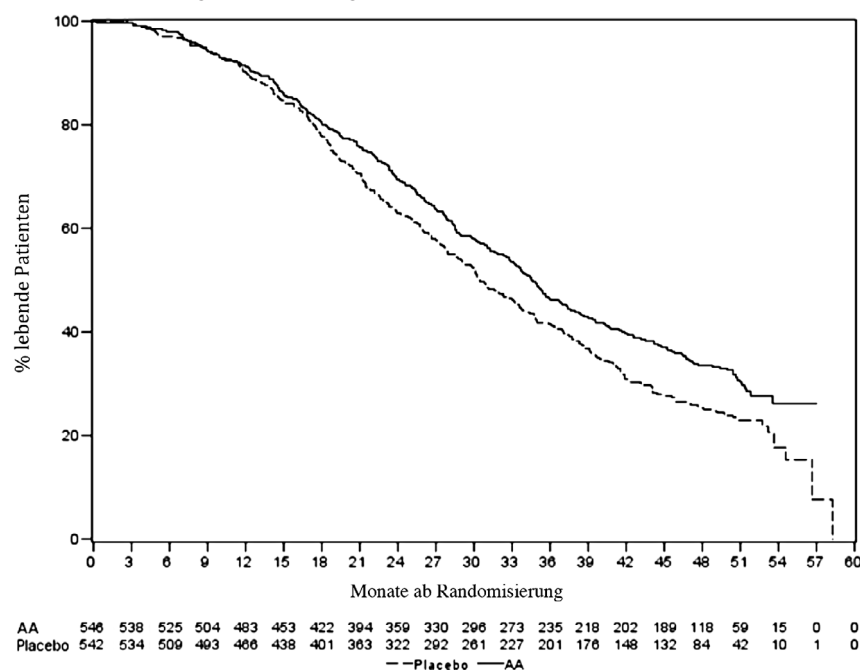
	ZYTIGA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Interimsanalyse des Gesamtüberlebens		
Todesfälle (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medianes Überleben (Monate) (95 % KI)	Nicht erreicht (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-Wert*	0,0097	
Hazard Ratio** (95 % KI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Finale Analyse des Gesamtüberlebens		
Todesfälle	354 (65%)	387 (71%)
Medianes Gesamtüberleben in Monaten (95% KI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-Wert*	0,0033	
Hazard Ratio** (95% KI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = Nicht auswertbar

* p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-Score zu Beginn der Studie (0 oder 1)

** Hazard Ratio < 1 zugunsten von ZYTIGA

Abbildung 3: Kaplan Meier Überlebenskurven von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden, finale Analyse



AA = ZYTIGA

Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt-Punktzahl): die Behandlung mit ZYTIGA senkte das Risiko einer Verschlechterung des FACT-P (Gesamtpunktzahl) um 22 % im Vergleich zu Placebo ($p = 0,0028$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt-Score) betrug 12,7 Monate in der ZYTIGA-Gruppe und 8,3 Monate in der Placebo-Gruppe.

Studie 301 (Patienten, welche eine vorangegangene Chemotherapie erhalten hatten)

In der Studie 301 wurden Patienten eingeschlossen, welche zuvor Docetaxel erhalten

hatten. Es war nicht erforderlich, dass die Patienten unter Docetaxel eine Krankheitsprogression zeigten, da die Chemotherapie auch aufgrund resultierender Toxizität abgebrochen werden konnte.

Die Studienbehandlung der Patienten wurde beibehalten, bis eine PSA-Progression (bestätigter Anstieg um 25 % gegenüber dem Ausgangswert/Nadir des Patienten) zusammen mit einer im Protokoll definierten radiologischen Progression und symptomatischen oder klinischen Progression auftrat. Patienten mit einer früheren Ketoconazol-Therapie zur Behandlung des Prostatakarzi-

noms wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 69 Jahre (zwischen 39 und 95 Jahre). Die Anzahl mit ZYTIGA behandelter Patienten betrug bezogen auf ihre ethnische Herkunft 737 Kaukasier (93,2 %), 28 Schwarze (3,5 %), 11 Asiaten (1,4 %) und 14 Patienten waren anderer ethnischer Herkunft (1,8 %). 11 % der eingeschlossenen Patienten wiesen einen ECOG-Performance-Score von 2 auf. 70 % zeigten im radiologischen Nachweis eine Progression der Erkrankung mit oder ohne PSA-Progression. 70 % hatten zuvor eine und 30 % zweimal eine zytotoxische Chemotherapie erhalten. Lebermetastasen waren bei 11 % der mit ZYTIGA behandelten Patienten vorhanden.

Aus einer geplanten Analyse, die nach 552 Todesfällen durchgeführt wurde, ging hervor, dass 42 % (333 von 797) der mit ZYTIGA behandelten Patienten und 55 % (219 von 398) der mit Placebo behandelten Patienten verstorben waren. Eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens war bei Patienten zu beobachten, die mit ZYTIGA behandelt wurden (siehe Tabelle 5 auf Seite 8).

Nach den ersten Behandlungsmonaten hatte zu jedem Bewertungszeitpunkt ein höherer Anteil der mit ZYTIGA behandelten Patienten im Vergleich zum Anteil der mit Placebo behandelten Patienten überlebt (siehe Abbildung 4 auf Seite 8).

Subgruppen-Analysen zum Überleben zeigten einen konsistenten Überlebensvorteil für die Behandlung mit ZYTIGA (siehe Abbildung 5 auf Seite 9).

Zusätzlich zur beobachteten Verbesserung des Gesamtüberlebens sprachen alle sekundären Endpunkte der Studie für ZYTIGA und waren nach Anpassung für multiples Testen statistisch signifikant:

Patienten, die ZYTIGA erhalten hatten, wiesen eine signifikant höhere PSA-Gesamt-Responderate auf (definiert als $\geq 50\%$ iger Rückgang gegenüber dem Ausgangswert) als Patienten, die Placebo erhalten hatten: 38 % gegenüber 10 %, $p < 0,0001$.

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug bei mit ZYTIGA behandelten Patienten 10,2 Monate und bei mit Placebo behandelten Patienten 6,6 Monate (HR = 0,580; 95 % KI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben betrug bei mit ZYTIGA behandelten Patienten 5,6 Monate und bei Patienten, die Placebo erhielten, 3,6 Monate (HR = 0,673; 95 % KI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Schmerz

Der Anteil der Patienten mit einem Schmerzrückgang war in der ZYTIGA-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (44 % gegenüber 27 %, $p = 0,0002$). Ein Responder auf eine Schmerztherapie war definiert als Patient, bei dem ein Rückgang der Schmerzen um mindestens 30 % gegenüber dem Ausgangswert auf der Skala für den stärksten Schmerz im BPI-

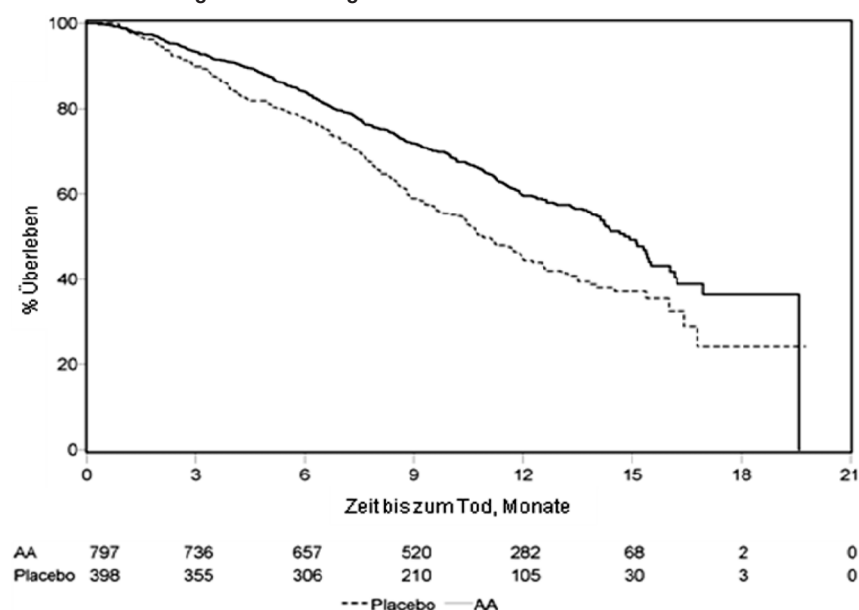
Tabelle 5: Gesamtüberleben von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden

	ZYTIGA (n = 797)	Placebo (n = 398)
Primäre Überlebensanalyse		
Todesfälle (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medianes Überleben (Monate) (KI 95 %)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-Wert ^a	< 0,0001	
Hazard Ratio (KI 95 %) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Aktualisierte Überlebensanalyse		
Todesfälle (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medianes Überleben (Monate) (KI 95 %)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard Ratio (KI 95 %) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Der p-Wert geht auf einen Log-Rank-Test zurück, der nach ECOG-Performance-Status-Score (0–1 versus 2), Schmerz-Score (fehlend versus vorhanden), Anzahl früherer Chemotherapien (1 versus 2) und Typ der Krankheitsprogression (nur PSA versus radiologisch) stratifiziert wurde.

^b Hazard Ratio geht auf ein *stratified proportional hazards model* zurück. Hazard Ratio < 1 begünstigt ZYTIGA

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten, die entweder mit ZYTIGA oder Placebo in Kombination mit Prednison oder Prednisolon plus LHRH-Analoga oder vorheriger Orchiektomie behandelt wurden



AA = ZYTIGA

Schmerz-Score (BPI-SF) über die letzten 24 Stunden ohne Erhöhung der Analgetika bei zwei aufeinander folgenden Bewertungen im Abstand von vier Wochen beobachtet werden konnte. Nur Patienten mit einem Schmerzausgangswert von ≥ 4 und mindestens einem nach dem Schmerzausgangswert erhobenen Wert gingen in die Bewertung zum Schmerzurückgang ein (n = 512).

Ein geringerer Anteil der mit ZYTIGA behandelten Patienten verzeichnete im Vergleich zu placebobehandelten Patienten eine Schmerz-Progression nach 6 (22 % gegenüber 28 %), 12 (30 % gegenüber 38 %) und 18 Monaten (35 % gegenüber 46 %). Schmerz-Progression war definiert als Zunahme von ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert auf der Skala für den stärksten Schmerz im BPI-Schmerz-

Score (BPI-SF) über die letzten 24 Stunden ohne Verringerung der Analgetika bei zwei aufeinander folgenden Besuchen oder einer Erhöhung der Analgetika um ≥ 30 % bei zwei aufeinander folgenden Besuchen. Die Zeit bis zur Schmerz-Progression beim 25. Perzentil betrug in der ZYTIGA-Gruppe 7,4 Monate und in der Placebo-Gruppe 4,7 Monate.

Skelettale Ereignisse

Verglichen mit der Placebo-Gruppe hatte ein kleinerer Anteil der Patienten in der ZYTIGA-Gruppe skelettale Ereignisse nach 6 Monaten (18 % gegenüber 28 %), nach 12 Monaten (30 % gegenüber 40 %) und nach 18 Monaten (35 % gegenüber 40 %). Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis in der 25. Perzentile war in der ZYTIGA-Gruppe mit 9,9 gegenüber 4,9 Monaten doppelt so

hoch wie in der Kontrollgruppe. Ein skelettale Ereignis was definiert als pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, palliative Knochenbestrahlung oder Operation am Knochen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZYTIGA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in fortgeschrittenem Prostatakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Gabe von Abirateronacetat wurde die Pharmakokinetik von Abirateron und Abirateronacetat bei gesunden Probanden, bei Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom und bei Probanden ohne Krebserkrankung mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung untersucht. Abirateronacetat wird *in vivo* schnell in den Androgen-Biosynthese-Inhibitor Abirateron umgewandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Resorption

Nach oraler Gabe von Abirateronacetat in nüchternem Zustand beträgt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Abirateron-Konzentration im Plasma etwa 2 Stunden.

Die Gabe von Abirateronacetat mit Nahrungsmitteln führt im Vergleich zur Gabe im nüchternem Zustand, abhängig vom Fettgehalt der Mahlzeit, zu einem bis zu 10-fachen (AUC) und bis zu 17-fachen (C_{max}) Anstieg der mittleren systemischen Abirateron-Exposition. Angesichts der normalen Variation bei Inhalt und Zusammensetzung der Mahlzeiten führt die Einnahme von ZYTIGA zusammen mit Mahlzeiten potenziell zu einer sehr variablen Exposition. Daher darf ZYTIGA nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Es soll mindestens zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden und nach der Einnahme von ZYTIGA soll mindestens eine Stunde lang keine Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Tabletten sollen unzerteilt mit Wasser geschluckt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die Plasma-Proteinbindung von ^{14}C -Abirateron im menschlichen Plasma beträgt 99,8 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 5.630 l, was darauf hindeutet, dass sich Abirateron stark im peripheren Gewebe verteilt.

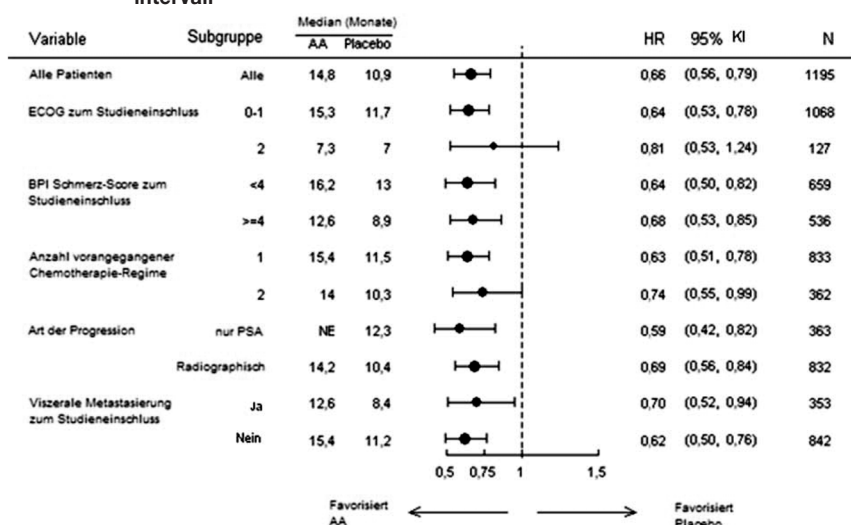
Biotransformation

Nach oraler Gabe von ^{14}C -Abirateronacetat als Kapseln wird Abirateronacetat zu Abirateron hydrolysiert und dann durch Sulfatierung, Hydroxylierung und Oxidation primär in der Leber metabolisiert. Der Großteil der zirkulierenden Radioaktivität (etwa 92 %) liegt in Form von Metaboliten von Abirateron vor. Von 15 nachweisbaren Metaboliten machen die beiden Hauptmetabolite Abirateron-Sulfat und N-Oxid-Abirateron-Sulfat jeweils 43 % der gesamten Radioaktivität aus.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Abirateron im Plasma beträgt basierend auf Daten von gesunden Probanden etwa 15 Stunden.

Abbildung 5: Gesamtüberleben nach Subgruppe: Hazard Ratio und 95 % Konfidenzintervall



AA = ZYTIGA; BPI = Brief Pain Inventory (Schmerz-Score); KI = Konfidenzintervall; ECOG = Performance-Score der Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; NE = nicht auswertbar

Nach oraler Gabe von 1.000 mg ¹⁴C-Abirateronacetat werden etwa 88 % der radioaktiven Dosis im Fäzes und etwa 5 % im Urin gefunden. Die Hauptbestandteile im Fäzes sind unverändertes Abirateronacetat und Abirateron (etwa 55 % bzw. 22 % der angewendeten Dosis).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Abirateronacetat wurde bei Probanden mit vorbestehender leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung und bei gesunden Kontrollpersonen untersucht. Die systemische Abirateron-Exposition stieg nach einmaliger oraler Gabe von 1.000 mg bei Probanden mit einer vorbestehenden leichten Leberfunktionsstörung um etwa 11 % und bei Probanden mit einer vorbestehenden mäßigen Leberfunktionsstörung um 260 % an. Die mittlere Halbwertszeit von Abirateron verlängert sich bei Probanden mit einer leichten Leberfunktionsstörung auf etwa 18 Stunden und bei Probanden mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung auf etwa 19 Stunden.

In einer weiteren Studie wurde die Pharmakokinetik von Abirateron bei Probanden mit vorbestehender schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung (N = 8) und bei 8 gesunden Kontrollprobanden mit normaler Leberfunktion untersucht. Verglichen mit den Probanden mit normaler Leberfunktion stieg bei den Probanden mit einer schweren Leberfunktionsstörung die AUC von Abirateron um etwa 600 % an und der Anteil an frei verfügbarem Wirkstoff erhöhte sich um 80 %.

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Abirateronacetat soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potentielle Risiko überwiegt, sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Abirateronacetat soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Bei Patienten, die während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln, kann eine Unterbrechung der Behandlung und eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Abirateronacetat wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und festem Hämodialyse-Programm gegenüber Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion nach der *matched-pair*-Methode verglichen. Die systemische Exposition von Abirateron stieg nach einmaliger oraler Gabe von 1.000 mg bei Personen mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht an. Die Gabe bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, einschließlich einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion, erfordert keine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit Prostatakarzinom und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor. Bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In allen tierexperimentellen Toxizitätsstudien waren die zirkulierenden Testosteron-Spiegel signifikant reduziert. Infolgedessen wurden eine Reduzierung der Organgewichte, morphologische und/oder histopathologische Veränderungen an Reproduktionsorganen sowie an Nebennieren, Hypophyse und Brustdrüsen beobachtet. Alle Veränderungen waren vollständig oder teilweise reversibel. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen und den Androgen-sensitiven Organen sind konsistent mit der Pharmakologie von Abirateron. Alle mit der Behandlung zusammenhängenden hormonellen Veränderungen waren reversibel oder zeigten sich nach einem Regenerationszeitraum von 4 Wochen rückläufig.

Abirateronacetat führte zu einer Herabsetzung der Fertilität in Reproduktionsstudien an männlichen und weiblichen Ratten, welche sich 4 bis 16 Wochen nach Absetzen

des Abirateronacetats vollständig zurückbildete.

In einer Studie an Ratten zur Entwicklungstoxizität beeinflusste Abirateronacetat die Schwangerschaft und führte zu reduziertem Fetalgewicht und Überleben. Es wurden Auswirkungen auf die äußeren Geschlechtsorgane beobachtet, auch wenn Abirateronacetat nicht teratogen war.

In den Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an Ratten waren alle Veränderungen in Bezug zu der pharmakologischen Wirkung von Abirateron.

Abgesehen von den Veränderungen der Reproduktionsorgane, die in allen tierexperimentellen Toxizitätsstudien beobachtet wurden, lassen die präklinischen Daten, die auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und karzinogenes Potenzial basieren, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen (Tg.rasH2) war Abirateronacetat nicht karzinogen. In einer 24-monatigen Karzinogenitätsstudie an Ratten erhöhte Abirateronacetat die Inzidenz für Interstitialzell-Neoplasien in den Hoden. Dieses Ergebnis wird mit der pharmakologischen Wirkung von Abirateron in Verbindung gebracht und ist rattenspezifisch. Bei weiblichen Ratten war Abirateronacetat nicht karzinogen.

Der Wirkstoff Abirateron stellt ein Umweltisiko für die aquatische Umwelt dar, insbesondere für Fische.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (Siliciumdioxid-beschichtet)
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose 2910 (15 mPa.S)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdocylsulfat

Filmüberzug

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Macrogol 3350
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVdC/PE/PVC/Aluminum-Blisterpackung mit je 14 Filmtabletten in einer Kartonblis-

terkarte. Jeder Umkarton enthält 4 Blisterkarten (56 Filmtabletten).
 PVdC/PE/PVC/Aluminum-Blisterpackung mit je 12 Filmtabletten in einer Kartonblisterkarte. Jeder Umkarton enthält 5 Blisterkarten (60 Filmtabletten).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Dieses Arzneimittel kann für die aquatische Umwelt ein Risiko darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/714/002 – 56 Filmtabletten (4 Blisterkartenpackungen mit je 14)
 EU/1/11/714/003 – 60 Filmtabletten (5 Blisterkartenpackungen mit je 12)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 05. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt