

10/263/83



LABEL

Artwork of secondary packaging:

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 10/10/2013



Prescription Only Medicine/
Venta bajo receta

ZYTIGA
Abiraterone acetate 250 mg. Hộp chứa 110 120 viên nén. Chỉ định: điều trị ung thư tuyến tiền liệt và các thông tin khác, xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Bảo quản dưới 30°C. THUỐC BÀN THỜ ĐƠN ĐƯỢC KIỂM HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. ẾM XÀ TÂM TAY TRẺ EM SỬ. VN-000-14

Sản xuất và đóng gói do công ty: Patheon Inc., Canada. Đóng gói thứ cấp và kiểm soát bởi: Janssen-Cilag S.p.A. Ý. DNKK, Venissias Binh Duong, Binh Binh Duong 36 Đ. SX, NSX: HỒ SẴM BẠCH HOA, MỸ DẴM. Ngày trên bao bì (Ngày hết hạn và ngày đầu tiên của tháng hết hạn)

Manufactured by/Fabricado por:
Patheon Inc., 2100 Syntex Court,
Mississauga Ontario, L5N 7K9, Canada

Packaged and released by/
Empacado y liberado por:
Janssen-Cilag S.p.A., Via C. Janssen 04010,
Borgo San Michele, Latina Italy

Zytiga[®]
abiraterone acetate

250 mg tablets

Each tablet contains 250 mg abiraterone acetate
Oral administration only

Read the package leaflet before use.
Keep out of reach of children.
Women who are or may be pregnant should not handle ZYTIGA without gloves.
Use as directed by your physician.
Store below 30°C.

120 tablets

Zytiga[®]
acetato de abiraterona

250 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 250 mg de acetato de abiraterona
Administrar únicamente por vía oral

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Mantener fuera del alcance de los niños.
Las mujeres que estén o pudieran estar embarazadas no deberán manipular ZYTIGA sin guantes.
Utilicelo según las instrucciones de su médico.
Almacenar a una temperatura inferior a los 30 °C.

120 comprimidos

Zytiga[®]
abiraterone acetate

250 mg tablets

Each tablet contains 250 mg abiraterone acetate
Oral administration only

Read the package leaflet before use.
Keep out of reach of children.
Women who are or may be pregnant should not handle ZYTIGA without gloves.
Use as directed by your physician.
Store below 30°C.



120 tablets





LABEL

Artwork of primary packaging:

 Zytiga abiraterone acetate/ acetato de abiraterona	<p>Read the Package Leaflet before use. Keep out of reach of children. Women who are or may be pregnant should not handle ZYTIGA without gloves. Use as directed by your physician. Each label contains 250 mg abiraterone acetate. Store below 30°C. Oral administration only. Prescription Only Medicine.</p>
	<p>Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento. Mantener fuera del alcance de los niños. Las mujeres que estén o pudieran estar embarazadas no deberían manipular ZYTIGA sin guantes. Utilícelo según las instrucciones de su médico. Cada comprimido contiene 250 mg de acetato de abiraterona. Almacenar a una temperatura inferior a los 30 °C. Administrar únicamente por vía oral. Venta bajo receta.</p>
<p>250 mg tablets/comprimidos</p>	
<p>120 tablets/comprimidos</p>	
	<p>Manufactured by/Fabricado por Patheon Inc., 2100 Synlex Court, Mississauga Ontario, L5N 7K9, Canada Packaged and released by/Empacado y liberado por Janssen-Cilag S.p.A., Via C. Janssen 04010, Borgo San Michele, Latina, Italy</p>
	<p><small>© Janssen-Cilag 2017 N.L. 1817250 Patheon Mfg. 2016 Epoxy</small></p>

Ally

183

TÊN THUỐC

ZYTIGA (abiraterone acetate) viên nén 250 mg

THÀNH PHẦN SỐ LƯỢNG VÀ CHẤT LƯỢNG

Viên nén ZYTIGA chứa 250 mg acetate abiraterone.

Về thành phần tá dược xem phần **Danh sách các tá dược**.

DẠNG BẢO CHẾ THUỐC

Viên nén

Viên nén hình bầu dục, màu trắng hoặc trắng mờ, khắc chữ AA250 trên một mặt.

ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị

ZYTIGA dùng kết hợp với prednisone hay prednisolone được chỉ định điều trị bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến kháng cắt tinh hoàn di căn ở bệnh nhân nam người lớn mà bệnh đang tiến triển trong khi hoặc sau một đợt hóa trị có chứa docetaxel.

Liều lượng và cách dùng

Liều khuyến cáo của ZYTIGA là 1 g (4 viên nén 250 mg) liều duy nhất mỗi ngày **cách xa bữa ăn**. ZYTIGA nên được uống ít nhất hai giờ sau khi ăn và không nên ăn ít nhất trong vòng một giờ sau khi uống ZYTIGA. Khi uống thuốc nên nuốt nguyên viên với nước (xem mục **Hấp thu**). ZYTIGA được dùng với prednisone hay prednisolone liều thấp. Liều khuyến cáo của prednisone hoặc prednisolone là 10 mg mỗi ngày.

Nên định lượng các men transaminase và bilirubin trong huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị với ZYTIGA, mỗi hai tuần cho 3 tháng đầu tiên điều trị và sau đó là mỗi tháng. Cần kiểm tra huyết áp, kali trong huyết thanh và tình trạng giữ nước trong cơ thể định kỳ mỗi tháng (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**).

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Không nên dùng ZYTIGA cho bệnh nhân có suy gan mức độ vừa và nặng trước đó. (xem mục **Trường hợp bệnh nhân đặc biệt**).

Đối với các bệnh nhân có xuất hiện tình trạng độc tế bào gan trong khi dùng ZYTIGA (alanine aminotransferase (ALT) hoặc aspartate aminotransferase (AST) tăng hơn 5 lần của mức bình thường trên hoặc bilirubin tăng hơn 3 lần của mức bình thường trên) nên ngừng điều trị ngay cho đến khi các xét nghiệm chức năng gan trở về bình thường (xem phần **Độc tính gan**). Liều điều trị lại sau khi chức năng gan hồi phục có thể giảm xuống mức 500 mg (hai viên) ngày một lần. Đối với các bệnh nhân này nên theo dõi transaminases và bilirubin huyết thanh ít nhất hai tuần một lần trong 3 tháng và mỗi tháng tiếp theo sau đó. Nếu tình trạng độc tế bào gan lại xảy ra với liều đã giảm 500 mg mỗi ngày, ngưng điều trị ZYTIGA. Không nên dùng thuốc ở liều giảm chung với thức ăn (xem phần **Liều lượng và cách dùng**).

Trong trường hợp bệnh nhân xuất hiện tình trạng độc tế bào gan nặng (ALT hoặc AST tăng 20 lần mức bình thường trên) vào bất kỳ lúc nào trong thời gian điều trị, nên ngưng điều trị và không nên dùng lại ZYTIGA nữa.

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận (xem phần **Trường hợp bệnh nhân đặc biệt**).

Chống chỉ định

Thai kỳ

ZYTIGA không dùng cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng đang mang thai (xem phần **Dùng thuốc cho phụ nữ có thai**).

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Cao huyết áp, hạ kali máu và giữ nước do thừa corticoid khoáng

ZYTIGA có thể gây ra cao huyết áp, hạ kali máu và giữ nước cơ thể (xem phần **Tác dụng ngoại ý**) do hậu quả của sự ức chế CYP17 làm tăng nồng độ các corticoid chuyển hóa muối (xem phần **Cơ chế tác động**). Việc sử dụng đồng thời một corticosteroid có tác dụng ức chế tiết hormone adrenocorticotrophic (ACTH), dẫn đến làm giảm xuất độ và độ nặng của các tác dụng phụ này. Cần chú ý khi điều trị các bệnh nhân có các bệnh nền kết hợp dễ bị ảnh hưởng xấu bởi cao huyết áp, hạ kali máu hay giữ nước cơ thể như suy tim, nhồi máu cơ tim gần đây hay loạn nhịp thất.

Nên cẩn thận khi dùng ZYTIGA cho bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch. Hiện chưa xác lập được tính an toàn của ZYTIGA trên bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) < 50% hay suy tim độ III hoặc IV theo phân loại của NYHA (trong nghiên cứu 301) hoặc suy tim độ II đến độ IV theo phân loại của NYHA (trong nghiên cứu 302) (xem phần **Tác dụng ngoại ý** và **Hiệu quả lâm sàng**). Phải kiểm soát huyết áp và điều chỉnh tình trạng hạ kali máu trước khi dùng ZYTIGA. Nên theo dõi tình trạng huyết áp, kali máu và giữ nước cơ thể ít nhất mỗi tháng một lần.

Độc tính gan

Các nghiên cứu lâm sàng đối chứng ghi nhận có tình trạng tăng men gan nhiều dẫn đến thay đổi liều hoặc ngưng điều trị (xem phần **Tác dụng ngoại ý**). Nên định lượng transaminase và bilirubin huyết thanh trước khi khởi sự điều trị với ZYTIGA, mỗi hai tuần trong ba tháng đầu và mỗi tháng tiếp theo sau đó. Nên định lượng ngay các transaminase huyết thanh nếu có dấu hiệu độc tế bào gan xảy ra. Bất cứ khi nào ALT tăng cao hơn 5 lần hay bilirubin tăng trên 3 lần giới hạn bình thường trên phải ngưng ngay ZYTIGA và theo dõi sát chức năng gan.

Điều trị lại với ZYTIGA chỉ khi xét nghiệm chức năng gan trở về mức ban đầu của bệnh nhân và dùng ở mức liều giảm. (xem phần **Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan**).

Bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị, nếu bệnh nhân bị độc tính gan nặng (ALT hoặc AST trên 20 lần giới hạn bình thường trên) phải ngưng ngay ZYTIGA và không nên điều trị lại.

Ngưng corticosteroid và khắc phục các tình huống stress

Cần đề ý và theo dõi tình trạng suy vô thượng thận khi bệnh nhân ngưng prednisone hay prednisolone. Nên theo dõi các triệu chứng tăng corticoid chuyển hóa muối nếu còn điều trị tiếp tục ZYTIGA sau khi đã ngưng corticosteroid (xem phần **Cao huyết áp, hạ kali máu và giữ nước do thừa corticoid khoáng**).

Có thể tăng liều corticosteroid trước, trong và sau khi bị các tình huống stress cho các bệnh nhân đang dùng prednisone hay prednisolone phải đối phó với tình trạng stress hiếm này.

Sử dụng với hóa trị

Hiện chưa xác lập được tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời ZYTIGA với hóa trị liệu độc tế bào (xem **Hiệu quả lâm sàng**).

Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác

Thức ăn làm gia tăng một cách có ý nghĩa sự hấp thu abiraterone acetate khi dùng chung thức ăn với ZYTIGA. Chưa xác lập được tính hiệu quả và an toàn của ZYTIGA khi dùng chung với thức ăn. **Không được uống ZYTIGA cùng thức ăn** (xem phần **Liều lượng và cách dùng và Hấp thu**).

Về mặt thực nghiệm, abiraterone có tác dụng ức chế các men chuyển hóa thuốc ở gan CYP1A2, CYP2D6 và CYP2C8. Trong một nghiên cứu lâm sàng được thiết kế để xác định tác động của abiraterone acetate (phối hợp với prednisone) trên một liều đơn theophylline vốn là cơ chất của CYP1A2, người ta không ghi nhận sự gia tăng nồng độ của theophylline trong cơ thể.

Một nghiên cứu tương tự khác nhằm xác định tác động của abiraterone acetate (phối hợp với prednisone) trên liều đơn dextromethorphan cũng là một cơ chất chịu ảnh hưởng bởi CYP2D6, ghi nhận nồng độ thuốc trong cơ thể (AUC) của dextromethorphan gia tăng tới gần 200%. Trị số AUC₂₄ của dextromethorphan, một chất chuyển hóa có hoạt tính của dextromethorphan, cũng tăng khoảng 33%.

Cần chú ý khi sử dụng ZYTIGA với các thuốc được chuyển hóa hay được hoạt hóa bởi CYP2D6, nhất là các thuốc có chỉ số điều trị hẹp. Nên cân nhắc giảm liều các thuốc này.

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ZYTIGA với các thuốc là chất nền của CYP2C8.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Dùng thuốc cho phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng ZYTIGA cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng đang mang thai (xem phần **Chống chỉ định**).

Hiện không có dữ liệu liên quan đến việc dùng ZYTIGA trên phụ nữ có thai, do vậy không sử dụng ZYTIGA cho phụ nữ có khả năng đang mang thai. Việc dùng thuốc ức chế CYP17 của người mẹ có thể làm thay đổi nồng độ các nội tiết tố gây ảnh hưởng đến phát triển thai nhi. (xem phần **Cơ chế tác động và Độc tính trên sinh sản**).

Người ta chưa biết rõ abiraterone hay chất chuyển hóa của thuốc có hiện diện trong tinh dịch hay không. Bệnh nhân được khuyến cáo nên mang bao cao su khi quan hệ tình dục với phụ nữ mang thai. Nếu bệnh nhân quan hệ tình dục với phụ nữ có khả năng mang thai, thì bên cạnh sử dụng bao cao su yêu cầu nên áp dụng thêm biện pháp tránh thai hiệu quả khác.

Để tránh tác hại do tiếp xúc với ZYTIGA, phụ nữ mang thai hoặc có khả năng có thai nên mang phương tiện bảo hộ khi tiếp xúc thuốc, thí dụ như găng tay.

Dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú

ZYTIGA không được dùng cho phụ nữ.

Không xác định được abiraterone acetate hay chất chuyển hóa của thuốc có được bài tiết qua sữa người hay không.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Hiện chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng của ZYTIGA trên khả năng lái xe hay vận hành máy móc. Nhiều khả năng ZYTIGA ít ảnh hưởng đến các khả năng này.

Tác dụng ngoại ý

Các tác dụng phụ thường gặp nhất thấy với ZYTIGA là phù ngoại biên, hạ kali máu, tăng huyết áp, nhiễm trùng đường tiết niệu, tiểu máu, tăng aspartate aminotransferase, tăng alanine aminotransferase, khó tiêu, và gãy xương

ZYTIGA có thể gây cao huyết áp, hạ kali máu và giữ nước cơ thể do hậu quả về dược lực học của cơ chế tác động của thuốc. Trong các nghiên cứu lâm sàng ghi nhận bệnh nhân dùng ZYTIGA có tác dụng corticoid chuyển hóa muối cao hơn nhóm giả dược: hạ kali máu 21% so với 11%, cao huyết áp 16% so với 11% và giữ nước cơ thể (phù ngoại biên) 26% so với 20%. Tác dụng phụ hạ kali máu độ 3 và 4 chiếm tỉ lệ 4% và tác dụng phụ cao huyết áp độ 3 và 4 chiếm 2% trong nhóm bệnh nhân dùng ZYTIGA. Những ảnh hưởng do corticoid chuyển hóa muối nhìn chung có thể được giải quyết tốt. Có thể làm giảm xuất độ và mức độ nặng của các tác dụng phụ này bằng cách dùng đồng thời với một corticosteroid (xem phần **Cao huyết áp, hạ kali máu và giữ nước do thừa corticoid khoáng**).

Trong các nghiên cứu điều trị bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến tiến triển di căn đã dùng thuốc đồng vận luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) hay đã được cắt tinh hoàn trước đó, ZYTIGA được dùng với liều 1g/ngày kết hợp prednisone hay prednisolone liều thấp (10 mg/ngày).

Các tác dụng ngoại ý của ZYTIGA xảy ra với tần suất $\geq 1\%$ (tất cả các độ) được trình bày trong Bảng 1:

Bảng 1^a: Tác dụng ngoại ý của ZYTIGA với tần suất $\geq 1\%$ trong các nghiên cứu lâm sàng^a

Hệ cơ quan Tác dụng phụ	ZYTIGA 1g/ngày với prednisone hay prednisolone n = 1680 ^b		
	Tất cả các độ %	Độ 3 %	Độ 4 %
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ do dùng thuốc			
Phù ngoại biên	26	1	<1
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			
Hạ kali máu	21	3	<1
Tăng triglyceride máu	2	<1	0
Nhiễm trùng/ký sinh trùng			
Nhiễm trùng tiêu	12	2	<1
Rối loạn gan mật			
Tăng Alanine aminotransferase	7	2	<1
Tăng Aspartate aminotransferase	9	2	<1
Rối loạn mạch máu			
Cao huyết áp	16	2	0
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng do tiến trình bệnh			
Gãy xương ^c	7	2	<1
Rối loạn tim			
Suy tim ^d	2	1	<1
Đau thắt ngực	2	<1	0
Loạn nhịp tim	1	0	0
Rung nhĩ	3	1	<1
Nhịp tim nhanh	2	<1	0
Rối loạn thận và tiết niệu			
Tiểu máu	9	1	0
Rối loạn dạ dày-ruột			
Khó tiêu	7	0	0

^a Tất cả bệnh nhân đã dùng đồng vận LHRH hay đã cắt tinh hoàn
^b n = các bệnh nhân được đánh giá về an toàn thuốc
^c Gãy xương bao gồm tất cả các gãy xương với ngoại lệ gãy xương bệnh lý
^d Suy tim cũng bao gồm suy tim sung huyết, rối loạn chức năng thất trái và giảm phân suất tống máu

Ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3, tác dụng phụ suy tuyến thượng thận có tần suất <0.5% ở những bệnh nhân dùng ZYTIGA và 0,2% ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Tác động trên tim mạch

Cả 2 nghiên cứu pha 3 không thu nhận các bệnh nhân với cao huyết áp không kiểm soát, suy tim nặng đã xảy ra các biến cố trên lâm sàng như nhồi máu cơ tim, thuyên tắc mạch trong vòng 6 tháng qua, đau thắt ngực nặng hoặc không ổn định, suy tim độ III hoặc IV theo phân loại của NYHA (trong nghiên cứu 301) hoặc suy tim độ II đến độ IV theo phân loại của NYHA (trong nghiên cứu 302) hoặc giảm phân suất tổng máu còn <50%. Tất cả bệnh nhân được thu nhận (cả hai nhóm bệnh nhân điều trị chủ động và nhóm chứng) được điều trị cùng lúc với liệu pháp làm giảm hoạt động của androgen, chủ yếu là các đồng vận LHRH, mà là tác nhân thường có liên quan với tiêu đường, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não và tử vong đột ngột do tim. Trong các nghiên cứu pha 3, xuất độ tác dụng phụ tim mạch trong nhóm dùng ZYTIGA so với nhóm dùng giả dược như sau: rung nhĩ 3,4% so với 3,4%, nhịp tim nhanh 2,8% so với 1,7%, cơn đau thắt ngực 1,9% so với 0,9%, suy tim 1,9% so với 0,6% và rối loạn nhịp 1,1% so với 0,4%.

Độc tính gan

Độc tính gan do thuốc với biểu hiện tăng ALT, aspartate transaminase (AST) và bilirubin toàn phần được báo cáo trên các bệnh nhân được điều trị bằng ZYTIGA. Qua tất cả các nghiên cứu lâm sàng, sự tăng men gan qua xét nghiệm (tăng chỉ số ALT hay AST trên 5 lần hay tăng bilirubin trên 1,5 lần giới hạn bình thường trên) được ghi nhận trong gần 4% bệnh nhân dùng ZYTIGA, tiêu biểu trong 3 tháng đầu tiên sau điều trị. Trong nghiên cứu lâm sàng 301, các bệnh nhân mà có chỉ số ALT hay AST ban đầu cao thường dễ tăng chỉ số xét nghiệm chức năng gan hơn bệnh nhân có chỉ số ban đầu bình thường. Nên ngừng điều trị ZYTIGA khi ALT hay AST tăng trên 5 lần, hoặc bilirubin tăng trên 3 lần giới hạn bình thường trên. Có hai trường hợp bệnh nhân được ghi nhận chỉ số chức năng gan tăng cao (xem phần **Độc tính gan**). Hai bệnh nhân này có chỉ số men gan lúc vào nghiên cứu bình thường, trong quá trình điều trị ALT hay AST tăng lên 15 – 40 lần và bilirubin tăng 2 – 6 lần giá trị bình thường trên. Khi ngừng ZYTIGA, chức năng gan của cả hai bệnh nhân đều bình thường trở lại và một bệnh nhân được tái điều trị với ZYTIGA mà không ghi nhận tình trạng tăng lại men gan. Trong nghiên cứu 302, tăng ALT hoặc AST độ 3 hoặc 4 đã được quan sát ở 35 (6,5%) bệnh nhân được điều trị với ZYTIGA. Hầu hết các bệnh nhân đều có men aminotransferase hồi phục nhưng chỉ có 3 bệnh nhân (2 với di căn gan nhiều ổ mới, và 1 với tăng AST khoảng 3 tuần sau liều cuối cùng của ZYTIGA). Ngưng điều trị do tăng ALT và AST lần lượt đã được báo cáo trong 1,7% và 1,3% số bệnh nhân được điều trị với ZYTIGA và 0,2% và 0% số bệnh nhân được điều trị với giả dược. Không ghi nhận có tử vong do biến cố độc tính gan.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có thể giảm nguy cơ độc tế bào gan bằng cách không thu nhận các bệnh nhân bị viêm gan ban đầu hoặc có các xét nghiệm chức năng gan bất thường đáng kể. Trong nghiên cứu 301, bệnh nhân có nồng độ ALT hoặc AST ban đầu cao hơn giá trị bình thường trên 2,5 lần nếu không di căn gan và hơn giá trị bình thường trên 5 lần nếu có di căn gan đã được loại trừ. Trong nghiên cứu 302, bệnh nhân có di căn gan là không đủ điều kiện và những bệnh nhân có nồng độ ALT hoặc AST ban đầu cao hơn giá trị bình thường trên 2,5 lần đã được loại trừ. Các bất thường xét nghiệm chức năng gan trong quá trình nghiên cứu lâm sàng được theo dõi nghiêm ngặt đòi hỏi tạm thời ngưng điều trị và chỉ điều trị lại khi các chỉ số chức năng gan trở về mức ban đầu của bệnh nhân (xem phần **Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan**). Bệnh nhân có ALT hay AST cao hơn 20 lần giá trị bình thường trên không được điều trị lại. Tính an toàn khi điều trị lại cho những bệnh nhân như vậy chưa được xác lập. Cơ chế gây độc tế bào gan của ZYTIGA chưa rõ.

Hãy thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn gặp phải trong khi sử dụng thuốc.

Quá liều

Hiện chưa có các báo cáo về tình trạng dùng quá liều ZYTIGA trong các nghiên cứu lâm sàng.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong trường hợp quá liều, nên ngưng ngay ZYTIGA và triển khai các biện pháp điều trị nâng đỡ bao gồm chống loạn nhịp tim và cũng cần đánh giá chức năng gan.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược điều trị (mã ATC)

Chất đối kháng hormone khác và các chất khác liên quan (L02BX03).

Cơ chế tác động

Abiraterone acetate (ZYTIGA) được chuyển hóa trong cơ thể sống *in vivo* thành abiraterone, một chất ức chế sinh tổng hợp androgen. Abiraterone ức chế chọn lọc và đặc hiệu men 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Men này được biểu hiện và cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp androgen ở tinh hoàn, tuyến thượng thận và mô ung thư tiền liệt tuyến. Men này xúc tác quá trình chuyển đổi pregnenolone và progesterone thành các tiền chất DHEA và androstenedione của testosterone, bằng việc hydroxyl hóa vị trí 17 α và chia cắt nối C17,20. Ức chế CYP17 cũng dẫn đến tình trạng tăng tạo thành các corticoid chuyển hóa muối tại tuyến thượng thận (xem phần **Cao huyết áp, hạ kali máu và giữ nước do thừa corticoid khoáng**).

Các phương pháp điều trị làm giảm nồng độ androgen sẽ có hiệu quả trên ung thư tiền liệt tuyến còn đáp ứng với androgen. Các biện pháp điều trị làm giảm hoạt động của androgen như điều trị với các đồng vận LHRH hay cắt tinh hoàn, làm giảm tạo ra androgen từ tinh hoàn nhưng không ảnh hưởng đến sự tạo thành androgen tại tuyến thượng thận hay mô bướu. ZYTIGA có tác dụng làm giảm testosterone huyết thanh xuống đến mức không phát hiện được (bằng các định lượng thương mại hiện có) khi điều trị kết hợp với đồng vận LHRH (hay cắt tinh hoàn).

Tác dụng dược lực học

ZYTIGA làm giảm lượng testosterone và các androgen khác trong huyết thanh xuống mức thấp hơn so với dùng đồng vận LHRH đơn thuần hoặc cắt tinh hoàn. Tác dụng này do sự ức chế chọn lọc men CYP17 cần thiết cho sinh tổng hợp androgen. Kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến (Prostate specific antigen _PSA) là dấu hiệu sinh học ở các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được ghi nhận giảm hơn ít nhất phân nửa so với mức PSA ban đầu trong 38% bệnh nhân được điều trị bằng ZYTIGA so với 10% bệnh nhân được điều trị giả dược sau thất bại với hóa trị trước đó có chứa taxane trong một nghiên cứu lâm sàng pha 3.

Hiệu quả lâm sàng

Hiệu quả của ZYTIGA được xác lập qua hai nghiên cứu lâm sàng pha 3 (nghiên cứu 301 và 302) đa trung tâm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược trên các bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến kháng cắt tinh hoàn di căn.

Nghiên cứu 302 thu nhận các bệnh nhân không triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ và không được hóa trị trước đó, trong khi nghiên cứu 301 thu nhận các bệnh nhân đã được hóa trị trước đó có chứa taxan. Trong cả 2 nghiên cứu, các bệnh nhân đang dùng đồng vận LHRH hoặc đã được cắt tinh hoàn trước đó. Nhóm bệnh nhân điều trị chủ động được dùng ZYTIGA liều 1g/ngày kết hợp với prednisone hay prednisolone liều thấp 5mg hai lần mỗi ngày. Nhóm bệnh nhân đối chứng được điều trị bao gồm giả dược kết hợp với prednisone hoặc prednisolone liều tương tự.

Do những thay đổi về nồng độ PSA trong huyết thanh không phải lúc nào cũng dự đoán được lợi ích lâm sàng, bệnh nhân trong cả hai nghiên cứu được duy trì với ZYTIGA cho đến khi tiêu chí ngưng thuốc được đáp ứng như theo quy định cụ thể cho mỗi nghiên cứu dưới đây.

Nghiên cứu 302 (bệnh nhân không triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ và không được hóa trị trước đó)

Trong nghiên cứu 302, (n = 1088) tuổi trung bình của bệnh nhân là 71 tuổi ở các bệnh nhân được điều trị với ZYTIGA cộng với prednisone hoặc prednisolone và là 70 tuổi ở các bệnh nhân được điều trị với giả dược cộng với prednisone hoặc prednisolone. Theo thang điểm tình trạng hoạt động cơ thể ECOG, 76% bệnh nhân có điểm 0, và 24% bệnh nhân có điểm 1 trên cả hai nhóm. Các tiêu chí hiệu quả chính phối hợp là sống còn toàn bộ và sống không bệnh tiến triển trên X quang (rPFS). Ngoài việc đo lường các tiêu chí chính phối hợp, người ta cũng đánh giá lợi ích dựa trên thời gian cho đến khi sử dụng thuốc opioid để giảm đau ung thư, thời gian đến khi bắt đầu hóa trị liệu độc tế bào, thời gian đến khi suy giảm hoạt động cơ thể theo thang điểm ECOG với điểm ≥ 1 và thời gian đến khi có tiến triển về PSA được dựa trên tiêu chuẩn Nhóm làm việc Ung thư Tuyến tiền liệt-2 (PCWG2).

Trong nghiên cứu 302, các phương pháp điều trị được ngưng tại thời điểm có tiến triển lâm sàng rõ ràng. Điều trị cũng có thể được ngưng tại thời điểm có tiến triển trên X quang được xác nhận theo quyết định của nghiên cứu viên.

Sống không bệnh tiến triển trên X quang được đánh giá dựa trên việc sử dụng các nghiên cứu hình ảnh tuần tự theo quy định của tiêu chuẩn PCWG2 (đối với các tổn thương xương) và tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trên khối u (RECIST) được sửa đổi (đối với tổn thương mô mềm). Việc phân tích của rPFS đã sử dụng đánh giá tiến triển trên X quang được xem xét toàn bộ.

Tại thời điểm đánh giá rPFS theo kế hoạch đã có 401 biến cố tiến triển trên X quang, trong đó 150 (28%) bệnh nhân được điều trị với ZYTIGA và 251 (46%) bệnh nhân được điều trị với giả dược có bằng chứng của sự tiến triển trên X quang. Có sự khác biệt đáng kể về rPFS giữa các nhóm điều trị (xem Bảng 3 và Hình 1).

Bảng 3: Nghiên cứu 302: Sống không bệnh tiến triển trên X quang của các bệnh nhân được điều trị hoặc với ZYTIGA hoặc với giả dược kết hợp với Prednisone hoặc Prednisolone cộng với các thuốc đồng vận LHRH hay cắt tinh hoàn trước đó

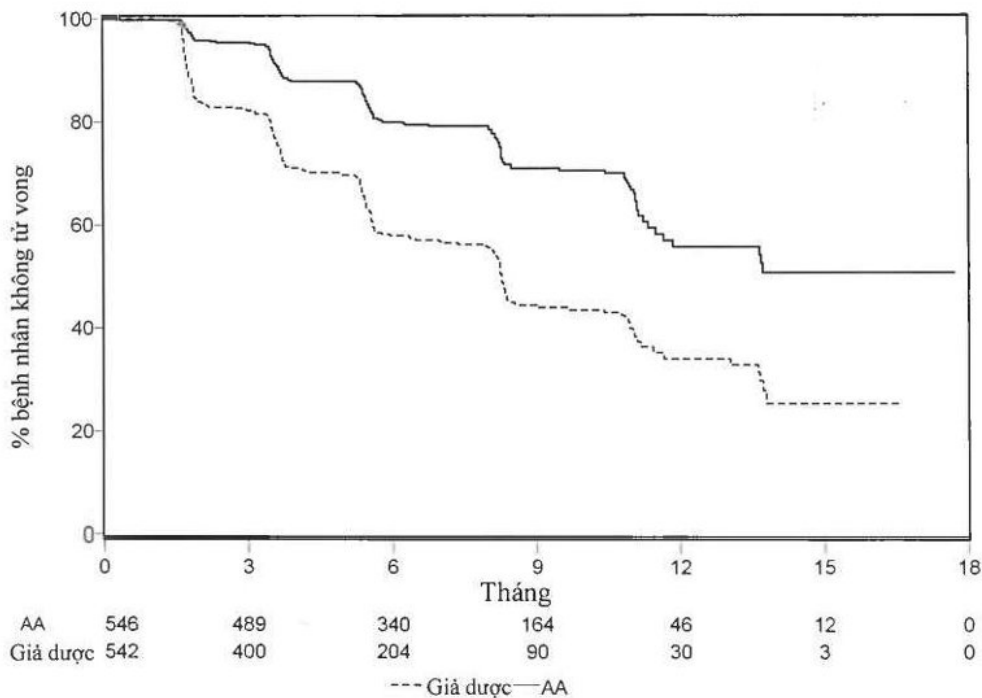
	ZYTIGA (N=546)	Giả dược (N=542)
Sống không bệnh tiến triển trên X quang (rPFS)		
Tiến triển hoặc tử vong	150 (28%)	251 (46%)
Trung vị rPFS theo tháng (95% CI)	Không đạt được (11.66, NE)	8.3 (8.12, 8.54)
Giá trị p*	<0.0001	
Tỉ số nguy hại** (95% CI)	0.425 (0.347, 0.522)	

NE= Not Estimated: không ước tính được

* Giá trị P được lấy từ một phân tích log-rank được phân tầng theo thang điểm ECOG ban đầu (0 hoặc 1)

** Tỉ số nguy hại <1 ưu thế cho ZYTIGA

Hình 1 – Đường cong Kaplan Meier Curves biểu diễn Sống không bệnh tiến triển trên X quang của các bệnh nhân được điều trị hoặc với ZYTIGA hoặc với giả dược kết hợp với Prednisone hoặc Prednisolone cộng với các thuốc đồng vận LHRH hay cắt tinh hoàn trước đó



Sau khi 333 trường hợp tử vong đã được quan sát, một phân tích như theo kế hoạch đã định về sống còn toàn bộ đã được tiến hành. Nghiên cứu được phá mù do dựa trên tầm quan trọng của lợi ích lâm sàng quan sát được. Hai mươi bảy phần trăm (147 của 546) bệnh nhân được điều trị với ZYTIGA, so với 34% bệnh nhân được điều trị với giả dược (186 của 542), đã qua đời. Sống còn toàn bộ lâu hơn ở nhóm ZYTIGA so với giả dược với nguy cơ tử vong giảm 25% (Tỉ số nguy hại = 0,752; 95% CI: 0,606 -0,934). Giá trị p là 0,0097 mà không đáp ứng các giá trị định sẵn cho ý nghĩa thống kê (xem Bảng 4 và Hình 2).

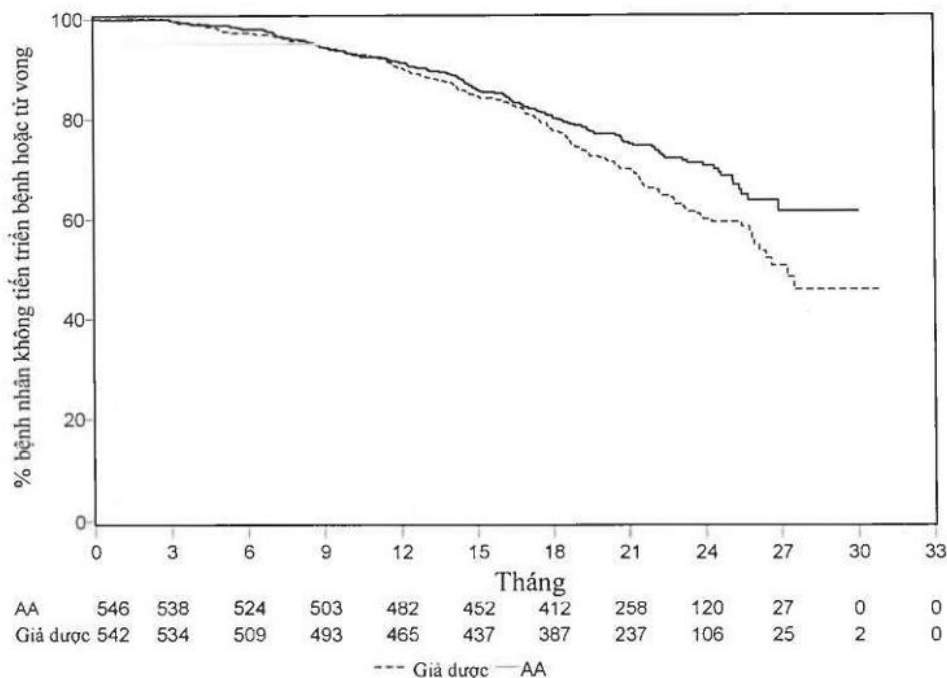
Bảng 4: Nghiên cứu 302: Sống còn toàn bộ của bệnh nhân được điều trị hoặc với ZYTIGA hoặc với giả dược kết hợp với Prednisone hoặc Prednisolone cộng với các chất đồng vận LHRH hay cắt tinh hoàn trước đó

	ZYTIGA (N=546)	GIA DƯỢC (N=542)
Sống còn toàn bộ		
Tử vong	147 (27%)	186 (34%)
Trung vị thời gian sống còn toàn bộ theo tháng (95% CI)	Không đạt được (không ước tính được, không ước tính được)	27.2 (25.95, không ước tính được)
Giá trị p*	0.0097	
Tỉ số nguy hại ** (95% CI)	0.752 (0.606, 0.934)	

* Giá trị P được lấy từ một phân tích log-rank được phân tầng theo thang điểm ECOG ban đầu (0 hoặc 1)

** Tỉ số nguy hại <1 ưu thế cho ZYTIGA

Hình 2 – Đường cong Kaplan Meier Curves biểu diễn Sống còn trên bệnh nhân được điều trị hoặc với ZYTIGA hoặc với giả dược kết hợp với Prednisone hoặc Prednisolone cộng với các chất đồng vận LHRH hay cắt tinh hoàn trước đó



Alle

Bên cạnh sự cải thiện về sống còn toàn bộ và rPFS quan sát được, lợi ích của việc điều trị với ZYTIGA so với giả dược đã được chứng minh trên tất cả các đánh giá về tiêu chí phụ như sau:

Thời gian cho đến khi có PSA tiến triển dựa trên tiêu chuẩn PCWG2: Trung vị thời gian cho đến khi có PSA tiến triển là 11,1 tháng đối với bệnh nhân được điều trị với ZYTIGA và 5,6 tháng đối với bệnh nhân dùng giả dược (HR = 0,488, 95% CI: [0,420, 0,568], p <0,0001). Thời gian để có PSA tiến triển lâu hơn gần gấp đôi với bệnh nhân điều trị ZYTIGA (HR = 0,488). Tỷ lệ các bệnh nhân được xác định có đáp ứng về PSA là cao hơn ở nhóm điều trị ZYTIGA so với nhóm giả dược (62% so với 24%, p <0,0001).

Thời gian đến khi sử dụng thuốc opioid để giảm đau ung thư: Trung vị thời gian đến khi sử dụng thuốc opioid để giảm đau ung thư tuyến tiền liệt đã không đạt được cho bệnh nhân điều trị ZYTIGA và với bệnh nhân dùng giả dược là 23,7 tháng (HR = 0,686; 95% CI: [0,566, 0,833, p =0,0001).

Thời gian cho đến khi bắt đầu hóa trị liệu độc tế bào: Trung vị thời gian cho đến khi bắt đầu hóa trị liệu độc tế bào là 25,2 tháng đối với bệnh nhân điều trị ZYTIGA và 16,8 tháng cho các bệnh nhân dùng giả dược (HR = 0,580, 95% CI: [0,487, 0,691], p <0,0001).

Thời gian cho đến khi suy giảm hoạt động cơ thể theo thang điểm ECOG với điểm ≥1: Trung vị thời gian cho đến khi suy giảm hoạt động cơ thể theo thang điểm ECOG với điểm ≥1 là 12,3 tháng đối với bệnh nhân điều trị ZYTIGA và 10,9 tháng đối với bệnh nhân dùng giả dược (HR = 0,821, KTC 95%: [0,714, 0,943, p = 0,0053).

Các tiêu chí nghiên cứu sau đây đã chứng minh lợi thế có ý nghĩa thống kê ủng hộ cho việc điều trị với ZYTIGA:

Đáp ứng mục tiêu: đáp ứng mục tiêu được định nghĩa là tỷ lệ các bệnh nhân với bệnh có thể đo lường được đạt được đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần theo tiêu chuẩn RECIST (kích thước nốt bạch huyết ban đầu phải ≥ 2 cm được xem là tổn thương đích). Tỷ lệ các bệnh nhân với bệnh có thể đo lường được vào thời điểm ban đầu đã có đáp ứng mục tiêu là 36% trong nhóm điều trị ZYTIGA và 16% ở nhóm giả dược (p <0,0001).

Đau: Điều trị bằng ZYTIGA làm giảm đáng kể nguy cơ tiến triển mức độ đau trung bình 18% so với giả dược ($p = 0,0490$). Trung vị thời gian cho đến khi có tiến triển là 26,7 tháng ở nhóm điều trị ZYTIGA và 18,4 tháng ở nhóm giả dược.

Thời gian dẫn đến chức năng suy giảm theo thang điểm đánh giá chức năng của điều trị ung thư – tuyến tiền liệt FACT-P (Tổng điểm): Điều trị bằng ZYTIGA giảm nguy cơ dẫn đến chức năng suy giảm theo thang điểm đánh giá chức năng của điều trị ung thư – tuyến tiền liệt FACT-P (Tổng điểm) 22% so với giả dược ($p = 0,0028$). Trung vị thời gian dẫn đến chức năng suy giảm theo thang điểm đánh giá chức năng của điều trị ung thư – tuyến tiền liệt FACT-P (Tổng điểm) là 12,7 tháng ở nhóm điều trị ZYTIGA và 8,3 tháng ở nhóm giả dược.

Nghiên cứu 301 (bệnh nhân đã nhận được hóa trị liệu trước đó):

11% bệnh nhân tham gia trong nghiên cứu 301 có điểm 2 theo thang điểm ECOG ; 70% có bằng chứng X quang của bệnh tiến triển với có hoặc không có sự tiến triển PSA, 70% đã nhận được một hóa trị liệu độc tế bào trước đó và 30% nhận được hai hóa trị liệu độc tế bào trước đó. 11% bệnh nhân được điều trị với ZYTIGA có hiện diện của di căn gan.

Bệnh nhân được khuyến cáo duy trì các thuốc nghiên cứu của họ cho đến khi có tiến triển về PSA (được xác định là tăng 25% trên mức ban đầu của bệnh nhân hoặc mức gần triệt tiêu) kết hợp với tiến triển về hình ảnh X-quang theo chuẩn đã được xác lập của đề cương nghiên cứu và tiến triển về triệu chứng hay lâm sàng. Tiêu chí hiệu quả chính của nghiên cứu là thời gian sống còn toàn bộ.

Trong một phân tích theo dự định đã được tiến hành sau quan sát thấy 552 trường hợp tử vong, 42% (333 trong 797) bệnh nhân được điều trị ZYTIGA so với 55% (219 trong 398) bệnh nhân nhóm chứng đã qua đời. Trong đó, nhóm bệnh nhân điều trị ZYTIGA có sự cải thiện trung vị thời gian sống còn toàn bộ một cách có ý nghĩa thống kê. (xem Bảng 5 và hình 3). Một cập nhật về phân tích sống còn được tiến hành khi có 775 trường hợp tử vong (chiếm 97% số tử vong được dự tính cho việc phân tích cuối cùng) đã được quan sát. Kết quả từ phân tích sống còn được cập nhật này phù hợp với phân tích sống còn ban đầu (xem bảng 5).

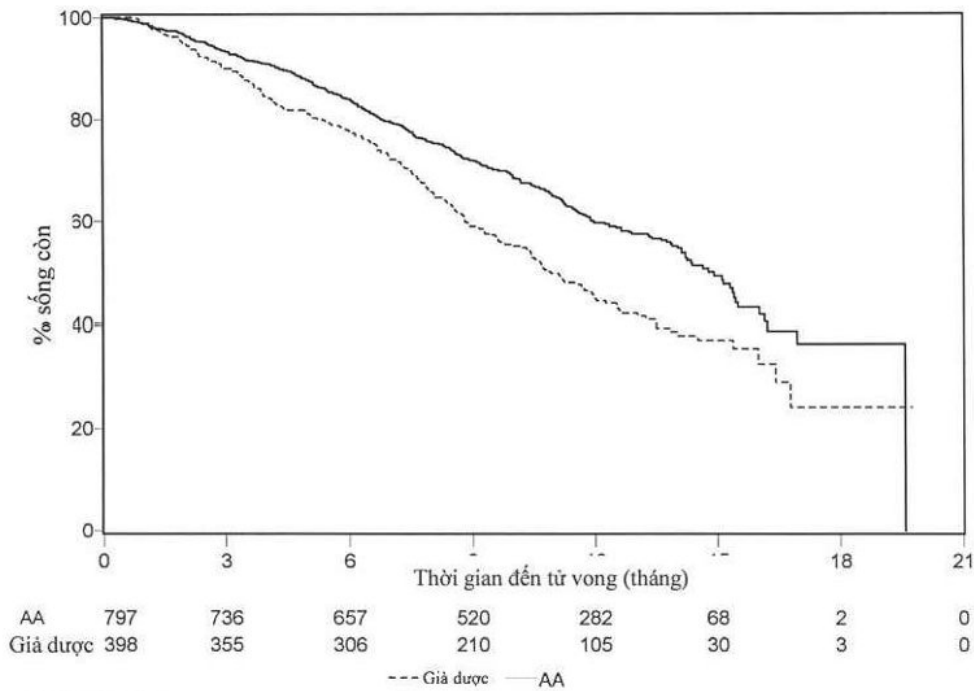
Bảng 5: Nghiên cứu 301: Thời gian sống còn toàn bộ của các bệnh nhân được điều trị ZYTIGA hay giả dược kết hợp với Prednisone/Prednisolone cộng với thuốc đồng vận LHRH hoặc cắt tinh hoàn trước đó

	ZYTIGA (N=797)	GIA DƯỢC (N=398)
Phân tích sống còn ban đầu		
Tử vong	333 (42%)	219 (55%)
Trung vị thời gian sống còn toàn bộ theo tháng (95% CI)	14.8 (14.1, 15.4)	10.9 (10.2, 12.0)
Giá trị p	< 0.0001	
Tỉ số nguy hại* (95% CI)	0.646 (0.543, 0.768)	
Cập nhật phân tích sống còn		
Tử vong	501 (63%)	274 (69%)
Trung vị thời gian sống còn toàn bộ theo tháng (95% CI)	15.8 (14.8, 17.0)	11.2 (10.4, 13.1)
Tỉ số nguy hại* (95% CI)	0.740 (0.638, 0.859)	

*Tỉ số nguy hại (Hazard ratio) <1 ưu thế về ZYTIGA

Vào tất cả các thời điểm đánh giá bất kỳ sau khởi sự điều trị vài tháng, bệnh nhân điều trị với ZYTIGA luôn có tỉ lệ sống còn cao hơn nhóm đối chứng (xem Hình 3).

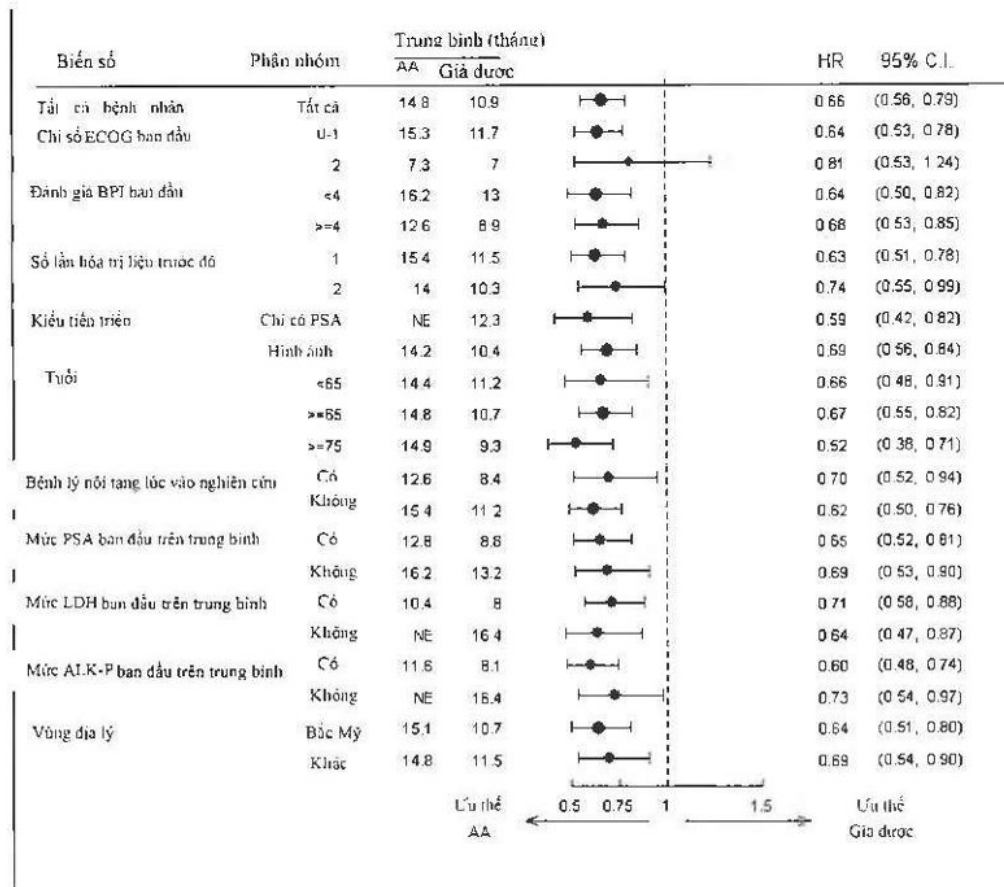
Hình3– Đường biểu diễn sống còn theo Kaplan Meier của các bệnh nhân điều trị với ZYTIGA hay giả dược kết hợp với Prednisone/Prednisolone cộng với thuốc đồng vận LHRH hoặc cắt tinh hoàn trước đó



AA=ZYTIGA

Phân tích sống còn dưới nhóm đã cho thấy nhóm điều trị với ZYTIGA được hưởng ích lợi sống còn kéo dài (xem Hình 4).

Hình4: Sống còn toàn bộ theo các phân nhóm: tỉ số nguy hại (Hazard Ratio) và khoảng tin cậy 95%



AA=ZYTIGA;
 ALK-P=alkaline phosphatase;
 BPI=Brief Pain Inventory-Chỉ số đánh giá đau;
 C.I.=khoảng tin cậy;
 ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group performance score-Chỉ số hoạt động cơ thể theo Hiệp hội Ung thư phương Đông;
 HR=hazard ratio — tỉ số nguy hại;
 LDH=lactic dehydrogenase;
 NE=không đánh giá được

Bên cạnh sự cải thiện thời gian sống còn toàn bộ, ZYTIGA còn chứng tỏ sự ưu thế có ý nghĩa thống kê trên các tiêu chí nghiên cứu phụ sau khi hiệu chỉnh cho đa phương pháp phân tích như sau:

Bệnh nhân dùng ZYTIGA có tỉ lệ đáp ứng PSA toàn bộ (được định nghĩa là giảm hơn $\geq 50\%$ so với trị số ban đầu) cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng: 38% so với 10%, $p < 0.0001$.

Trung vị thời gian tới khi có tiến triển PSA là 10,2 tháng ghi nhận ở bệnh nhân dùng ZYTIGA so với 6,6 tháng ở nhóm đối chứng (HR= 0.580; 95% CI: [0.462, 0.728], $p < 0.0001$).

Trung vị thời gian sống còn không có bệnh tiến triển trên X-quang là 5,6 tháng ở bệnh nhân dùng ZYTIGA so với 3,6 tháng ở bệnh nhân dùng giả dược (HR= 0.673; 95% CI: [0.585, 0.776], $p < 0.0001$).

Đau

Tỉ lệ bệnh nhân được giảm đau thuộc nhóm ZYTIGA cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (44% so với 27%, $p=0.0002$). Bệnh nhân được xem có đáp ứng giảm đau khi chỉ số đánh giá mức độ đau tồi tệ nhất BPI-SF giảm ít nhất 30% so với ban đầu trong 24 giờ qua mà không có tăng chỉ số dùng thuốc giảm đau được ghi nhận qua hai lần đánh giá liên tiếp cách nhau 4 tuần. Phân tích đánh giá đáp ứng giảm đau chỉ bao gồm các bệnh nhân có chỉ số đau ban đầu ≥ 4 và ít nhất có được một chỉ số đau sau đánh giá lúc ban đầu ($n=512$).

Bệnh nhân điều trị ZYTIGA có tỉ lệ tiến triển đau thấp hơn nhóm chứng vào các thời điểm 6 tháng (22% so với 28%), 12 tháng (30% so với 38%) và 18 tháng (35% so với 46%). Tiến triển đau được định nghĩa là tình trạng tăng chỉ số đánh giá mức độ đau tồi tệ nhất theo BPI-SF $\geq 30\%$ so với ban đầu trong 24 giờ qua mà không có giảm chỉ số dùng thuốc giảm đau được ghi nhận qua hai lần đánh giá liên tiếp, hay sự gia tăng chỉ số dùng thuốc giảm đau $\geq 30\%$ được ghi nhận qua hai lần đánh giá liên tiếp. Thời gian cho tới khi xuất hiện tiến triển đau tại mốc thứ 25% (25th percentile) là 7,4 tháng của nhóm ZYTIGA so với 4,7 tháng của nhóm chứng.

Biến cố liên quan xương

Tỉ lệ biến cố liên quan xương được ghi nhận thấp hơn ở nhóm ZYTIGA so với nhóm chứng tại các thời điểm 6 tháng (18% so với 28%), 12 tháng (30% so với 40%), và 18 tháng (35% so với 40%). Thời gian cho tới khi xuất hiện biến cố liên quan xương tại mốc 25% (25th percentile) của nhóm ZYTIGA dài gấp đôi nhóm chứng: 9,9 tháng so với 4,9 tháng. Biến cố liên quan xương được định nghĩa bao gồm: gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy sống, xạ trị giảm đau triệu chứng ở xương, hoặc phẫu thuật xương.

Đặc tính dược động học

Giới thiệu chung

Dược động học của abiraterone và abiraterone acetate sau khi uống abiraterone acetate được nghiên cứu trên những người khỏe mạnh, các bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến tiến triển di căn và những người không bị ung thư có suy chức năng gan hoặc thận. Abiraterone acetate được chuyển hóa nhanh chóng trong cơ thể thành abiraterone, một chất có tác dụng ức chế sinh tổng hợp androgen (xem phần **Cơ chế tác động**).

Hấp thu

Sau khi uống abiraterone acetate lúc bụng đói, abiraterone đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh sau gần 2 giờ.

Uống abiraterone acetate cùng với thức ăn làm gia tăng nồng độ trung bình abiraterone trong cơ thể đến 17 lần so với lúc bụng đói, tùy thuộc vào lượng mỡ có trong thức ăn. Do sự thay đổi tính chất và thành phần thức ăn nên uống ZYTIGA trong bữa ăn có khả năng dẫn đến nhiều nồng độ thuốc cao khác nhau. Vì vậy **không được dùng ZYTIGA với thức ăn**. Nên uống ZYTIGA ít nhất hai giờ sau khi ăn và không được ăn ít nhất một giờ sau uống thuốc. Nên nuốt nguyên viên thuốc với nước (xem phần **Liều lượng và cách dùng**).

Phân bố và gắn kết protein

Khả năng gắn kết với protein trong huyết thanh người của ¹⁴C-abiraterone lên tới 99.8%. Thử tích phân bố biểu kiến gần 5630 L, cho thấy abiraterone phân bố rộng rãi đến các tổ chức mô ngoại biên.

Chuyển hóa

Sau khi uống ¹⁴C-abiraterone acetate dạng viên nang, abiraterone acetate được thủy phân thành abiraterone. Chất này được tiếp tục chuyển hóa qua các phản ứng sulfat hóa, hydroxyl hóa và oxit hóa chủ yếu tại gan. Đa số hoạt độ phóng xạ lưu hành trong máu (gần 92%) được thấy dưới

dạng các chất chuyển hóa của abiraterone. Trong 15 chất chuyển hóa phát hiện được có 2 chất chính là abiraterone sulphate và N-oxide abiraterone sulphate, mỗi chất chiếm khoảng 43% tổng hoạt độ phóng xạ.

Thải trừ

Ở người bình thường, thời gian bán thải trung bình của abiraterone trong huyết thanh là 15 giờ. Sau khi uống ¹⁴C-abiraterone acetate, gần 88% hoạt độ phóng xạ được thấy trong phân và gần 5% trong nước tiểu. Chất thải chính hiện diện trong phân là abiraterone acetate dạng chưa chuyển hóa (55% của liều uống) và abiraterone (22 % của liều uống).

Trường hợp bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của abiraterone được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình tồn tại trước đó (xếp loại Child-Pugh A và B) và trên nhóm người chứng khỏe mạnh bình thường. Sau khi uống liều đơn 1g, các bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình đã gia tăng nồng độ abiraterone trong cơ thể khoảng từ 11% (các bệnh nhân suy gan nhẹ) và 260% (các bệnh nhân suy gan trung bình). Thời gian bán thải trung bình của abiraterone kéo dài gần 18 giờ ở các bệnh nhân suy gan nhẹ và gần 19 giờ trên các bệnh nhân suy gan trung bình. Không cần thiết phải chỉnh liều cho các bệnh nhân suy gan nhẹ trước đó. Không nên dùng ZYTIGA cho bệnh nhân đã có suy gan trung bình hoặc nặng trước đó.

Đối với các bệnh nhân xuất hiện độc tính tế bào gan trong khi dùng ZYTIGA có thể phải tạm ngưng và chỉnh liều (xem phần **Liều lượng và cách dùng** và **Độc tính gan**).

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của abiraterone được so sánh giữa nhóm bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối phải lọc thận định kỳ với nhóm người đối chứng khỏe mạnh có chức năng thận bình thường phù hợp. Nhóm bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối phải lọc thận định kỳ không ghi nhận có sự tăng nồng độ abiraterone sau uống liều đơn 1g.

Dùng ZYTIGA trên các bệnh nhân suy thận kể cả suy thận nặng không cần giảm liều (xem phần **Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận**).

Ảnh hưởng trên khoảng QT

Abiraterone không ảnh hưởng đáng kể trên khoảng QT/QTc của điện tâm đồ theo kết quả nghiên cứu về tính an toàn trên tim mạch ở bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến tiến triển di căn.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Độc tính trên sinh sản

Trong các nghiên cứu khả năng sinh sản trên chuột cái và chuột đực, abiraterone acetate làm giảm khả năng sinh sản, tuy nhiên khả năng sinh sản phục hồi hoàn toàn trong vòng 4 đến 16 tuần sau khi ngưng abiraterone acetate.

Trong một nghiên cứu độc tính phát triển trên chuột, abiraterone acetate ảnh hưởng lên quá trình mang thai bao gồm cả giảm trọng lượng của thai nhi và giảm sự sống còn. Ảnh hưởng trên cơ quan sinh dục ngoài đã được quan sát thấy mặc dù abiraterone acetate không gây quái thai. Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản và độc tính phát triển trên chuột này, tất cả các ảnh hưởng đều liên quan đến hoạt động dược lý của abiraterone.

Chống chỉ định dùng ZYTIGA cho phụ nữ mang thai (xem phần **Chống chỉ định** và **Dùng thuốc cho phụ nữ có thai**).

Tính sinh ung thư và độc tính trên gen

Không có nghiên cứu về khả năng sinh ung thư của abiraterone acetate.

Các xét nghiệm căn bản xác định độc tính trên gen bao gồm đột biến vi khuẩn in vitro (the Ames test), sai lệch nhiễm sắc thể tế bào tuyến vú in vivo (dùng tế bào lymphô người), định

lượng micronucleus chuột in vivo, ...không xác lập được khả năng gây ảnh hưởng cho gen của abiraterone acetate và abiraterone.

Độc tính trên động vật

Các nghiên cứu độc tính trên động vật ghi nhận lượng testosterone lưu hành trong máu bị suy giảm nặng dẫn đến sự teo nhỏ và thay đổi hình dạng và mô học của các cơ quan sinh sản, tuyến thượng thận, tuyến yên và tuyến vú. Các thay đổi này có thể phục hồi hoàn toàn hay một phần. Các thay đổi ở cơ quan sinh sản và các cơ quan nhạy androgen là nhất quán với tác dụng dược lý của abiraterone. Các thay đổi nội tiết liên quan đến điều trị có thể hồi phục sau khoảng thời gian 4 tuần.

Tình trạng tăng sản tế bào đường mật kèm theo tăng alkaline phosphatase và/hoặc bilirubin toàn phần ở gan chuột và khi được ghi nhận sau hơn 13 tuần điều trị thuốc. Sau ngưng thuốc 4 tuần, các chỉ số huyết thanh hồi phục nhưng tình trạng tăng sản tế bào đường mật vẫn còn tồn tại.

Độc thủy tinh thể được ghi nhận trên chuột sau 26 tuần điều trị. Tổn thương này vẫn duy trì sau ngưng thuốc 4 tuần. Không ghi nhận độc thủy tinh thể ở khỉ sau 39 tuần điều trị.

CÁC ĐẶC TÍNH RIÊNG CỦA THUỐC

Danh mục tá dược

Viên nén ZYTIGA có chứa các tá dược dưới đây:

- lactose monohydrate
- colloidal silicon dioxide
- croscarmellose sodium
- microcrystalline cellulose
- magnesium stearate
- povidone
- sodium lauryl sulfate

Tương kỵ

Không áp dụng

Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không sử dụng thuốc hết hạn sử dụng được in trên bao bì.

Những lưu ý đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản dưới 30°C.

Tính chất và thành phần của bao bì

ZYTIGA được cung cấp trong lọ đựng màu trắng tròn bằng polyethylene tỉ trọng cao với nắp đậy bằng polypropylene. Dạng đóng gói là hộp 1 lọ 120 viên nén.

Hướng dẫn sử dụng và xử lý loại bỏ

Theo cơ chế tác động, ZYTIGA có thể gây ảnh hưởng xấu trên thai nhi; do vậy phụ nữ mang thai hay có thể có thai cần được bảo hộ thích đáng khi xử lý thuốc, Thí dụ: mang găng tay (xem phần **Dùng thuốc cho phụ nữ có thai**).

Thuốc không được sử dụng hay chất thải cần được xử lý theo quy định của cơ quan quản lý địa phương.

Thuốc bán theo đơn.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Để xa tầm tay trẻ em.

Sản xuất và đóng gói sơ cấp tại:

Patheon Inc.,

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

ĐT: 1-905-821-4001; Fax: 1-905-816-3953

Đóng gói thứ cấp và xuất xưởng thành phẩm bởi:

Janssen- Cilag S.p.A

Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Ý

ĐT: + 3907736161; Fax: + 390773241312



The image shows a handwritten signature in blue ink over a red circular official stamp. The stamp contains the text 'BỘ Y TẾ' at the top, 'CỤC QUẢN LÝ THUỐC' at the bottom, and a central emblem with a star and a caduceus. The signature is written across the stamp.

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh