

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYTIGA 250 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje abirateroni acetat 250 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 189 mg laktosy a 6,8 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé oválné tablety (15,9 mm dlouhé x 9,5 mm široké) s vyraženým AA250 na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

ZYTIGA je indikována spolu s prednisonem nebo prednisolonem:

- k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivací (ADT) (viz bod 5.1)
- k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci (mCRPC) u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivací léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1);
- k léčbě (mCRPC) u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek je předepisován lékařem se specializací v příslušném oboru.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 1 000 mg (čtyři 250mg tablety) jako jednorázová denní dávka, která se nesmí užít s jídlem (viz „Způsob podání“ níže). Užívání tablet s jídlem zvyšuje systémovou expozici abirateronu (viz body 4.5 a 5.2).

#### *Dávkování prednisonu nebo prednisolonu*

Při mHSPC se ZYTIGA používá s 5 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

Při mCRPC se ZYTIGA používá s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

U pacientů bez chirurgické kastrace musí léková kastrace pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) během léčby pokračovat.

#### *Doporučené sledování*

Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Jednou měsíčně je nutno kontrolovat krevní tlak, hladinu draslíku

v séru a retenci tekutin. Pacienty se závažným rizikem městnavého srdečního selhání je však nutno během prvních třech měsíců léčby monitorovat každé 2 týdny a dále měsíčně (viz bod 4.4).

U pacientů s preexistující hypokalemií nebo u pacientů, u kterých se během léčby přípravkem ZYTIGA vyvine hypokalemie, je nutno zvážit udržování hladin draslíku pacienta  $\geq 4,0$  mmol/l. U pacientů, u kterých se vyvinou toxicity stupně  $\geq 3$ , včetně hypertenze, hypokalemie, otoku a jiných nemineralokortikoidních toxicit, je nutno léčbu ukončit a zahájit potřebná léčebná opatření. Léčbu přípravkem ZYTIGA nelze obnovit, dokud se příznaky toxicity nezlepší na stupeň 1 nebo k počátečním hodnotám.

V případě vynechání dávky buď přípravku ZYTIGA nebo prednisonu či prednisolonu se v léčbě pokračuje další den obvyklou denní dávkou.

#### *Hepatotoxicita*

U pacientů, u nichž se během léčby vyvine hepatotoxicita [zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) nad 5násobek horní hranice normálu (ULN)], je nutno okamžitě přerušit léčbu (viz bod 4.4). Obnovení léčby po návratu funkčních jaterních testů k výchozímu stavu u pacienta může být provedeno sníženou dávkou 500 mg (dvě tablety) jednou denně. U pacientů, u nichž byla léčba znovu zahájena, je nutno monitorovat transaminázy alespoň jednou za dva týdny do dobu tří měsíců a dále jednou za měsíc. Objeví-li se hepatotoxicita i u snížené dávky 500 mg denně, má být léčba ukončena.

Objeví-li se závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST 20násobná oproti ULN) kdykoli během léčby, je nutno léčbu ukončit a u těchto pacientů nemá být léčba znovu zahájena.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s již existující mírnou poruchou funkce jater, Child-Pugh třídy A, není nutná úprava dávky.

Ukázalo se, že středně závažná porucha funkce jater (Child-Pugh třídy B) zvyšuje systémovou expozici abirateronu po jednorázovém perorálním podání 1 000 mg abirateron-acetátu přibližně čtyřikrát (viz bod 5.2). Neexistují údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu po podání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B nebo C). Nelze předpokládat žádnou úpravu dávky. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater je nutno užití přípravku ZYTIGA důkladně posoudit, přínos by měl jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům se závažnou poruchou funkce jater se přípravek ZYTIGA nesmí podávat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s karcinomem prostaty a závažnou poruchou funkce ledvin však nejsou žádné klinické zkušenosti. U těchto pacientů je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku ZYTIGA u pediatrické populace.

#### Způsob podání

Přípravek ZYTIGA je určen k perorálnímu podání.

Tablety se užívají alespoň dvě hodiny po jídle a po užití tablet se nesmí nic jíst po dobu alespoň jedné hodiny. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět (viz bod 4.6).
- Závažná porucha funkce jater [Child-Pugh třídy C (viz body 4.2, 4.4 a 5.2)].
- Přípravek ZYTIGA s prednisonem nebo prednisolonem je kontraindikován s Ra-223.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypertenze, hypokalemie, retence tekutin a srdeční selhání způsobené vzestupem mineralokortikoidů  
ZYTIGA může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin (viz bod 4.8) jako důsledek zvýšených hladin mineralokortikoidů, které se objeví na základě inhibice CYP17 (viz bod 5.1). Při současném podání s kortikoidem dojde ke snížení vylučování adrenokortikotropního hormonu (ACTH), což má za následek snížení incidence a závažnosti těchto nežádoucích účinků. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie (např. u pacientů užívajících srdeční glykosidy) nebo retence tekutin (např. u pacientů se srdečním selháním, závažnou nebo nestabilní anginou pectoris, recentním infarktem myokardu nebo komorovou arytmií a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin) negativně ovlivnit jejich základní onemocnění.

Přípravek ZYTIGA je nutno užívat s opatrností u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění. Studie fáze 3 u přípravku ZYTIGA vyloučila pacienty s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným onemocněním srdce, které se klinicky manifestovalo jako infarkt myokardu nebo arteriální trombotické příhody v posledních 6 měsících, pacienty se závažnou nebo nestabilní anginou nebo selháváním srdce třídy III nebo IV (studie 301) podle New York Heart Association (NYHA) nebo srdečním selháváním třídy II až IV (studie 3011 a 302) nebo se snížením ejekční frakce pod 50 %. Ze studií 3011 a 302 byli vyloučeni pacienti s fibrilací síní nebo dalšími srdečními arytmiemi vyžadujícími podávání léčiv. Bezpečnost přípravku ZYTIGA u pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF) < 50 % nebo třídy III nebo IV NYHA srdečního selhání (ve studii 301) nebo třídy II až IV srdečního selhání (ve studiích 3011 a 302) nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1).

Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání (např. s anamnézou srdečního selhání, nekontrolované hypertenze nebo srdečních příhod, jako například ischemická choroba srdeční) je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí (např. echokardiogram). Před zahájením léčby přípravkem ZYTIGA je nutno léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. Je nutno upravit a kontrolovat hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Během léčby je nutno monitorovat krevní tlak, sérové hladiny draslíku, retenci tekutin (přírůstek tělesné hmotnosti, periferní otoky) a další známky a příznaky městnavého srdečního selhání každé 2 týdny během 3 měsíců a dále měsíčně, a abnormality korigovat. U pacientů s hypokalemií bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou přípravkem ZYTIGA. Posouzení funkce srdce se provede, jak je klinicky indikováno, zahájí se vhodná léčba, a je-li přítomen klinicky významný pokles funkce srdce (viz bod 4.2), zváží se ukončení léčby tímto přípravkem.

##### Hepatotoxicita a porucha funkce jater

V kontrolovaných klinických studiích se vyskytla významná zvýšení hodnot jaterních enzymů, což vedlo k ukončení léčby nebo změnám dávkování (viz bod 4.8). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Objeví-li se klinické příznaky, které ukazují na hepatotoxicitu, je nutno okamžitě stanovit transaminázy v séru. Pokud kdykoli dojde ke zvýšení ALT nebo AST nad 5násobek ULN, je nutno léčbu přerušit a pečlivě sledovat funkci jater. Obnovení léčby lze provést po navrácení jaterních testů pacienta k normálu a s podáváním nižší dávky (viz bod 4.2).

Vyvine-li se u pacientů kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST odpovídající 20násobku ULN), je nutno léčbu ukončit a u těchto pacientů se nemá léčba znovu zahajovat.

Pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou byli z klinických studií vyloučeni; neexistují tedy údaje, které by použití přípravku ZYTIGA v této populaci podporovaly.

Nejsou dostupné údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu při podání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B nebo C). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater je nutno užití přípravku ZYTIGA důkladně posoudit, přínos by měl jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům se závažnou poruchou funkce jater se přípravek ZYTIGA nesmí podávat (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní hepatitidy, některé s fatálními následky (viz bod 4.8).

#### Ukončení léčby kortikosteroidy a zvládání stresových situací

Je-li ukončeno podávání prednisonu nebo prednisolonu, je nutná opatrnost a pacienty je nutno monitorovat, zda se u nich nerozvíjí adrenokortikální nedostatečnost. Pokračuje-li se v léčbě přípravkem ZYTIGA po vysazení kortikosteroidů, je nutno pacienty sledovat, zda se u nich neobjeví příznaky zvýšené hladiny mineralokortikoidů (viz informace výše).

U pacientů, kterým je podáván prednison nebo prednisolon a kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu, může být indikováno zvýšené dávkování kortikosteroidů před stresovou situací, během ní i po ní.

#### Kostní denzita

U mužů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty se může vyskytnout snížená kostní denzita. Podávání přípravku ZYTIGA v kombinaci s glukokortikoidy může tento účinek zvýšit.

#### Pacienti, kterým byl dříve podáván ketokonazol

U pacientů, kterým byl k léčbě karcinomu prostaty dříve podáván ketokonazol, lze očekávat snížený počet odpovědí.

#### Hyperglykemie

Užívání glukokortikoidů může zvyšovat hyperglykémii, proto je u pacientů s diabetem nutno často měřit glykémii.

#### Užívání s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku ZYTIGA s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny (viz bod 5.1).

#### Nesnášenlivost pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje také více než 1 mmol (nebo 27,2 mg) sodíku na dávku čtyř tablet. To je nutno zohlednit u pacientů s dietou se sníženým přísunem sodíku.

#### Potenciální rizika

U mužů s metastazujícím karcinomem prostaty, včetně pacientů léčených přípravkem ZYTIGA, se mohou objevit anemie a sexuální dysfunkce.

#### Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených přípravkem ZYTIGA byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina případů se vyvinula během prvních 6 měsíců léčby a ustoupila po ukončení podávání přípravku ZYTIGA. U pacientů léčených současně léčivými přípravky, o kterých je známo, že jsou spojeny s myopatií/rhabdomyolýzou, se doporučuje opatrnost.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Z důvodu rizika snížené expozice abirateronem (viz bod 4.5) je nutné vyvarovat se během léčby podávání silných induktorů CYP3A4, ledaže by nebyla dispozici jiná alternativní terapeutická léčba.

#### Kombinace abirateronu a prednisonu/prednisolonu s Ra-223

Léčba abirateronem a prednisonem/prednisolonem v kombinaci s Ra-223 je kontraindikována (viz bod 4.3) z důvodu zvýšeného rizika fraktur a sklonu ke zvýšené mortalitě mezi asymptomatickými nebo mírně symptomatickými pacienty s karcinomem prostaty, což bylo pozorováno v klinických studiích. Následnou léčbu Ra-223 se doporučuje nezahajovat alespoň 5 dní po poslední dávce přípravku ZYTIGA v kombinaci s prednisonem/prednisolonem.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Vliv potravy na abirateron-acetát

Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateron-acetátu. Účinnost a bezpečnost při podávání s jídlem nebyla stanovena, proto se nesmí tento přípravek užívat s jídlem (viz body 4.2 a 5.2).

### Interakce s jinými léčivými přípravky

#### *Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivňovat expozice abirateron-acetátu*

V klinické studii farmakokinetických interakcí na zdravých dobrovolnících, kteří byli předlženi rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, v dávce 600 mg denně po dobu 6 dní, po které následovala jednorázová dávka 1 000 mg abirateron-acetátu, se průměrná plazmatická AUC<sub>∞</sub> abirateronu snížila o 55 %.

Během léčby je nutno se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoinu, karbamazepinu, rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu, fenobarbitalu, třezalce tečkované [*Hypericum perforatum*]), ledaže by nebyla k dispozici jiná alternativní léčba.

V samostatné klinické studii farmakokinetických interakcí na zdravých dobrovolnících nemělo současné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, klinicky významný účinek na farmakokinetiku abirateronu.

#### *Potenciál ovlivňovat expozice jiných léčivých přípravků*

Abirateron je inhibitorem jaterních léky metabolizujících enzymů CYP2D6 a CYP2C8. Ve studii, kde se stanovovaly účinky abirateron-acetátu (podaného spolu s prednisonem) na jednorázovou dávku dextromethorfanu, který je substrátem CYP2D6, byla systémová expozice (AUC) dextromethorfanu zvýšena přibližně 2,9násobně. AUC<sub>24</sub> dextromethorfanu, aktivního metabolitu dextromethorfanu, byla zvýšena přibližně o 33 %.

Opatrnost je nutná při současném podávání s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6, zejména s léčivými přípravky, které mají úzkou terapeutickou šíři. Je nutno zvážit snížení dávek léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 s úzkou terapeutickou šíří. Příkladem léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 jsou metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon a tramadol (poslední tři léčivé látky potřebují CYP2D6 k vytvoření svých účinných analgetických metabolitů).

V klinické studii lékových interakcí týkajících se CYP2C8 u zdravých jedinců byla systémová expozice AUC pioglitazonu zvýšena o 46 % a AUC aktivních metabolitů pioglitazonu MIII a MIV byla u každého snížena o 10 %, pokud byl pioglitazon podáván společně s jednorázovou dávkou 1000 mg abirateron-acetátu. Ačkoli tyto výsledky naznačují, že se neočekává žádné klinicky významné zvýšení expozice, pokud je přípravek ZYTIGA podáván v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou převážně eliminovány pomocí CYP2C8, mají být pacienti sledováni pro známky toxicity související se substráty CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem, jsou-li užívány současně.

Údaje získané *in vitro* ukázaly, že hlavní metabolity abirateron sulfát a N-oxid abirateron sulfát inhibují jaterní transportér OATP1B1 a v důsledku toho může dojít ke zvýšení koncentrace léčivých látek vylučovaných OATP1B1. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by potvrdily interakce s tímto transportérem.

#### *Užívání s přípravky, které prodlužují QT interval*

Vzhledem k tomu, že androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval je doporučena opatrnost, pokud je přípravek ZYTIGA užíván spolu s léčivými přípravky, které prodlužují interval QT nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika atd.

### *Užívání se spironolaktonem*

Spironolakton se váže na androgenní receptory a může zvyšovat hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Užívání s přípravkem ZYTIGA se nedoporučuje (viz bod 5.1).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Neexistují údaje o podávání přípravku ZYTIGA v těhotenství a tento přípravek není určen k podávání ženám v plodném věku.

### Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou abirateron nebo jeho metabolity přítomny v semeni. Při sexuální aktivitě s těhotnou ženou musí pacient použít kondom. Při sexuální aktivitě s ženou v plodném věku musí pacient použít kondom a zároveň další účinnou antikoncepční metodu. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

### Těhotenství

ZYTIGA není určena ženám a je kontraindikována u těhotných žen nebo u žen, které by mohly otěhotnět (viz body 4.3 a 5.3).

### Kojení

ZYTIGA není určena k podávání ženám.

### Fertilita

Abirateron ovlivňoval fertilitu u samců i samic potkanů, ale tyto účinky byly plně reverzibilní (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek ZYTIGA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze nežádoucích účinků složených studií fáze 3 s přípravkem ZYTIGA byly nežádoucími účinky pozorovanými u  $\geq 10$  % pacientů periferní otok, hypokalemie, hypertenze, a infekce močových cest a zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo zvýšení aspartátaminotransferázy.

Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční onemocnění, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickou alveolitidou.

ZYTIGA může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin; jedná se o farmakodynamický následek jejího mechanismu účinku. Ve studiích fáze 3 byly předpokládané mineralokortikoidní nežádoucí účinky pozorovány častěji u pacientů léčených abirateron-acetátem než u pacientů léčených placebem: hypokalemie 18 % vs. 8 %, hypertenze 22 % vs. 16 % a retence tekutin (periferní otok) 23 % vs. 17 %. U pacientů léčených abirateron-acetátem byla hypokalemie CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 pozorována u 6 %, respektive u 2 % pacientů, hypertenze CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 se vyskytla u 8 %, resp. 5 % pacientů a retence tekutin (periferní edém) stupňů 3 a 4 byla pozorována u každého stupně u 1 % pacientů. Mineralokortikoidní účinky byly většinou lékařsky úspěšně zvládnutelné. Současné podávání kortikosteroidů incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižuje (viz bod 4.4).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Ve e studiích u pacientů s pokročilým metastazujícím karcinomem prostaty, kterým byl podáván analog LHRH nebo pacientů dříve léčených orchiektomií, byla ZYTIGA podávána v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (buď 5 nebo 10 mg denně v závislosti na indikaci).

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a během postmarketingového sledování s přípravkem ZYTIGA jsou uvedeny dále dle kategorií četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických hodnoceních a postmarketingovém sledování**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek a frekvence</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Velmi časté: infekce močových cest Časté: sepse
<b>Endokrinní poruchy</b>	Méně časté: adrenální insuficience
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi časté: hypokalemie Časté: hypertriglyceridemie
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté: srdeční selhání*, angina pectoris, fibrilace síní, tachykardie Méně časté: jiné arytmie Není známo: infarkt myokardu, prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Vzácné: alergická alveolitida <sup>a</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	Velmi časté: hypertenze
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté: průjem Časté: dyspepsie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Velmi časté: zvýšení ALT a/nebo zvýšení AST <sup>b</sup> Vzácné: fulminantní hepatitida, akutní selhání jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Časté: vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Méně časté: myopatie, rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Časté: hematurie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté: periferní otok
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Časté: zlomeniny**

\* Srdeční selhání zahrnuje také městnavé srdeční selhání, dysfunkci levé komory a snížení ejekční frakce

\*\* Zlomeniny zahrnují osteoporózu a všechny zlomeniny s výjimkou patologických zlomenin

<sup>a</sup> spontánní hlášení z postmarketingového sledování

<sup>b</sup> Zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo aspartátaminotransferázy zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST a abnormální jaterní funkce.

U pacientů léčených abirateron-acetátem se vyskytly následující nežádoucí účinky CTCAE (verze 4.0) stupně 3 závažnosti: hypokalemie 5 %, infekce močových cest 2 %, zvýšení alaninaminotrasferázy a/nebo aspartátaminotrasferázy 4 %, hypertenze 6 %, , zlomeniny 2 %, periferní otok, srdeční selhání a fibrilace síní, vše s frekvencí 1 %. Hypertriglyceridemie a angina pectoris CTCAE (verze 4.0) stupně 3 se vyskytly u  $< 1$  % pacientů. Infekce močových cest, zvýšení alaninaminotrasferázy a/nebo aspartátaminotrasferázy, hypokalémie, srdeční selhání, fibrilace síní a zlomeniny CTCAE (verze 4.0) stupně 4 se vyskytly u  $< 1$  % pacientů.

U hormonálně senzitivní populace byla pozorována vyšší incidence hypertenze a hypokalémie (studie 3011). U hormonálně senzitivní populace (studie 3011) byla hypertenze hlášena u 36,7 % pacientů v porovnání s 11,8 % a 20,2 % ve studiích 301 a 302. U hormonálně senzitivní populace (studie 3011) byla hypokalémie pozorována u 20,4 % pacientů v porovnání s 19,2 % a 14,9 % v 301 a 302.

Incidence a závažnost nežádoucích příhod byla vyšší v podskupině pacientů s výchozím stupněm výkonnostního stavu ECOG2 a rovněž u starších pacientů ( $\geq 75$  let).



## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Kardiovaskulární účinky*

Ze všech tří studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným onemocněním srdce, které se klinicky manifestovalo jako infarkt myokardu nebo arteriální trombotické příhody v předchozích 6 měsících, pacienti se závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo selháváním srdce NYHA třídy III nebo IV (studie 301) nebo třídy II až IV (studie 3011 a 302) nebo s naměřenou ejekční frakcí < 50 %. Všichni zahrnutí pacienti (jak pacienti s aktivní medikací tak i pacienti na placebo) byli zároveň léčeni antiandrogenní léčbou zejména s použitím analogů LHRH, což bylo spojeno s diabetem, infarktem myokardu, cerebrovaskulární příhodou a náhlou zástavou srdce. Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků ve studiích fáze 3 u pacientů užívajících abirateron-acetát byl ve srovnání s placebem následující: fibrilace síní 2,6 % vs. 2,0 %, tachykardie 1,9 % vs. 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs. 0,8 %, srdeční selhání 0,7 % vs. 0,2 % a arytmie 0,7 % vs. 0,5 %.

### *Hepatotoxicita*

U pacientů léčených abirateron-acetátem byla hlášena hepatotoxicita se zvýšením ALT, AST a celkového bilirubinu. Napříč klinickými studiemi fáze 3 byly hepatotoxicity stupně 3 a 4 (např. zvýšení ALT nebo AST > 5násobek horní hranice normálu nebo zvýšení bilirubinu > 1,5násobek horní hranice normálu) hlášeny u 6 % pacientů léčených abirateron-acetátem, typicky během prvních 3 měsíců po zahájení léčby. Ve studii 3011 byla hepatotoxicita stupně 3 nebo 4 pozorována u 8,4 % pacientů léčených přípravkem ZYTIGA. U deseti pacientů, kteří dostávali přípravek ZYTIGA, bylo kvůli hepatotoxicitě podávání přípravku ZYTIGA ukončeno; dva měli hepatotoxicitu stupně 2, šest mělo hepatotoxicitu stupně 3 a dva měli hepatotoxicitu stupně 4. Žádný pacient ve studii 3011 na hepatotoxicitu nezemřel. Ve studiích fáze 3 bylo zhoršení jaterních testů pravděpodobnější u pacientů, jejichž jaterní testy byly zvýšeny již na počátku, ve srovnání s pacienty, jejichž jaterní testy byly na počátku normální. Došlo-li ke zvýšení ALT nebo AST na > 5násobek horní hranice normálu nebo ke zvýšení bilirubinu na > 3násobek horní hranice normálu, bylo podávání abirateron-acetátu ukončeno. Ve dvou případech došlo k významnému zvýšení hodnot výsledků jaterních testů (viz bod 4.4). U těchto dvou pacientů s normální funkcí jater na počátku léčby došlo ke zvýšení ALT nebo AST na 15 až 40násobek horní hranice normálu a ke zvýšení bilirubinu na 2 až 6násobek horní hranice normálu. Po ukončení léčby došlo u obou pacientů k normalizaci jaterních testů a jeden z pacientů byl znovu léčen bez opakovaného zvýšení jejich hodnot. Ve studii 302 byla zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 pozorována u 35 (6,5 %) pacientů léčených abirateron-acetátem. Zvýšené hladiny aminotransferáz se vrátily k normálu u všech kromě 3 pacientů (2 s novými mnohočetnými metastázami v játrech a 1 se zvýšením AST přibližně 3 týdny po poslední dávce abirateron-acetátu). Ve studiích fáze 3 byla ukončení léčby kvůli zvýšením ALT nebo AST nebo abnormálním jaterním funkcím hlášena u 1,1 % pacientů léčených abirateron-acetátem a u 0,6 % pacientů léčených placebem; kvůli hepatotoxicitě nebyla hlášena žádná úmrtí.

V klinických studiích bylo riziko hepatotoxicity omezeno vyloučením pacientů s výchozí hepatitidou nebo významnými abnormalitami v jaterních testech. Ze studie 3011 byli vyloučeni pacienti s výchozími hodnotami ALT a AST > 2,5 násobek horní hranice normálu, bilirubinu > 1,5 násobek horní hranice normálu a pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou nebo s chronickým onemocněním jater; ascitem nebo krvácivými poruchami sekundárními k dysfunkci jater. Ze studie 301 byli vyloučeni pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST  $\geq 2,5$ násobek horní hranice normálu bez přítomnosti metastáz v játrech a pacientů s výchozí hodnotou ALT a AST > 5násobek horní hranice normálu, pokud v játrech byly přítomny metastázy. Pro studii 302 nebyli pacienti s metastázami v játrech vhodní a pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST  $\geq 2,5$ násobek horní hranice normálu byli ze studie vyloučeni. Objevující se zvýšení jaterních testů u pacientů v klinických studiích bylo rázně řešeno požadavkem přerušení léčby a povolením jejího obnovení po návratu jaterních testů na výchozí hodnoty (viz bod 4.2). U pacientů s ALT nebo AST > 20násobek horní hranice normálu nebyla léčba znovu zahájena. Bezpečnost znovuzahájení léčby u takovýchto pacientů není známa. Mechanismus hepatotoxicity nebyl vysvětlen.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s předávkováním u člověka jsou omezené.

Specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování je nutno ukončit podávání a zahájit obecná podpůrná opatření včetně monitorování arytmií, hypokalemie a známek a příznaků retence tekutin. Je také nutno vyšetřit funkci jater.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hormonální léčiva používaná v onkologii, jiní antagonisté hormonů a příbuzné látky, ATC kód: L02BX03

#### Mechanismus účinku

Abirateron-acetát (ZYTIGA) se *in vivo* metabolizuje na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů. Abirateron selektivně inhibuje enzym 17 $\alpha$ -hydroxylázu/C17, 20-lyázu (CYP17). Tento enzym je exprimován a je nutný pro biosyntézu androgenů ve tkáních varlat, nadledvin a v nádorovém tkanivu prostaty. CYP17 katalyzuje přeměnu pregnenolonu a progesteronu na prekursorůy testosteronu, DHEA, resp. androstendionu 17 $\alpha$ -hydroxylací a štěpením vazby C17, 20. Inhibice CYP17 vede též ke zvýšené produkci mineralokortikoidů nadledvinami (viz bod 4.4).

Androgen-senzitivní karcinom prostaty reaguje na léčbu, která snižuje hladiny androgenů. Terapie, které snižují hladinu androgenů, jako léčba analogy LHRH nebo orchiektomie, snižují produkci androgenů ve varlatech, ale neovlivňují produkci androgenů nadledvinami nebo v tumoru. Léčba přípravkem ZYTIGA, je-li podána s analogy LHRH (nebo s orchiektomií), snižuje hladinu testosteronu v séru na nedetekovatelné hodnoty (za použití komerčních metod stanovení).

#### Farmakodynamické účinky

ZYTIGA snižuje testosteron a jiné androgeny v séru na hladiny nižší, než které jsou dosaženy samotnými analogy LHRH nebo orchiektomií. To je způsobeno selektivní inhibicí enzymu CYP17 potřebného k biosyntéze androgenů. U pacientů s karcinomem prostaty slouží jako specifický biomarker PSA. Ve fázi 3 klinické studie u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba taxany, došlo k poklesu hladin PSA alespoň o 50 % oproti výchozímu stavu u 38 % pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání s 10 % pacientů léčených placebem.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku ZYTIGA byla stanovena ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze 3 (studie 3011, 302 a 301) u pacientů s mHSPC a mCRPC. Do studie 3011 byli zařazeni pacienti, u kterých byl nově diagnostikován (do 3 měsíců od randomizace) mHSPC, kteří měli vysoce rizikové prognostické faktory. Vysoce riziková prognóza byla definována jako přítomnost alespoň 2 z následujících 3 rizikových faktorů: (1) Gleasonovo skóre  $\geq 8$ ; (2) přítomnost 3 nebo více lézí na kostním skenu; (3) přítomnost měřitelné viscerální (kromě onemocnění lymfatických uzlin) metastázy. V aktivním rameni se přípravek ZYTIGA podával v dávce 1000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu 5 mg jednou denně vedle ADT (agonista LHRH nebo orchiektomie), což byla standardní léčba. Pacienti v kontrolním rameni dostávali ADT a placebo místo přípravku ZYTIGA a prednisonu. Ve studii 302 byli zahrnuti pacienti bez předchozí léčby docetaxelem; zatímco ve studii 301 byli zahrnuti pacienti, kteří dostávali dříve docetaxel. Pacienti užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii. V rameni s aktivní léčbou byla ZYTIGA

podávána v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně. Kontrolní skupinu tvořili pacienti, kteří dostávali placebo a nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně.

Změny v sérových koncentracích PSA samy o sobě ne vždy předpovídají klinický přínos. Ve všech studiích bylo tedy doporučeno, aby pacienti dostávali léčbu až do dosažení kritérií pro ukončení, jak jsou specifikována pro každé hodnocení dále.

Ve všech studiích nebylo užívání se spironolaktonem povoleno, protože spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny PSA.

### **Studie 3011 (pacienti s nově diagnostikovaným, vysoce rizikovým mHSPC)**

Ve studii 3011 (n = 1199) byl medián věku zařazených pacientů 67 let. Rozdělení počtu pacientů léčených přípravkem ZYTIGA podle příslušnosti k rasové skupině byl následující: kavkazská 832 (69,4 %), asijská 246 (20,5 %), černá nebo afroamerická 25 (2,1 %), jiná 80 (6,7 %), neznámá/nehlášená 13 (1,1 %) a Američané indiánského původu nebo původní obyvatelé Aljašky 3 (0,3 %). U 97 % pacientů byl výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Pacienti se známými mozgovými metastázami, s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným srdečním onemocněním nebo srdečním selháním třídy II – IV dle NYHA nebyli zařazováni. Pacienti, kteří byli dříve léčeni farmakoterapeuticky, radiační terapií nebo chirurgicky z důvodu metastazujícího karcinomu prostaty nebyli zařazeni s výjimkou ADT po dobu až 3 měsíců nebo 1 cyklu paliativní radiace nebo chirurgické terapie z důvodu léčby příznaků vyplývajících z metastatického onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly celkové přežití (OS) a přežití bez radiografické progresie nemoci (rPFS). Medián výchozího skóre bolesti, měřeno pomocí Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), byl v obou skupinách (v aktivní léčebné skupině a ve skupině s placebem) 2,0. Vedle primárních cílových parametrů studie byl léčebný přínos také hodnocen na základě doby do skeletální příhody (skeletal-related event - SRE), doby do následné léčby karcinomu prostaty, doby do zahájení chemoterapie, doby do progresie bolesti a doby do progresie PSA. V léčbě se pokračovalo do progresie nemoci, odvolání souhlasu, výskytu nepřijatelné toxicity nebo úmrtí.

Přežití bez radiografické progresie bylo definováno jako doba od randomizace do výskytu radiografické progresie nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Radiografická progresie zahrnovala progresi podle skenu kostí (podle modifikovaného PCWG2) nebo progresi lézí měkkých tkání podle CT nebo NMR (podle RECIST 1.1).

Mezi léčebnými skupinami byl pozorován významný rozdíl v rPFS (viz tabulka 2 a obrázek 1).

**Tabulka 2: Přežití bez radiografické progresie – stratifikovaná analýza; populace všech zařazených pacientů (studie PCR3011)**

	AA-P	Placebo
Randomizované subjekty	597	602
Příhoda	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzorováno	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Doba do příhody (měsíce)		
Medián (95% interval spolehlivosti)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Rozmezí	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Hodnota p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

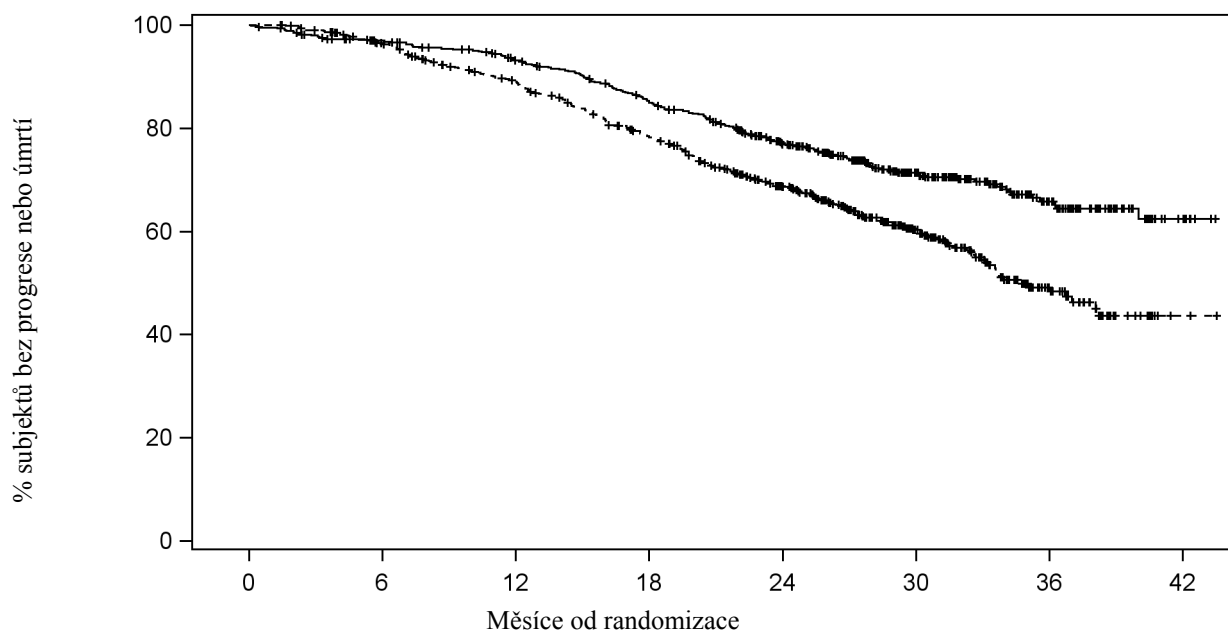
Poznámka: += cenzorované pozorování, NE=neodhadnutelné. Radiografická progresie a úmrtí jsou v definici příhody rPFS zahrnuty. AA-P= subjekty, které dostávaly abirateron-acetát a prednison.

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z log-rank testu stratifikovaného podle skóre stavu výkonnosti dle ECOG (0/1 nebo 2) a viscerální léze (nepřítomné nebo přítomné).

<sup>b</sup> Poměr rizik pochází ze stratifikovaného proporrčního modelu rizik. Poměr rizik <1 je ve prospěch AA-P.



**Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití; populace všech zařazených pacientů (studie PCR3011)**



Ohrožené subjekty

Abirateron-acetát	597	565	529	479	388	233	93	9
Placebo	602	564	504	432	332	172	57	2
		+		-				
		Abirateron-acetát		Placebo				

Analýzy podskupin konzistentně upřednostňují léčbu přípravkem ZYTIGA. Léčebné účinky AA-P na rPFS a OS u všech předem definovaných podskupin byly příznivé a konzistentní v celé hodnocené populaci, s výjimkou podskupiny se skóre 2 dle ECOG, kde nebyl pozorován žádný trend k přínosu, nicméně malá velikost vzorku (n=40) omezuje jakékoli smysluplné závěry.

Vedle pozorovaných zlepšení celkového přežití a rPFS byly u léčby přípravkem ZYTIGA vs. placebo prokázány přínosy ve všech prospektivně definovaných sekundárních cílových parametrech studie, a to následovně:

**doba do skeletální příhody (SRE):** došlo ke 30% snížení rizika skeletálních příhod (poměr rizik = 0,703; 95% interval spolehlivosti: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Mediánu doby do SRE nebylo v rameni s přípravkem ZYTIGA nebo placebem dosaženo.

**doba do progresse PSA podle kritérií PCWG2:** mediánu doby do progresse PSA byl 33,2 měsíce u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a 7,4 měsíce u pacientů léčených placebem (poměr rizik = 0,299; 95% interval spolehlivosti: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

**doba do následné terapie:** mediánu doby do následné terapie v době předběžné analýzy nebylo u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA dosaženo a u pacientů léčených placebem byl 21,6 měsíce (poměr rizik = 0,415; 95% interval spolehlivosti: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

**doba do zahájení chemoterapie:** mediánu doby do zahájení chemoterapie nebylo u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA dosaženo a u pacientů léčených placebem byl 38,9 měsíce (poměr rizik = 0,443; 95% interval spolehlivosti: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

**doba do progresse bolesti:** mediánu doby do progresse bolesti nebylo u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA dosaženo a u pacientů léčených placebem byl 16,6 měsíce (poměr rizik = 0,695; 95% interval spolehlivosti: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Většina výzkumných cílových parametrů studie byla ve prospěch léčby abirateron-acetátem a prednisonem (AA-P) oproti placebo.

### Studie 302 (pacienti bez předchozí chemoterapie)

Tato studie zahrnovala pacienty, kteří dříve nedostávali chemoterapii a kteří byli asymptomaticí nebo mírně symptomaticí a u nichž chemoterapie dosud nebyla klinicky indikována. Skóre 0 – 1 na Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) nejhorší bolesti během posledních 24 hodin bylo považováno za asymptomatické a skóre 2 – 3 za mírně symptomatické.

Ve studii 302 (n = 1 088) byl u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a prednisonem nebo prednisolonem medián věku 71 let a u pacientů léčených placebem a prednisonem nebo prednisolonem byl medián věku 70 let. Počet pacientů léčených přípravkem ZYTIGA byl podle rasy 520 bělochů (95,4 %), 15 černochů (2,8 %), 4 asiáté (0,7 %) a 6 ostatních (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skóre bylo 0 u 76 % pacientů a 1 u 24 % pacientů v obou ramenech. Padesát procent pacientů mělo pouze metastázy v kostech, dalších 31 % pacientů mělo metastázy v kostech a měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách a 19 % pacientů mělo metastázy pouze v měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách. Pacienti s viscerálními metastázami byli vyloučeni. Společnými primárními cíli bylo celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (rPFS). Navíc k hodnocení společných primárních cílů byl přínos hodnocen také za použití doby do použití opioidu pro nádorovou bolest, doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, doby do zhoršení ECOG skóre o  $\geq 1$  stupeň a doby do progresy PSA založené na kritériích Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Podání léčby ve studii bylo ukončeno v době jednoznačné klinické progresy. Léčbu bylo také možno ukončit v době potvrzené radiografické progresy, podle uvážení zkoušejícího.

Přežití bez radiografické progresy (rPFS) bylo hodnoceno s použitím sekvenčního zobrazovacího sledování tak, jak jsou definována kritéria PCWG2 (pro kostní léze) a modifikovanými kritérii Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) (pro léze měkkých tkání). Analýza rPFS používala centrální vyhodnocování radiografické progresy.

V plánované rPFS analýze bylo 401 příhod, 150 (28 %) pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a 251 (46 %) pacientů léčených placebem mělo radiografický průkaz progresy nebo zemřeli. Byl pozorován významný rozdíl mezi rPFS mezi skupinami léčby (viz tabulka 4 a obrázek 3).

**Tabulka 4: Studie 302: Přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**

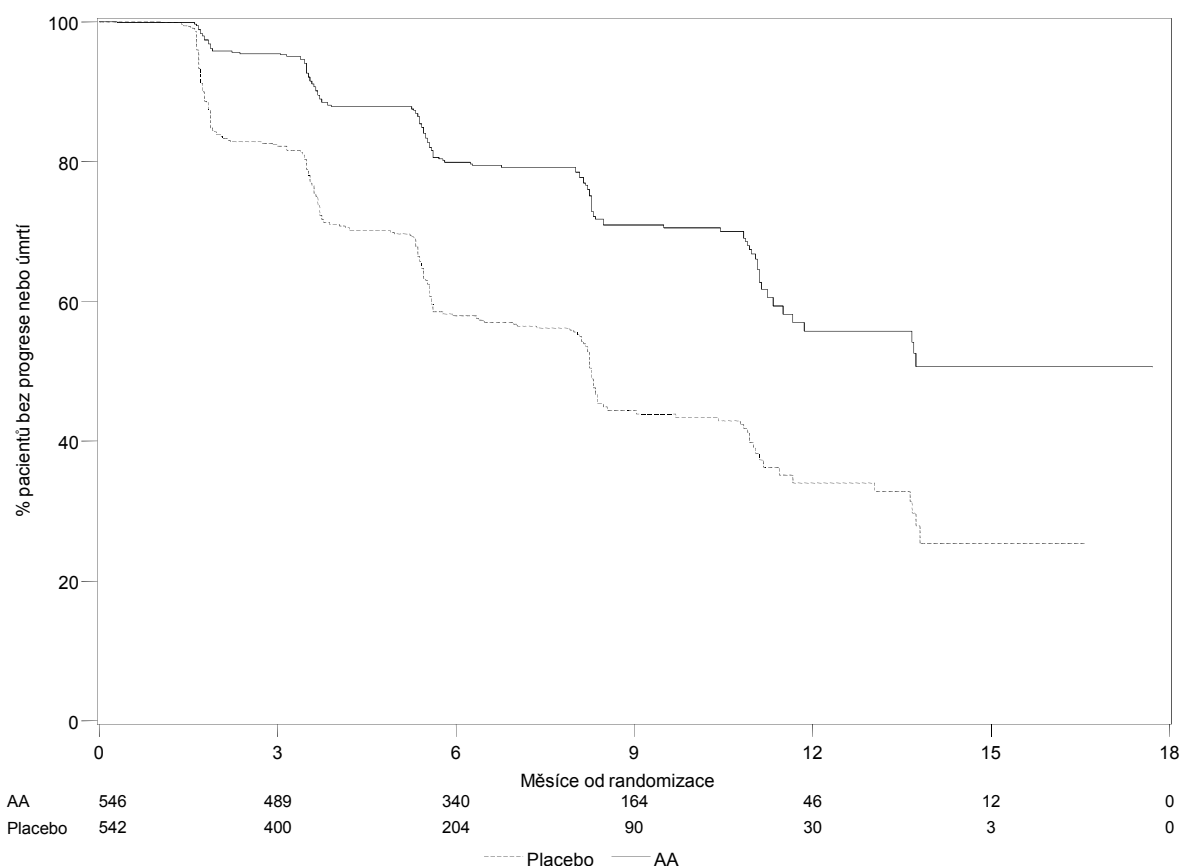
	<b>ZYTIGA (n = 546)</b>	<b>Placebo (n = 542)</b>
<b>Přežití bez radiografické progresy (rPFS)</b>		
Progrese nebo úmrtí	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v měsících (95% CI)	Nedosaženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
hodnota p*	< 0,0001	
Poměr rizik** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nebylo stanoveno

\* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

\*\* Poměr rizik < 1 je ve prospěch přípravku ZYTIGA

**Obrázek 3: Kaplan Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**



Avšak údaje pacientů byly sbírány až do druhé průběžné analýzy celkového přežití (Overall survival = OS). Radiografické hodnocení rPFS provedené zkoušejícím následně po analýze senzitivity je uvedeno v tabulce 5 a na obrázku 4.

Šest set sedm (607) pacientů mělo radiografickou progresi nebo zemřelo: 271 (50 %) ve skupině s abirateron-acetátem a 336 (62 %) ve skupině s placebem. Léčba abirateron-acetátem snižovala riziko radiografické progresy nebo úmrtí o 47 % ve srovnání s placebem (poměr rizik = 0,530; 95% CI: [0,451 - 0,623];  $p < 0,0001$ ). Medián rPFS byl 16,5 měsíce ve skupině s abirateron-acetátem a 8,3 měsíce ve skupině s placebem.

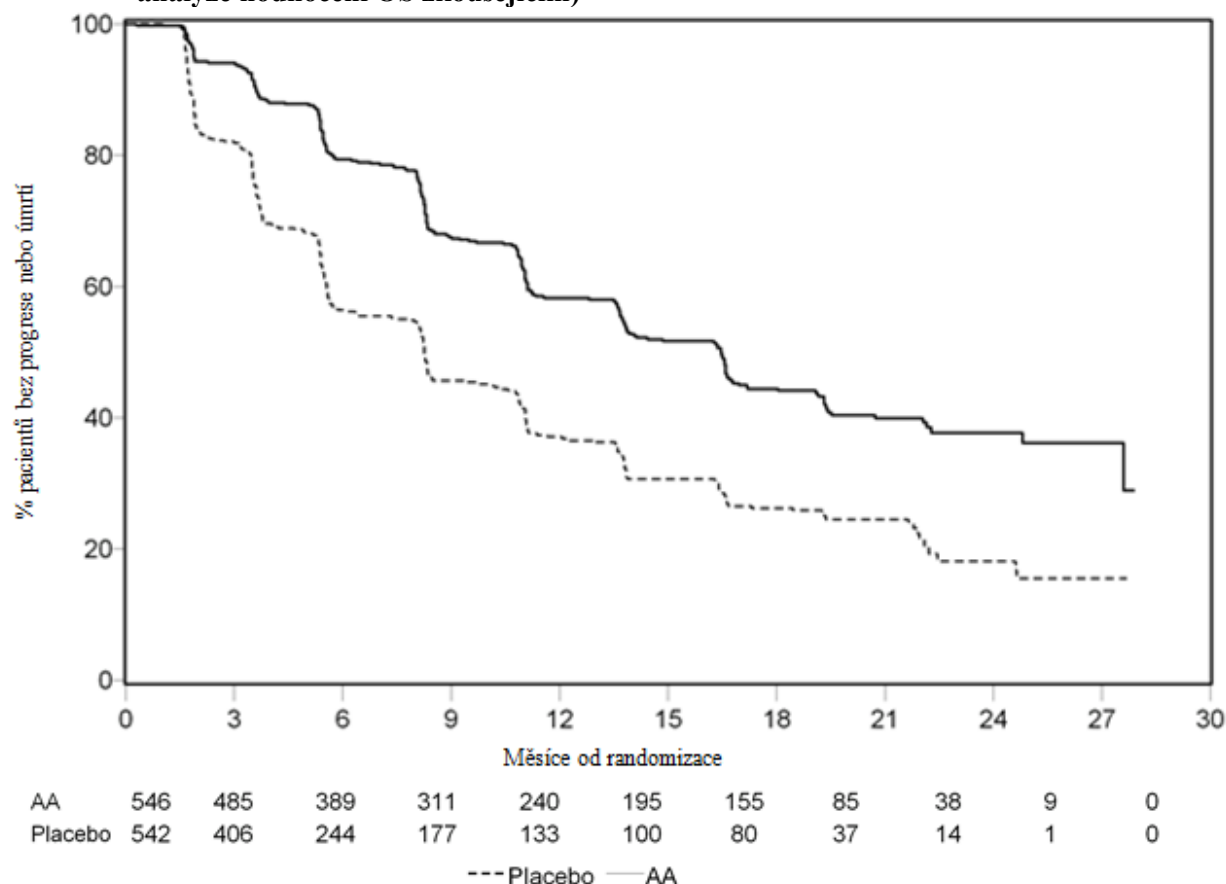
**Tabulka 5: Studien 302: Přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím)**

	<b>ZYTIGA (n = 546)</b>	<b>Placebo (n = 542)</b>
<b>Přežití bez radiografické progresy (rPFS)</b>		
Progrese nebo úmrtí	271 (50 %)	336 (62 %)
Medián rPFS v měsících (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
hodnota p*	$< 0,0001$	
Poměr rizik** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

\* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

\*\* Poměr rizik  $< 1$  je ve prospěch přípravku ZYTIGA

**Obrázek 4: Kaplan Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím)**



AA = ZYTIGA

Plánovaná předběžná analýza (interim analysis = IA) OS byla provedena po 333 pozorovaných úmrtích. Studie bylo na základě pozorovaného významného klinického přínosu odslepena a pacientům ve skupině s placebem byla nabídnuta léčba přípravkem ZYTIGA. Celkové přežití bylo delší u přípravku ZYTIGA než u placeba s 25% snížením rizika úmrtí (poměr rizik = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934],  $p=0,0097$ ), ale data k celkovému přežití nebyla dostatečně zralá a průběžné výsledky nedosáhly předem specifikovanou hodnotu statistické významnosti (viz tabulka 4). Přežití bylo po této předběžné analýze dále sledováno.

Po zaznamenání 741 úmrtí byla provedena plánovaná konečná analýza celkového přežití (medián sledování byl 49 měsíců). Zemřelo šedesát pět procent (354 z 546) pacientů léčených přípravkem ZYTIGA ve srovnání se 71% (387 z 542) pacientů léčených placebem. Byl prokázán statisticky významný přínos v celkovém přežití ve prospěch skupiny léčené přípravkem ZYTIGA se snížením rizika úmrtí o 19,4 % (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931],  $p=0,0033$ ) a zlepšením mediánu celkového přežití o 4,4 měsíce (ZYTIGA 34,7 měsíce, placebo 30,3 měsíců) (viz tabulka 6 a obrázek 5). Toto zlepšení bylo prokázáno navzdory tomu, že 44 % pacientů v rameni s placebem užívalo přípravek ZYTIGA jako následnou léčbu.

**Tabulka 6: Studie 302: Celkové přežití pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**

	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
<b>Předběžná analýza celkového přežití</b>		
Úmrtí (%)	147 (27 %)	186 (34 %)



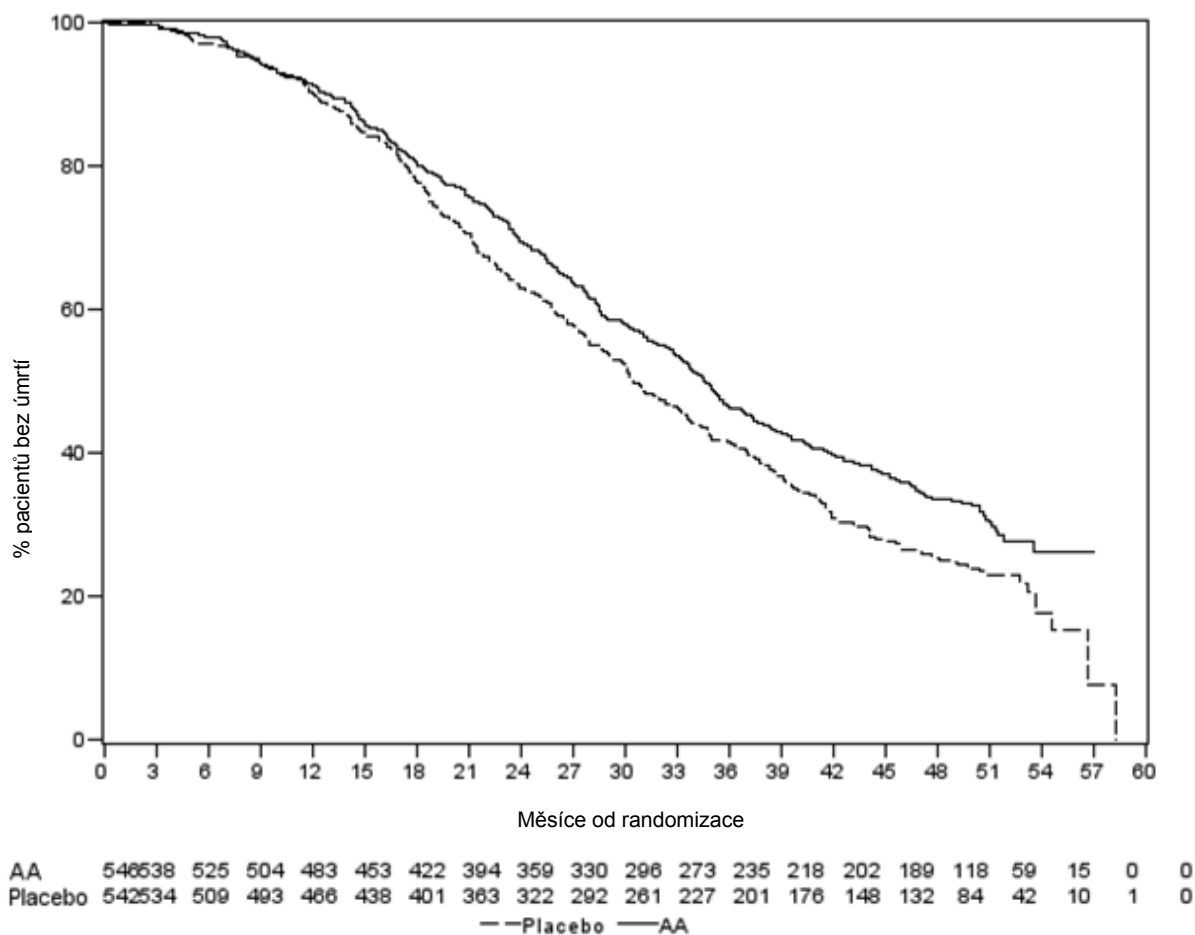
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	Nedosaženo (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
hodnota p*	0,0097	
Poměr rizik** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Závěrečná analýza celkového přežití</b>		
Úmrtí (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,2 (28,7; 33,3)
hodnota p*	0,0033	
Poměr rizik** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nebylo stanoveno

\* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

\*\* Poměr rizik < 1 je ve prospěch přípravku ZYTIGA

**Obrázek 5: Kaplan Meierovy křivky přežití u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií, závěrečná analýza**



Navíc k pozorovaným zlepšením celkového přežití a rPFS byl u léčby přípravkem ZYTIGA oproti placebu prokázán přínos ve všech měřených sekundárních cílových parametrech, jak je uvedeno dále:

Doba do progresu založená na kritériích PCWG2: Medián doby do progresu PSA byl 11,1 měsíce u pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA a 5,6 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,488; 95% CI: (0,420; 0,568),  $p < 0,0001$ ]. Doba do PSA progresu byla při léčbě přípravkem ZYTIGA přibližně dvojnásobná (poměr rizik = 0,488). Podíl pacientů s potvrzenou PSA odpovědí byl

vyšší ve skupině s přípravkem ZYTIGA než ve skupině s placebem (62 % vs. 24 %;  $p < 0,0001$ ). U pacientů s měřitelným onemocněním měkkých tkání byly při léčbě přípravkem ZYTIGA pozorovány významně vyšší počty kompletních nebo parciálních odpovědí nádoru.

Doba do použití opioidu kvůli nádorové bolesti: Medián doby do použití opioidu kvůli bolesti spojené s nádorem prostaty byl v době konečné analýzy 33,4 měsíce u pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA a 23,4 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,721 95%CI: [0,614; 0,846],  $p = 0,0001$ ).

Doba do zahájení cytotoxické léčby: Medián doby do zahájení cytotoxické léčby byl u pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA 25,2 měsíce a 16,8 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,580; 95%CI: (0,487; 0,691),  $p < 0,0001$ ].

Doba do zhoršení skóre ECOG o  $\geq 1$  bod: Medián doby do zhoršení skóre ECOG o  $\geq 1$  bod byl u pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA 12,3 měsíce a 10,9 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,821; 95%CI: (0,714; 0,943),  $p = 0,0053$ ].

Následující výstupy hodnocení prokázaly statisticky významnou výhodu ve prospěch léčby přípravkem ZYTIGA:

Objektivní odpověď: Objektivní odpověď byla definována jako podíl pacientů s měřitelným onemocněním, kteří dosáhli kompletní nebo parciální odpovědi podle RECIST kritérií (pro hodnocení lymfatických uzlin jako cílových lézí byla vyžadována počáteční velikost  $\geq 2$  cm). Podíl pacientů s měřitelným onemocněním na počátku, kteří měli objektivní odpověď, byl ve skupině s přípravkem ZYTIGA 36 % a ve skupině s placebem 16 % ( $p < 0,0001$ ).

Bolest: Léčba přípravkem ZYTIGA významně snižovala riziko progresse průměrné intenzity bolesti o 18 % ve srovnání s placebem ( $p = 0,0490$ ). Medián doby do progresse byl 26,7 měsíce ve skupině s přípravkem ZYTIGA a 18,4 měsíce ve skupině s placebem.

Doba do snížení FACT-P (celkové skóre): Léčba přípravkem ZYTIGA snižovala ve srovnání s placebem riziko snížení FACT-P (celkové skóre) o 22 % ( $p = 0,0028$ ). Medián doby do snížení FACT-P (celkové skóre) byl 12,7 měsíce ve skupině s přípravkem ZYTIGA a 8,3 měsíce ve skupině s placebem.

#### *Studie 301 (pacienti, kteří dříve dostávali chemoterapii)*

Studie 301 zahrnovalo pacienty, kteří byli dříve léčeni docetaxelem. Nebylo požadováno, aby pacienti dosáhli progresse během léčby docetaxelem, protože toxicita této chemoterapie může vést k vysazení. Pacienti dostávali ve studii léčbu až do doby, než byla pozorována progresse PSA (potvrzený 25% vzestup nad pacientův výchozí stav/nadir) zároveň s protokolem definovanou radiologickou progresí a symptomatickou nebo klinickou progresí. Z této studie byli vyloučeni pacienti s předchozí léčbou karcinomu prostaty ketokonazolem. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití.

Medián věku pacientů zahrnutých do studie byl 69 let (rozpětí 39 – 95). Počet pacientů léčených přípravkem ZYTIGA podle rasy byl následující: 737 bělochů (93,2 %), 28 černochů (3,5 %), 11 asiátů (1,4 %) a 14 ostatních (1,8 %). Jedenáct procent zahrnutých pacientů mělo ECOG skóre 2; u 70 % existoval radiologický průkaz progresse onemocnění buď se zvýšením PSA, nebo bez něj; 70 % dostávalo v minulosti cytotoxickou chemoterapii a 30 % podstoupilo dvě chemoterapie. Metastázy v játrech byly přítomny u 11 % pacientů léčených přípravkem ZYTIGA.

Podle plánované analýzy provedené po 552 pozorovaných úmrtích zemřelo ve skupině léčené přípravkem ZYTIGA 42 % (333 z 797) pacientů ve srovnání s placebem, kde zemřelo 55 % (219 z 398). U pacientů léčených přípravkem ZYTIGA bylo pozorováno statisticky významné zlepšení mediánu celkového přežití (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Celkové přežití pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a zároveň analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**

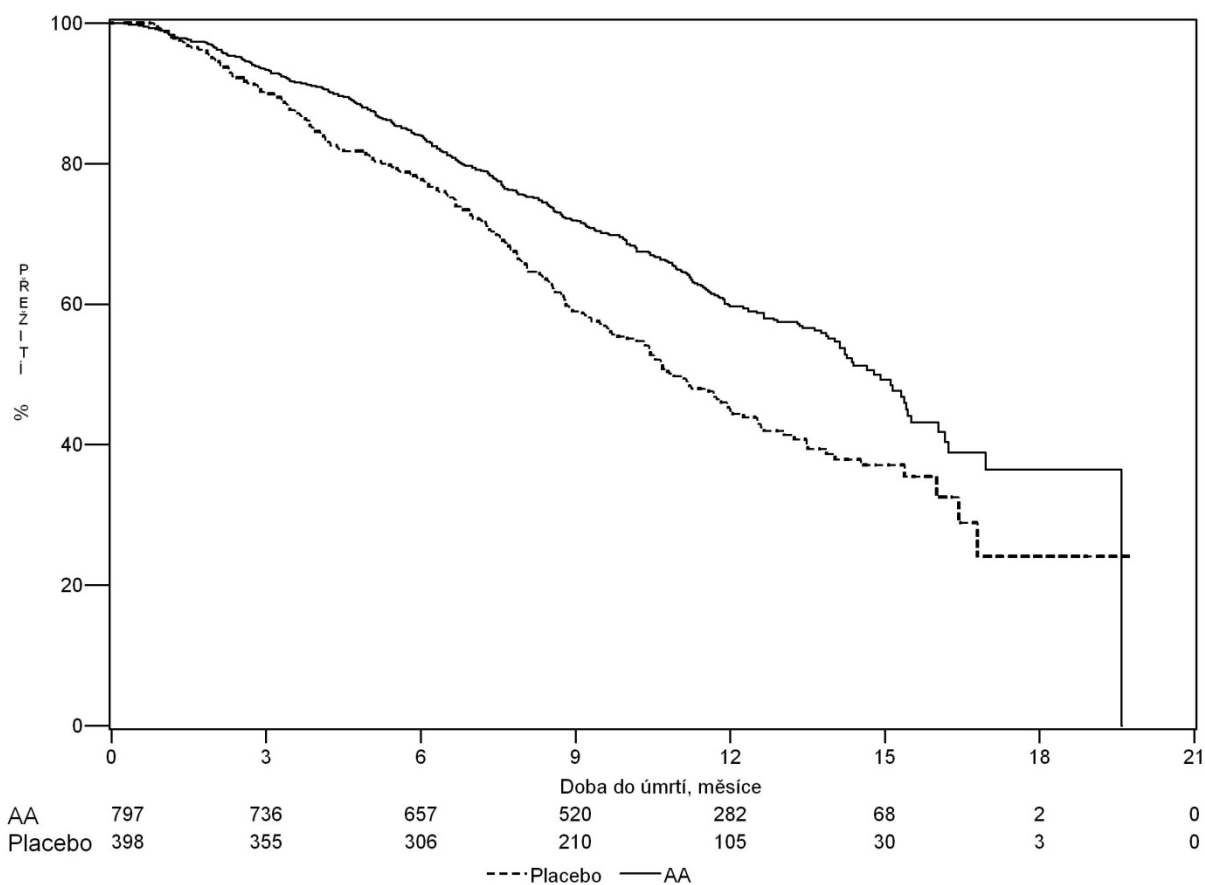
	<b>ZYTIGA (n = 797)</b>	<b>Placebo (n = 398)</b>
<b>Primární analýza přežití</b>		
Úmrtí (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p hodnota <sup>a</sup>	< 0,0001	
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Aktualizovaná analýza přežití</b>		
Úmrtí (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle ECOG skóre účinnosti (0 - 1 vs. 2), skóre bolesti (chybějící vs. přítomna), počtu předchozích chemoterapeutických režimů (1 vs. 2), a typu progresse onemocnění (pouze PSA vs. radiografická).

<sup>b</sup> Poměr rizik je odvozen ze stratifikovaného proporcionalního modelu rizika. Poměr rizik < 1 je ve prospěch přípravku ZYTIGA.

Ve všech časových bodech vyhodnocení po několika úvodních měsících léčby přežívalo více pacientů léčených přípravkem ZYTIGA ve srovnání s pacienty léčenými placebem (viz obrázek 6).

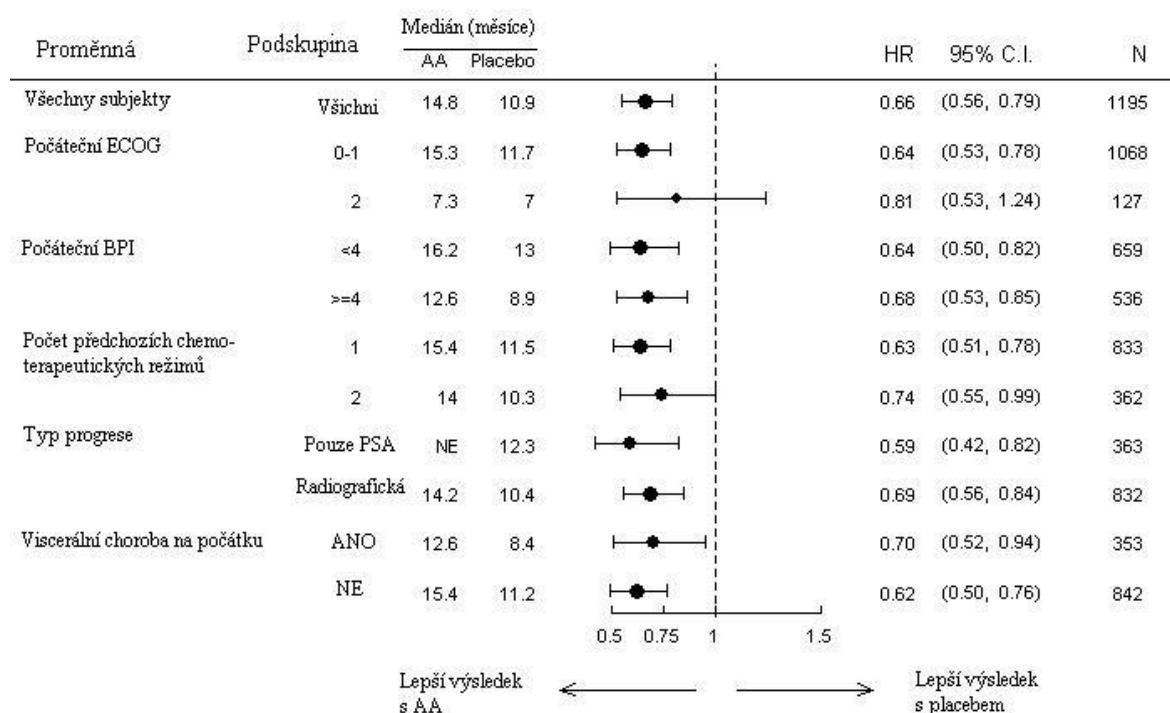
**Obrázek 6: Kaplan Meierovy křivky přežití pro pacienty léčené buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a zároveň analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**



AA = ZYTIGA

Analýza přežití u podskupin ukázala přínos léčby přípravkem ZYTIGA pro přežití (viz obrázek 7).

**Obrázek 7: Celkové přežití podle podskupin: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti**



AA = ZYTIGA; BPI = Brief Pain Inventory (dotazník bolesti); C.I. = interval spolehlivosti; ECOG = skóre účinnosti východní pracovní onkologické skupiny; HR = poměr rizik; NE = nelze vyhodnotit

Navíc k pozorovanému zlepšení celkového přežití byly všechny sekundární cílové parametry studie lepší pro přípravek ZYTIGA a zlepšení bylo po úpravě pro opakované testování statisticky signifikantní:

U pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA se objevil významně vyšší celkový počet odpovědí týkající se PSA (definováno jako 50% snížení oproti výchozímu stavu), a to 38 % oproti placebo, kde byl podíl odpovědi 10 %,  $p < 0,0001$ .

Medián doby do progresse PSA byl 10,2 měsíce u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a 6,6 měsíce u pacientů léčených placebem [HR = 0,580; 95% CI: (0,462; 0,728),  $p < 0,0001$ ].

Medián přežití bez radiologické progresse byl 5,6 měsíce u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a 3,6 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,673; 95% CI: (0,585; 0,776),  $p < 0,0001$ ].

### Bolest

Podíl pacientů se zmírněním bolesti byl statisticky významně vyšší ve skupině s přípravkem ZYTIGA oproti skupině s placebem (44 % vs. 27 %,  $p = 0,0002$ ). Pacient se zmírněním bolesti byl definován jako ten, u kterého došlo během 24 hodin alespoň ke 30% zmírnění od výchozího stavu dle BPI-SF skóre intenzity nejhorší bolesti, aniž by tomuto pacientovi byla podávána další analgetika, při čemž toto zlepšení bylo pozorováno ve dvou po sobě jdoucích vyhodnoceních s odstupem čtyř týdnů. Úleva od bolesti byla hodnocena pouze u pacientů s výchozím skóre bolesti  $\geq 4$  a nejméně jedním skóre bolesti po zahájení léčby ( $n = 512$ ).

Ke zhoršení bolesti po 6 měsících (22 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 38 %) a po 18 měsících (35 % vs. 46 %) došlo u menšího podílu pacientů léčených přípravkem ZYTIGA oproti placebo. Zhoršení bolesti bylo definováno jako zvýšení BPI-SF skóre intenzity nejhorší bolesti oproti výchozímu stavu o  $\geq 30$  % během předchozích 24 hodin, aniž došlo ke snížení podávání analgetik a které bylo pozorováno ve dvou po sobě jdoucích návštěvách. Doba do progresse bolesti u 25. percentilu byla 7,4 měsíce ve skupině s přípravkem ZYTIGA oproti 4,7 měsíce ve skupině s placebem.

### Skeletální účinky

Nižší podíl skeletálních účinků se projevil u skupiny pacientů léčených přípravkem ZYTIGA oproti skupině s placebem po 6 měsících (18 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 40 %) a po 18 měsících (35 % vs. 40 %). Doba do prvního skeletálního účinku na 25. percentilu u skupiny s přípravkem ZYTIGA (9,9 měsíce) byla dvojnásobná oproti kontrolní skupině (4,9 měsíce). Skeletální účinek byl definován jako patologická fraktura, komprese páteře, paliativní radiace kostí, chirurgie kostí.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ZYTIGA u všech podskupin pediatrické populace u pokročilého karcinomu prostaty. Informace o pediatrickém použití viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika abirateronu a abirateron-acetátu po perorálním podání abirateron-acetátu byla studována u zdravých subjektů, pacientů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty a u subjektů bez zhoubného nádoru s poruchou funkce jater nebo ledvin. Abirateron-acetát je *in vivo* rychle metabolizován na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů (viz bod 5.1).

### Absorpce

Po perorálním podání abirateron-acetátu nalačno je doba do dosažení maximální koncentrace abirateronu v plazmě přibližně 2 hodiny.

Podání abirateron-acetátu s potravou vede ve srovnání s podáním nalačno až k 10násobnému (AUC) a až 17násobnému ( $C_{max}$ ) vzestupu střední hodnoty systémové expozice abirateronu v závislosti na obsahu tuku v potravě. Při obvyklém složení potravy může podání přípravku ZYTIGA vést k velmi variabilním expozicím. Proto se ZYTIGA nesmí užívat spolu s jídlem. Je nutno ji užívat alespoň dvě hodiny po jídle a další jídlo se nesmí konzumovat alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA. Tablety se polykají celé spolu s vodou (viz bod 4.2).

### Distribuce v organismu

Vazba  $^{14}C$ -abirateronu na plazmatické bílkoviny je 99,8 %. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 5 630 l, což ukazuje, že abirateron je extenzivně distribuován do periferních tkání.

### Biotransformace

Po perorálním podání  $^{14}C$ -abirateron-acetátu v tobolece se abirateron-acetát hydrolyzuje na abirateron; ten je potom dále metabolizován, včetně sulfatace, hydroxylace a oxidace, převážně v játrech. Většina cirkulující radioaktivity (přibližně 92 %) je nalezena ve formě metabolitů abirateronu. Z 15 detekovatelných metabolitů jsou 2 metabolity hlavní, abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfátu, z nichž každý vykazuje přibližně 43 % celkové radioaktivity.

### Eliminace z organismu

Průměrný plazmatický poločas abirateronu na základě stanovení u zdravých subjektů je přibližně 15 hodin. Po perorálním podání 1 000 mg  $^{14}C$ -abirateron-acetátu se přibližně 88 % radioaktivity objeví ve stolici a přibližně 5 % v moči. Nejčastější sloučeniny přítomné ve stolici jsou nezměněný abirateron-acetát a abirateron (přibližně 55 %, resp. 22 % podané dávky).

### Porucha funkce jater

Farmakokinetika abirateron-acetátu byla zkoumána u subjektů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh tříd A a B) a u zdravých kontrolních subjektů. Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s mírnou poruchou funkce jater zvýšila přibližně o 11 % a u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater přibližně o 260 %. Průměrný poločas abirateronu je prodloužen přibližně na 18 hodin u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a na 19 hodin u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater.

V další studii byla zkoumána farmakokinetika abirateronu u subjektů s již existující závažnou (n = 8) poruchou funkce jater (Child- Pugh třída C) a v kontrolní skupině u 8 zdravých subjektů s normální funkcí jater. AUC abirateronu se zvýšilo přibližně o 600 % a podíl volného léčiva se zvýšil o 80 % u subjektů se závažnou poruchou funkce jater ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater.

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater je nutno užití abirateron-acetátu důkladně posoudit, přínos by měl jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 4.4). Pacientům se závažnou poruchou funkce jater se abirateron-acetát nesmí podávat (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

U pacientů, u kterých vznikne hepatotoxicita během léčby, může být nutné léčbu přerušit nebo dávku upravit (viz body 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika abirateron-acetátu byla srovnávána u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu stabilizovaných na hemodialýze proti kontrolním subjektům s normální funkcí ledvin.

Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu na hemodialýze nezvýšila. Podání u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně závažné poruchy funkce ledvin, nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2).

U pacientů s karcinomem prostaty a závažnou poruchou funkce ledvin však není klinická zkušenost. U těchto pacientů se doporučuje opatrnost.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve všech studiích toxicity na zvířatech byly hladiny cirkulujícího testosteronu výrazně sníženy.

V důsledku toho byly pozorovány snížení hmotnosti orgánů, morfologické a/nebo histopatologické změny reprodukčních orgánů, nadledvin, hypofýzy a mléčných žláz. Všechny změny byly úplně nebo částečně reverzibilní. Změny na reprodukčních orgánech a na orgánech citlivých na androgeny jsou konzistentní s farmakologií abirateronu. Všechny hormonální změny související s léčbou se znormalizovaly nebo se zdálo, že se normalizují po 4týdenním rekonvalescenčním období.

Ve studiích fertility jak u samců tak i samic potkanů snižoval abirateron-acetát fertilitu, což bylo kompletně reverzibilní mezi 4. až 16. týdnem po ukončení jeho podávání.

Ve studiích vývojové toxicity u potkanů ovlivňoval abirateron-acetát březost, včetně snížení hmotnosti plodu a přežití. Byly pozorovány účinky na externí pohlavní orgány, ačkoli abirateron-acetát nebyl teratogenní.

V těchto studiích fertility a vývojové toxicity provedených u potkanů byly všechny účinky spojené s farmakologickou aktivitou abirateronu.

Kromě změn na reprodukčních orgánech pozorovaných ve studiích toxicity na zvířatech neukazují předklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu na zvláštní riziko pro člověka. Abirateron-acetát nebyl karcinogenní v 6-měsíční studii transgenních myší (Tg.rasH2). Ve 24-měsíční studii karcinogenity u potkanů zvýšil abirateron-acetát incidenci nádorů z intersticiálních buněk varlat. Tento nález je dáván do souvislosti s farmakologickým působením abirateronu a je považován za specifický pro potkany. Abirateron-acetát nebyl karcinogenní u samic potkanů.

Léčivá látka abirateron představuje riziko pro životní prostředí zejména pro vodní toky a ryby.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy  
Monohydrát laktosy  
Magnesium-stearát  
Povidon (K 29-32)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Natrium-lauryl-sulfát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Kulaté bílé HDPE lahvičky uzavřené polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 120 tablet. Každé balení obsahuje jednu lahvičku.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Vzhledem k mechanismu účinku může tento léčivý přípravek poškodit vyvíjející se plod; proto by těhotné ženy a ženy, které mohou být těhotné, neměly zacházet s přípravkem bez ochrany, např. rukavic.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 5.3)

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/714/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. září 2011

Datum posledního prodloužení: 26. května 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYTIGA 500 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 253,2 mg laktosy a 13,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Nachové oválné potahované tablety (20 mm dlouhé x 10 mm široké) s vyraženým „AA“ na jedné straně a „500“ na druhé straně .

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

ZYTIGA je indikována spolu s prednisonem nebo prednisolonem:

- k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivací (ADT) (viz bod 5.1)
- k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci (mCRPC) u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen - deprivace léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována (viz bod 5.1);
- k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek je předepisován lékařem se specializací v příslušném oboru.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 1 000 mg (dvě 500 mg tablety) jako jednorázová denní dávka, která se nesmí užít s jídlem (viz „Způsob podání“ níže). Užívání tablet s jídlem zvyšuje systémovou expozici abirateronu (viz body 4.5 a 5.2).

#### *Dávkování prednisonu nebo prednisolonu*

Při mHSPC se ZYTIGA používá s 5 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

Při mCRPC se ZYTIGA používá s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu denně.

U pacientů bez chirurgické kastrace musí léková kastrace pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) během léčby pokračovat.

#### Doporučené sledování

Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Jednou měsíčně je nutno kontrolovat krevní tlak, hladinu draslíku

v séru a retenci tekutin. Pacienty se závažným rizikem městnavého srdečního selhání je však nutno během prvních třech měsíců léčby monitorovat každé 2 týdny a dále měsíčně (viz bod 4.4).

U pacientů s preexistující hypokalemií nebo u pacientů, u kterých se během léčby přípravkem ZYTIGA vyvine hypokalemie, je nutno zvážit udržování hladin draslíku pacienta  $\geq 4,0$  mmol/l. U pacientů, u kterých se vyvinou toxicity stupně  $\geq 3$ , včetně hypertenze, hypokalemie, otoku a jiných nemineralokortikoidních toxicit, je nutno léčbu ukončit a zahájit potřebná léčebná opatření. Léčbu přípravkem ZYTIGA nelze obnovit, dokud se příznaky toxicity nezlepší na stupeň 1 nebo k počátečním hodnotám.

V případě vynechání dávky buď přípravku ZYTIGA nebo prednisonu či prednisolonu se v léčbě pokračuje další den obvyklou denní dávkou.

#### *Hepatotoxicita*

U pacientů, u nichž se během léčby vyvine hepatotoxicita [zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) nad 5násobek horní hranice normálu (ULN)], je nutno okamžitě přerušit léčbu (viz bod 4.4). Obnovení léčby po návratu funkčních jaterních testů k výchozímu stavu u pacienta může být provedeno sníženou dávkou 500 mg (jedna tableta) jednou denně. U pacientů, u nichž byla léčba znovu zahájena, je nutno monitorovat transaminázy alespoň jednou za dva týdny do doby tří měsíců a dále jednou za měsíc. Objeví-li se hepatotoxicita i u snížené dávky 500 mg denně, má být léčba ukončena.

Objeví-li se závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST 20násobná oproti ULN) kdykoli během léčby, je nutno léčbu ukončit a u těchto pacientů nemá být léčba znovu zahájena.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s již existující lehkou poruchou funkce jater, Child-Pugh třídy A, není nutná úprava dávky.

Ukázalo se, že středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh třídy B) zvyšuje systémovou expozici abirateronu po jednorázovém perorálním podání 1 000 mg abirateron-acetátu přibližně čtyřikrát (viz bod 5.2). Neexistují údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu po podání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B nebo C). Nelze předpokládat žádnou úpravu dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití přípravku ZYTIGA důkladně posoudit, přínos by měl jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se přípravek ZYTIGA nesmí podávat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů s karcinomem prostaty a těžkou poruchou funkce ledvin však nejsou žádné klinické zkušenosti. U těchto pacientů je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku ZYTIGA u pediatrické populace.

#### Způsob podání

Přípravek ZYTIGA je určen k perorálnímu podání.

Tablety se užívají alespoň dvě hodiny po jídle a po užití tablet se nesmí nic jíst po dobu alespoň jedné hodiny. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět (viz bod 4.6).
- Závažná porucha funkce jater [Child-Pugh třídy C (viz body 4.2, 4.4 a 5.2)].
- Přípravek ZYTIGA s prednisonem nebo prednisolonem je kontraindikován s Ra-223.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypertenze, hypokalemie, retence tekutin a srdeční selhání způsobené vzestupem mineralokortikoidů  
ZYTIGA může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin (viz bod 4.8) jako důsledek zvýšených hladin mineralokortikoidů, které se objeví na základě inhibice CYP17 (viz bod 5.1). Při současném podání s kortikoidem dojde ke snížení vylučování adrenokortikotropního hormonu (ACTH), což má za následek snížení incidence a závažnosti těchto nežádoucích účinků. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie (např. u pacientů užívajících srdeční glykosidy) nebo retence tekutin (např. u pacientů se srdečním selháním, závažnou nebo nestabilní anginou pectoris, recentním infarktem myokardu nebo komorovou arytmií a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin) negativně ovlivnit jejich základní onemocnění.

Přípravek ZYTIGA je nutno užívat s opatrností u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního onemocnění. Studie fáze 3 u přípravku ZYTIGA vyloučila pacienty s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným onemocněním srdce, které se klinicky manifestovalo jako infarkt myokardu nebo arteriální trombotické příhody v posledních 6 měsících, pacienty se závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo selháváním srdce třídy III nebo IV (studie 301) podle New York Heart Association (NYHA) nebo srdečním selháváním třídy II až IV (studie 3011 a 302) nebo se snížením ejekční frakce pod 50 %. Ze studií 3011 a 302 byli vyloučeni pacienti s fibrilací síní nebo dalšími srdečními arytmiemi vyžadujícími podávání léčiv. Bezpečnost přípravku ZYTIGA u pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF) < 50 % nebo třídy III nebo IV NYHA srdečního selhání (ve studii 301) nebo třídy II až IV srdečního selhání (ve studiích 3011 a 302) nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1).

Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání (např. s anamnézou srdečního selhání, nekontrolované hypertenze nebo srdečních příhod, jako například ischemická choroba srdeční) je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí (např. echokardiogram). Před zahájením léčby přípravkem ZYTIGA je nutno léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. Je nutno upravit a kontrolovat hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Během léčby je nutno monitorovat krevní tlak, sérové hladiny draslíku, retenci tekutin (přírůstek tělesné hmotnosti, periferní otoky) a další známky a příznaky městnavého srdečního selhání každé 2 týdny během 3 měsíců a dále měsíčně, a abnormality korigovat. U pacientů s hypokalemií bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou přípravkem ZYTIGA. Posouzení funkce srdce se provede, jak je klinicky indikováno, zahájí se vhodná léčba, a je-li přítomen klinicky významný pokles funkce srdce (viz bod 4.2), zváží se ukončení léčby tímto přípravkem.

##### Hepatotoxicita a porucha funkce jater

V kontrolovaných klinických studiích se vyskytla významná zvýšení hodnot jaterních enzymů, což vedlo k ukončení léčby nebo změnám dávkování (viz bod 4.8). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Objeví-li se klinické příznaky, které ukazují na hepatotoxicitu, je nutno okamžitě stanovit transaminázy v séru. Pokud kdykoli dojde ke zvýšení ALT nebo AST nad 5násobek ULN, je nutno léčbu přerušit a pečlivě sledovat funkci jater. Obnovení léčby lze provést po navrácení jaterních testů pacienta k normálu a s podáváním nižší dávky (viz bod 4.2).

Vyvine-li se u pacientů kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT nebo AST odpovídající 20násobku ULN), je nutno léčbu ukončit a u těchto pacientů se nemá léčba znovu zahajovat.

Pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou byli z klinických studií vyloučeni; neexistují tedy údaje, které by použití přípravku ZYTIGA v této populaci podporovaly.

Nejsou dostupné údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti opakovaných dávek abirateron-acetátu při podání pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B nebo C). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití přípravku ZYTIGA důkladně posoudit, přínos by měl jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 5.2). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se přípravek ZYTIGA nesmí podávat (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní hepatitidy, některé s fatálními následky (viz bod 4.8).

#### Ukončení léčby kortikosteroidy a zvládání stresových situací

Je-li ukončeno podávání prednisonu nebo prednisolonu, je nutná opatrnost a pacienty je nutno monitorovat, zda se u nich nerozvíjí adrenokortikální insuficience. Pokračuje-li se v léčbě přípravkem ZYTIGA po vysazení kortikosteroidů, je nutno pacienty sledovat, zda se u nich neobjeví příznaky zvýšené hladiny mineralokortikoidů (viz informace výše).

U pacientů, kterým je podáván prednison nebo prednisolon a kteří jsou vystaveni neobvyklému stresu, může být indikováno zvýšené dávkování kortikosteroidů před stresovou situací, během ní i po ní.

#### Kostní denzita

U mužů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty se může vyskytnout snížená kostní denzita. Podávání přípravku ZYTIGA v kombinaci s glukokortikoidy může tento účinek zvýšit.

#### Pacienti, kterým byl dříve podáván ketokonazol

U pacientů, kterým byl k léčbě karcinomu prostaty dříve podáván ketokonazol, lze očekávat snížený počet odpovědí.

#### Hyperglykemie

Užívání glukokortikoidů může zvyšovat hyperglykémii, proto je u pacientů s diabetem nutno často měřit glykémii.

#### Užívání s chemoterapií

Bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku ZYTIGA s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny (viz bod 5.1).

#### Nesnášenlivost pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje také více než 1,18 mmol (nebo 27 mg) sodíku na dávku dvou tablet. To je nutno zohlednit u pacientů s dietou se sníženým přísunem sodíku.

#### Potenciální rizika

U mužů s metastazujícím karcinomem prostaty, včetně pacientů léčených přípravkem ZYTIGA, se mohou objevit anemie a sexuální dysfunkce.

#### Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených přípravkem ZYTIGA byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina případů se vyvinula během prvních 6 měsíců léčby a ustoupila po ukončení podávání přípravku ZYTIGA. U pacientů léčených současně léčivými přípravky, o kterých je známo, že jsou spojeny s myopatií/rhabdomyolýzou, se doporučuje opatrnost.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Z důvodu rizika snížené expozice abirateronem (viz bod 4.5) je nutné vyvarovat se během léčby podávání silných induktorů CYP3A4, ledaže by nebyla dispozici jiná alternativní terapeutická léčba.

#### Kombinace abirateronu a prednisonu/prednisolonu s Ra-223

Léčba abirateronem a prednisonem/prednisolonem v kombinaci s Ra-223 je kontraindikována (viz bod 4.3) z důvodu zvýšeného rizika fraktur a sklonu ke zvýšené mortalitě mezi asymptomatickými nebo mírně symptomatickými pacienty s karcinomem prostaty, což bylo pozorováno v klinických studiích. Následnou léčbu Ra-223 se doporučuje nezahajovat alespoň 5 dní po poslední dávce přípravku ZYTIGA v kombinaci s prednisonem/prednisolonem.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Vliv potravy na abirateron-acetát

Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateron-acetátu. Účinnost a bezpečnost při podávání s jídlem nebyla stanovena, proto se nesmí tento přípravek užívat s jídlem (viz body 4.2 a 5.2).

### Interakce s jinými léčivými přípravky

#### *Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivňovat expozice abirateron-acetátu*

V klinické studii farmakokinetických interakcí na zdravých dobrovolnících, kteří byli předlženi rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, v dávce 600 mg denně po dobu 6 dní, po které následovala jednorázová dávka 1 000 mg abirateron-acetátu, se průměrná plazmatická AUC<sub>∞</sub> abirateronu snížila o 55 %.

Během léčby je nutno se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoinu, karbamazepinu, rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu, fenobarbitalu, třezalce tečkované [*Hypericum perforatum*]), ledaže by nebyla k dispozici jiná alternativní léčba.

V samostatné klinické studii farmakokinetických interakcí na zdravých dobrovolnících nemělo současné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, klinicky významný účinek na farmakokinetiku abirateronu.

#### *Potenciál ovlivňovat expozice jiných léčivých přípravků*

Abirateron je inhibitorem jaterních léky metabolizujících enzymů CYP2D6 a CYP2C8. Ve studii, kde se stanovovaly účinky abirateron-acetátu (podaného spolu s prednisonem) na jednorázovou dávku dextromethorfanu, který je substrátem CYP2D6, byla systémová expozice (AUC) dextromethorfanu zvýšena přibližně 2,9násobně. AUC<sub>24</sub> dextromethorfanu, aktivního metabolitu dextromethorfanu, byla zvýšena přibližně o 33 %.

Opatrnost je nutná při současném podávání s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6, zejména s léčivými přípravky, které mají úzkou terapeutickou šíři. Je nutno zvážit snížení dávek léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 s úzkou terapeutickou šíří. Příkladem léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6 jsou metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oxykodon a tramadol (poslední tři léčivé látky potřebují CYP2D6 k vytvoření svých účinných analgetických metabolitů).

V klinické studii lékových interakcí týkajících se CYP2C8 u zdravých jedinců byla AUC pioglitazonu zvýšena o 46 % a AUC aktivních metabolitů pioglitazonu MIII a MIV byla u každého snížena o 10 %, pokud byl pioglitazon podáván společně s jednorázovou dávkou 1000 mg abirateron-acetátu. Ačkoli tyto výsledky naznačují, že se neočekává žádné klinicky významné zvýšení expozice, pokud je přípravek ZYTIGA podáván v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou převážně eliminovány pomocí CYP2C8, mají být pacienti sledováni pro známky toxicity související se substráty CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem, jsou-li užívány současně.

Údaje získané *in vitro* ukázaly, že hlavní metabolity abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfát inhibují jaterní transportér OATP1B1 a v důsledku toho může dojít ke zvýšení koncentrace léčivých látek vylučovaných OATP1B1. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by potvrdily interakce s tímto transportérem.

#### *Užívání s přípravky, které prodlužují QT interval*

Vzhledem k tomu, že androgen deprivace léčba může prodlužovat QT interval, je doporučena opatrnost, pokud je přípravek ZYTIGA užíván spolu s léčivými přípravky, které prodlužují interval QT nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika atd.

#### *Užívání se spironolaktonem*

Spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny prostatického specifického antigenu (PSA). Užívání s přípravkem ZYTIGA se nedoporučuje (viz bod 5.1).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Neexistují údaje o podávání přípravku ZYTIGA v těhotenství a tento přípravek není určen k podávání ženám ve fertilním věku.

##### Antikoncepce u mužů a žen

Není známo, zda jsou abirateron nebo jeho metabolity přítomny v spermatu. Při sexuální aktivitě s těhotnou ženou musí pacient použít kondom. Při sexuální aktivitě s ženou ve fertilním věku musí pacient použít kondom a zároveň další účinnou antikoncepční metodu. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

##### Těhotenství

ZYTIGA není určena ženám a je kontraindikována u těhotných žen nebo u žen, které by mohly otěhotnět (viz body 4.3 a 5.3).

##### Kojení

ZYTIGA není určena k podávání ženám.

##### Fertilita

Abirateron ovlivňoval fertilitu u samců i samic potkanů, ale tyto účinky byly plně reverzibilní (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek ZYTIGA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V analýze nežádoucích účinků složených studií fáze 3 s přípravkem ZYTIGA byly nežádoucími účinky pozorovanými u  $\geq 10$  % pacientů periferní otok, hypokalemie, hypertenze, a infekce močových cest a zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo zvýšení aspartátaminotransferázy.

Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční onemocnění, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickou alveolitidou.

ZYTIGA může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin; jedná se o farmakodynamický následek jejího mechanismu účinku. Ve studiích fáze 3 byly předpokládané mineralokortikoidní nežádoucí účinky pozorovány častěji u pacientů léčených abirateron-acetátem než u pacientů léčených placebem: hypokalemie 18 % vs. 8 %, hypertenze 22 % vs. 16 % a retence tekutin (periferní otok) 23 % vs. 17 %. U pacientů léčených abirateron-acetátem byla hypokalemie CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 pozorována u 6 %, respektive u 2 % pacientů, hypertenze CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 se vyskytla u 8 %, resp. 5 % pacientů a retence tekutin (periferní edém) stupňů 3 a 4 byla pozorována u každého stupně u 1 % pacientů. Mineralokortikoidní účinky byly většinou lékařsky úspěšně zvládnutelné. Současné podávání kortikosteroidů incidenci a závažnost těchto nežádoucích účinků snižuje (viz bod 4.4).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Ve studiích u pacientů s pokročilým metastazujícím karcinomem prostaty, kterým byl podáván analog LHRH nebo pacientů dříve léčených orchiektomií, byla ZYTIGA podávána v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem (buď 5 nebo 10 mg denně v závislosti na indikaci).

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a během postmarketingového sledování s přípravkem ZYTIGA jsou uvedeny dále dle kategorií četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích a postmarketingovém sledování**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek a frekvence</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Velmi časté: infekce močových cest Časté: sepse
<b>Endokrinní poruchy</b>	Méně časté: adrenální insuficience
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi časté: hypokalemie Časté: hypertriglyceridemie
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté: srdeční selhání*, angina pectoris, fibrilace síní, tachykardie Méně časté: jiné arytmie Není známo: infarkt myokardu, prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Vzácné: alergická alveolitida <sup>a</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	Velmi časté: hypertenze
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté: průjem Časté: dyspepsie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Velmi časté: zvýšení ALT a/nebo zvýšení AST <sup>b</sup> Vzácné: fulminantní hepatitida, akutní selhání jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Časté: vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Méně časté: myopatie, rhabdomyolýza
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Časté: hematurie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté: periferní otok
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Časté: zlomeniny**

\* Srdeční selhání zahrnuje také městnavé srdeční selhání, dysfunkci levé komory a snížení ejekční frakce

\*\* Zlomeniny zahrnují osteoporózu a všechny zlomeniny s výjimkou patologických zlomenin

<sup>a</sup> spontánní hlášení z postmarketingového sledování

<sup>b</sup> Zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo aspartátaminotransferázy zahrnuje zvýšení ALT, zvýšení AST a abnormální jaterní funkce.

U pacientů léčených abirateron-acetátem se vyskytly následující nežádoucí účinky CTCAE (verze 4.0) stupně 3 závažnosti: hypokalemie 5 %, infekce močových cest 2 %, zvýšení alaninaminotrasferázy a/nebo aspartátaminotrasferázy 4 %, hypertenze 6 %, , zlomeniny 2 %, periferní otok, srdeční selhání a fibrilace síní, vše s frekvencí 1 %. Hypertriglyceridemie a angina pectoris CTCAE (verze 4.0) stupně 3 se vyskytly u  $< 1$  % pacientů. Infekce močových cest, zvýšení alaninaminotrasferázy a/nebo aspartátaminotrasferázy, hypokalémie, srdeční selhání, fibrilace síní a zlomeniny CTCAE (verze 4.0) stupně 4 se vyskytly u  $< 1$  % pacientů.

U hormonálně senzitivní populace byla pozorována vyšší incidence hypertenze a hypokalémie (studie 3011). U hormonálně senzitivní populace (studie 3011) byla hypertenze hlášena u 36,7 % pacientů v porovnání s 11,8 % a 20,2 % ve studiích 301 a 302. U hormonálně senzitivní populace (studie 3011) byla hypokalémie pozorována u 20,4 % pacientů v porovnání s 19,2 % a 14,9 % v 301 a 302.

Incidence a závažnost nežádoucích příhod byla vyšší v podskupině pacientů s výchozím stupněm výkonnostního stavu ECOG2 a rovněž u starších pacientů ( $\geq 75$  let).

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Kardiovaskulární účinky*

Ze všech tří studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným onemocněním srdce, které se klinicky manifestovalo jako infarkt myokardu nebo arteriální trombotické příhody v předchozích 6 měsících, pacienti se závažnou nebo nestabilní anginou pectoris nebo selháváním srdce NYHA třídy III nebo IV (studie 301) nebo třídy II až IV (studie 3011 a 302) nebo s naměřenou ejekční frakcí < 50 %. Všichni zahrnutí pacienti (jak pacienti s aktivní medikací tak i pacienti na placebo) byli zároveň léčeni antiandrogenní léčbou zejména s použitím analogů LHRH, což bylo spojeno s diabetem, infarktem myokardu, cerebrovaskulární příhodou a náhlou zástavou srdce. Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků ve studiích fáze 3 u pacientů užívajících abirateron-acetát byl ve srovnání s placebem následující: fibrilace síní 2,6 % vs. 2,0 %, tachykardie 1,9 % vs. 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs. 0,8 %, srdeční selhání 0,7 % vs. 0,2 % a arytmie 0,7 % vs. 0,5 %.

### *Hepatotoxicita*

U pacientů léčených abirateron-acetátem byla hlášena hepatotoxicita se zvýšením ALT, AST a celkového bilirubinu. Napříč klinickými studiemi fáze 3 byly hepatotoxicity stupně 3 a 4 (např. zvýšení ALT nebo AST > 5násobek horní hranice normálu nebo zvýšení bilirubinu > 1,5násobek horní hranice normálu) hlášeny u 6 % pacientů léčených abirateron-acetátem, typicky během prvních 3 měsíců po zahájení léčby. Ve studii 3011 byla hepatotoxicita stupně 3 nebo 4 pozorována u 8,4 % pacientů léčených přípravkem ZYTIGA. U deseti pacientů, kteří dostávali přípravek ZYTIGA kvůli hepatotoxicitě podávání přípravku ZYTIGA ukončeno; dva měli hepatotoxicitu stupně 2, šest mělo hepatotoxicitu stupně 3 a dva měli hepatotoxicitu stupně 4. Žádný pacient ve studii 3011 na hepatotoxicitu nezemřel. V e studiích fáze 3 bylo zhoršení jaterních testů pravděpodobnější u pacientů, jejichž jaterní testy byly zvýšeny již na počátku, ve srovnání s pacienty, jejichž jaterní testy byly na počátku normální. Došlo-li ke zvýšení ALT nebo AST na > 5násobek horní hranice normálu nebo ke zvýšení bilirubinu na > 3násobek horní hranice normálu, bylo podávání abirateron-acetátu ukončeno. Ve dvou případech došlo k významnému zvýšení hodnot výsledků jaterních testů (viz bod 4.4). U těchto dvou pacientů s normální funkcí jater na počátku léčby došlo ke zvýšení ALT nebo AST na 15 až 40násobek horní hranice normálu a ke zvýšení bilirubinu na 2 až 6násobek horní hranice normálu. Po ukončení léčby došlo u obou pacientů k normalizaci jaterních testů a jeden z pacientů byl znovu léčen bez opakovaného zvýšení jejich hodnot. Ve studii 302 byla zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 pozorována u 35 (6,5 %) pacientů léčených abirateron-acetátem. Zvýšené hladiny aminotransferáz se vrátily k normálu u všech kromě 3 pacientů (2 s novými mnohočetnými metastázami v játrech a 1 se zvýšením AST přibližně 3 týdny po poslední dávce abirateron-acetátu). Ve studiích fáze 3 byla ukončení léčby kvůli zvýšením ALT nebo AST nebo abnormálním jaterním funkcím hlášena u 1,1 % pacientů léčených abirateron-acetátem a u 0,6 % pacientů léčených placebem; kvůli hepatotoxicitě nebyla hlášena žádná úmrtí.

V klinických studiích bylo riziko hepatotoxicity omezeno vyloučením pacientů s výchozí hepatitidou nebo významnými abnormalitami v jaterních testech. Ze studie 3011 byli vyloučeni pacienti s výchozími hodnotami ALT a AST > 2,5 násobek horní hranice normálu, bilirubinu > 1,5 násobek horní hranice normálu a pacienti s aktivní nebo symptomatickou virovou hepatitidou nebo s chronickým onemocněním jater; ascitem nebo krvácivými poruchami sekundárními k dysfunkci jater. Ze studie 301 byli vyloučeni pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST  $\geq 2,5$ násobek horní hranice normálu bez přítomnosti metastáz v játrech a pacientů s výchozí hodnotou ALT a AST > 5násobek horní hranice normálu, pokud v játrech byly přítomny metastázy. Pro studii 302 nebyli pacienti s metastázami v játrech vhodní a pacienti s výchozí hodnotou ALT a AST  $\geq 2,5$ násobek horní hranice normálu byli z e studie vyloučeni. Objevující se zvýšení jaterních testů u pacientů v klinických studiích bylo rázně řešeno požadavkem přerušení léčby a povolením jejího obnovení po návratu jaterních testů na výchozí hodnoty (viz bod 4.2). U pacientů s ALT nebo AST > 20násobek horní hranice normálu nebyla léčba znovu zahájena. Bezpečnost znovuzahájení léčby u takovýchto pacientů není známa. Mechanismus hepatotoxicity nebyl vysvětlen.



#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s předávkováním u člověka jsou omezené.

Specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování je nutno ukončit podávání a zahájit obecná podpůrná opatření včetně monitorování arytmií, hypokalemie a známek a příznaků retence tekutin. Je také nutno vyšetřit funkci jater.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hormonální léčiva používaná v onkologii, jiní antagonisté hormonů a příbuzné látky, ATC kód: L02BX03

#### Mechanismus účinku

Abirateron-acetát (ZYTIGA) se *in vivo* konvertuje na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů. Abirateron selektivně inhibuje enzym 17 $\alpha$ -hydroxylázu/C17, 20-lyázu (CYP17). Tento enzym je exprimován a je nutný pro biosyntézu androgenů ve tkáních varlat, nadledvin a v nádorové tkáni prostaty. CYP17 katalyzuje přeměnu pregnenolonu a progesteronu na prekursorůy testosteronu, DHEA, resp. androstendionu 17 $\alpha$ -hydroxylací a štěpením vazby C17, 20. Inhibice CYP17 vede též ke zvýšené produkci mineralokortikoidů nadledvinami (viz bod 4.4).

Androgen-senzitivní karcinom prostaty reaguje na léčbu, která snižuje hladiny androgenů. Androgen deprivativní léčba, jako léčba analogy LHRH nebo orchiektomie, snižují produkci androgenů ve varlatech, ale neovlivňují produkci androgenů nadledvinami nebo v tumoru. Léčba přípravkem ZYTIGA, je-li podána s analogy LHRH (nebo s orchiektomií), snižuje hladinu testosteronu v séru na nedetekovatelné hodnoty (za použití komerčních metod stanovení).

#### Farmakodynamické účinky

ZYTIGA snižuje testosteron a jiné androgeny v séru na hladiny nižší, než které jsou dosaženy samotnými analogy LHRH nebo orchiektomií. To je způsobeno selektivní inhibicí enzymu CYP17 potřebného k biosyntéze androgenů. U pacientů s karcinomem prostaty slouží jako specifický biomarker PSA. Ve fázi 3 klinické studie u pacientů, u kterých selhala předchozí léčba taxany, došlo k poklesu hladin PSA alespoň o 50 % oproti výchozímu stavu u 38 % pacientů léčených abirateron-acetátem ve srovnání s 10 % pacientů léčených placebem.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku ZYTIGA byla stanovena ve třech randomizovaných placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze 3 (studie 3011, 302 a 301) u pacientů s mHSPC a mCRPC. Do studie 3011 byli zařazeni pacienti, u kterých byl nově diagnostikován (během 3 měsíců do randomizace) mHSPC, kteří měli vysoce rizikové prognostické faktory. Vysoce riziková prognóza byla definována jako přítomnost nejméně 2 z následujících 3 rizikových faktorů: (1) Gleasonovo skóre  $\geq 8$ ; (2) přítomnost 3 nebo více lézí na kostním skenu; (3) přítomnost měřitelné viscerální (kromě onemocnění lymfatických uzlin) metastázy. V aktivním rameni se přípravek ZYTIGA podával v dávce 1000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu 5 mg jednou denně vedle ADT (agonista LHRH nebo orchiektomie), což byla standardní léčba. Pacienti v kontrolním rameni dostávali ADT a placebo místo přípravku ZYTIGA a prednisonu. Ve studii 302 byli zahrnuti pacienti bez předchozí léčby docetaxelem; zatímco ve studii 301 byli zahrnuti pacienti, kteří dostávali dříve docetaxel. Pacienti užívali analog LHRH nebo podstoupili orchiektomii. V rameni s aktivní léčbou byla ZYTIGA

podávána v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně. Kontrolní skupinu tvořili pacienti, kteří dostávali placebo a nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu 5 mg dvakrát denně.

Změny v sérových koncentracích PSA samy o sobě ne vždy předpovídají klinický přínos. Ve všech studiích bylo tedy doporučeno, aby pacienti dostávali léčbu až do dosažení kritérií pro ukončení, jak jsou specifikována pro každou studii dále.

Ve všech studiích nebylo užívání se spironolaktonem povoleno, protože spironolakton se váže na androgenní receptor a může zvyšovat hladiny PSA.

### **Studie 3011 (pacienti s nově diagnostikovaným, vysoce rizikovým mHSPC)**

Ve studii 3011 (n = 1199) byl medián věku zařazených pacientů 67 let. Rozdělení počtu pacientů léčených přípravkem ZYTIGA podle příslušnosti k rasové skupině byl následující: kavkazská 832 (69,4 %), asijská 246 (20,5 %), černá nebo afroamerická 25 (2,1 %), jiná 80 (6,7 %), neznámá/nehlášená 13 (1,1 %) a Američané indiánského původu nebo původní obyvatelé Aljašky 3 (0,3 %). U 97 % pacientů byl výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Pacienti se známými mozgovými metastázami, s nekontrolovanou hypertenzí, klinicky významným srdečním onemocněním nebo srdečním selháním třídy II – IV dle NYHA nebyli zařazováni. Pacienti, kteří byli dříve léčeni farmakoterapeuticky, radiační terapií nebo chirurgicky z důvodu metastazujícího karcinomu prostaty nebyli zařazeni s výjimkou ADT po dobu až 3 měsíců nebo 1 cyklu paliativní radiace nebo chirurgické terapie z důvodu léčby příznaků vyplývajících z metastatického onemocnění. Primárními cílovými parametry studie byly celkové přežití (OS) a přežití bez radiografické progresy (rPFS). Medián výchozího skóre bolesti, měřeno pomocí Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), byl 2,0 v obou skupinách (v aktivní léčebné skupině a ve skupině s placebem). Vedle primárních cílových parametrů studie byl léčebný přínos také hodnocen, na základě doby do skeletální příhody (skeletal-related event - SRE), doby do následné léčby karcinomu prostaty, doby do zahájení chemoterapie, doby do progresy bolesti a doby do progresy PSA. V léčbě se pokračovalo do progresy nemoci, odvolání souhlasu, výskytu nepřijatelné toxicity nebo úmrtí.

Přežití bez radiografické progresy bylo definováno jako doba od randomizace do výskytu radiografické progresy nebo úmrtí z jakékoli příčiny. Radiografická progresy zahrnovala progresi podle skenu kostí (podle modifikovaného PCWG2) nebo progresi lézí měkkých tkání podle CT nebo NMR (podle RECIST 1.1).

Mezi léčebnými skupinami byl pozorován významný rozdíl v rPFS (viz tabulka 2 a obrázek 1).

**Tabulka 2: Přežití bez radiografické progresy – stratifikovaná analýza; populace všech zařazených pacientů (studie PCR3011)**

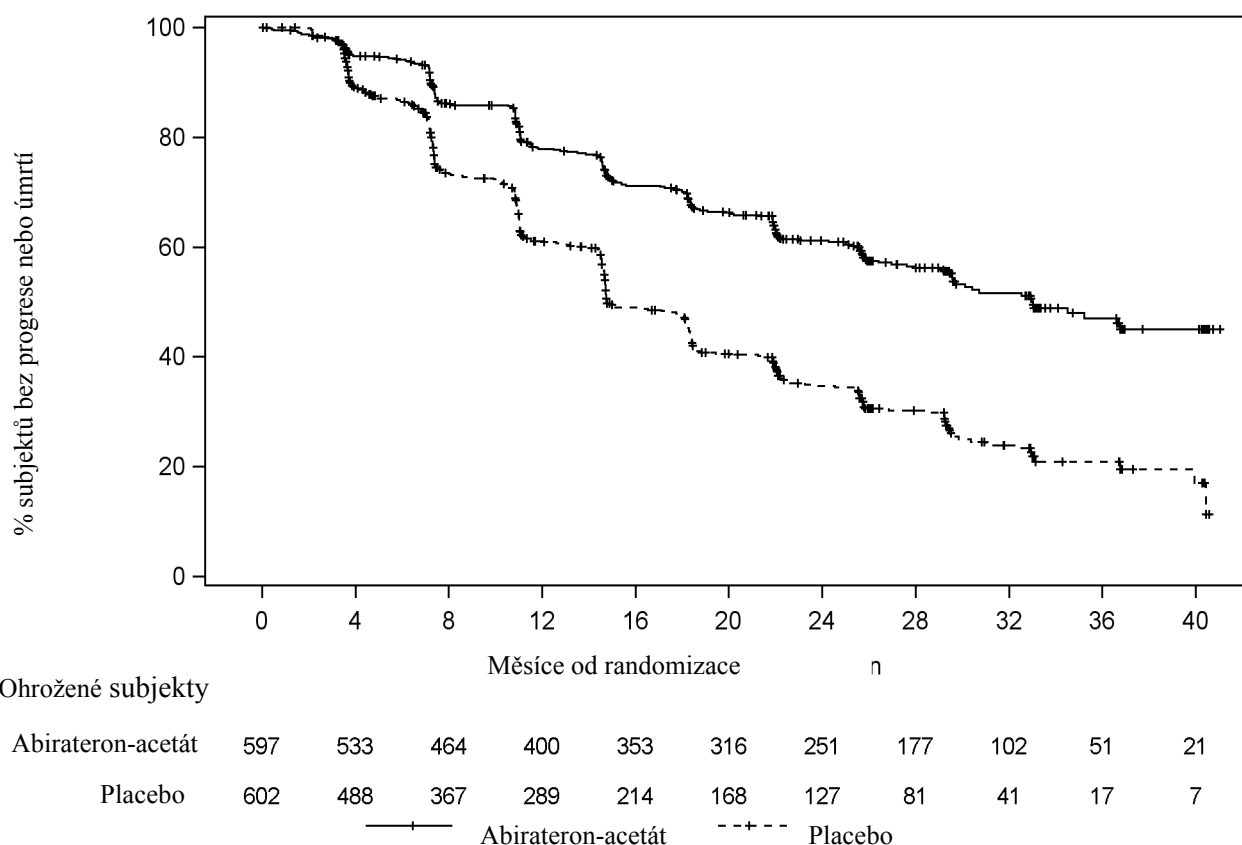
	AA-P	Placebo
Randomizované subjekty	597	602
Příhoda	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Cenzorováno	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Doba do příhody (měsíce)		
Medián (95% interval spolehlivosti)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Rozmezí	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Hodnota p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Poznámka: += cenzorované pozorování, NE=neodhadnutelné. Radiografická progresy a úmrtí jsou v definici příhody rPFS zahrnuty. AA-P= subjekty, které dostávaly abirateron-acetát a prednison.

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z log-rank testu stratifikovaného podle skóre stavu výkonnosti dle ECOG (0/1 nebo 2) a viscerální léze (nepřítomné nebo přítomné).

<sup>b</sup> Poměr rizik pochází ze stratifikovaného proporrčního modelu rizik. Poměr rizik <1 je ve prospěch AA-P.

**Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez radiografické progresce; populace všech zařazených pacientů (studie PCR3011)**



Bylo pozorováno statisticky významné zlepšení OS ve prospěch AA-P plus ADT při 38 % snížení rizika úmrtí v porovnání s placebem plus ADT (poměr rizik = 0,621; 95 % interval spolehlivosti: 0,509, 0,756;  $p < 0,0001$ ), což v předběžné analýze 1 přesáhlo předem specifikovanou hranici pro OS o 0,010 (viz tabulka 3 a obrázek 2).

**Tabulka 3: Celkové přežití, stratifikovaná analýza; populace všech zařazených pacientů (studie PCR3011)**

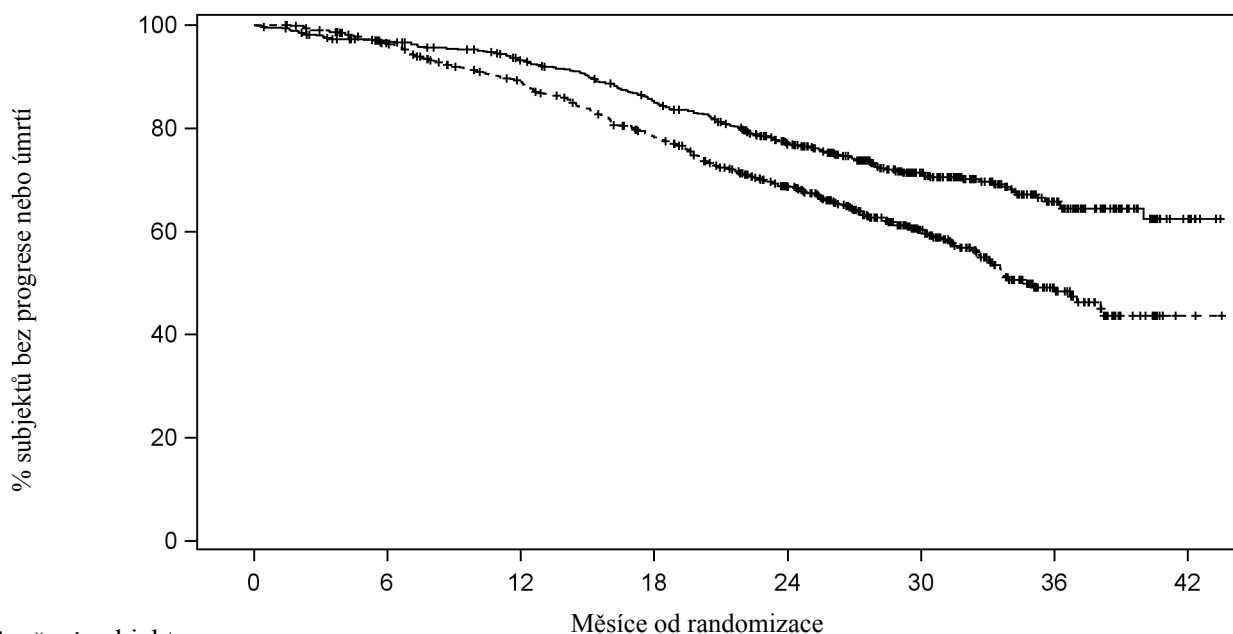
	AA-P	Placebo
Randomizované subjekty	597	602
Příhoda	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Cenzorováno	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Celkové přežití (měsíce)		
Medián (95% interval spolehlivosti)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Rozmezí	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
Hodnota $p^a$	< 0,0001	
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) <sup>b</sup>	0,621 (0,509, 0,756)	

Poznámka: += cenzorované pozorování, NE = neodhadnutelné. AA-P= subjekty, které dostávaly abirateron-acetát a prednison

<sup>a</sup> Hodnota  $p$  pochází z log-rank testu stratifikovaného podle skóre stavu výkonnosti dle ECOG (0/1 nebo 2) a viscerální léze (nepřítomné nebo přítomné).

<sup>b</sup> Poměr rizik pochází ze stratifikovaného proporcího modelu rizik. Poměr rizik <1 je ve prospěch AA-P.

**Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití; populace všech zařazených pacientů (studie PCR3011)**



Ohrožené subjekty

Abirateron-acetát	597	565	529	479	388	233	93	9
Placebo	602	564	504	432	332	172	57	2

—+— Abirateron-acetát    - - - - - Placebo

Analýzy podskupin konzistentně upřednostňují léčbu přípravkem ZYTIGA. Léčebné účinky AA-P na rPFS a OS u všech předem definovaných podskupin byly příznivé a konzistentní v celé hodnocené populaci, s výjimkou podskupiny se skóre 2 dle ECOG, kde nebyl pozorován žádný trend k přínosu, nicméně malá velikost vzorku (n=40) omezuje jakékoli smysluplné závěry.

Vedle pozorovaných zlepšení celkového přežití a rPFS byly u léčby přípravkem ZYTIGA vs. placebo prokázány přínosy ve všech prospektivně definovaných sekundárních cílových parametrech studie, a to následovně:

**doba do skeletální příhody (SRE):** došlo ke 30 % snížení rizika skeletálních příhod (poměr rizik = 0,703; 95 % interval spolehlivosti: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Mediánu doby do SRE nebylo v rameni s přípravkem ZYTIGA nebo placebem dosaženo.

**doba do progresu PSA podle kritérií PCWG2:** mediánu doby do progresu PSA byl 33,2 měsíce u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a 7,4 měsíce u pacientů léčených placebem (poměr rizik = 0,299; 95 % interval spolehlivosti: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

**doba do následné terapie:** mediánu doby do následné terapie v době předběžné analýzy nebylo u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA dosaženo a u pacientů léčených placebem byl 21,6 měsíce (poměr rizik = 0,415; 95 % interval spolehlivosti: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

**doba do zahájení chemoterapie:** mediánu doby do zahájení chemoterapie nebylo u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA dosaženo a u pacientů léčených placebem byl 38,9 měsíce (poměr rizik = 0,443; 95 % interval spolehlivosti: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

**doba do progresu bolesti:** mediánu doby do progresu bolesti nebylo u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA dosaženo a u pacientů léčených placebem byl 16,6 měsíce (poměr rizik = 0,695; 95 % interval spolehlivosti: [0,583, 0,829], p < 0,0001).

Většina výzkumných cílových parametrů studie byla ve prospěch léčby abirateron-acetátem a prednisonem (AA-P) oproti placebu.

### Studie 302 (pacienti bez předchozí chemoterapie)

Tato studie zahrnovala pacienty, kteří dříve nedostávali chemoterapii a kteří byli asymptomaticí nebo mírně symptomaticí a u nichž chemoterapie dosud nebyla klinicky indikována. Skóre 0 – 1 na Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) nejhorší bolesti během posledních 24 hodin bylo považováno za asymptomatické a skóre 2 – 3 za mírně symptomatické.

Ve studii 302 (n = 1 088) byl u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a prednisonem nebo prednisolonem medián věku 71 let a u pacientů léčených placebem a prednisonem nebo prednisolonem byl medián věku 70 let. Počet pacientů léčených přípravkem ZYTIGA byl podle rasy 520 bělochů (95,4 %), 15 černochů (2,8 %), 4 asiáté (0,7 %) a 6 ostatních (1,1 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skóre bylo 0 u 76 % pacientů a 1 u 24 % pacientů v obou ramenech. Padesát procent pacientů mělo pouze metastázy v kostech, dalších 31 % pacientů mělo metastázy v kostech a měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách a 19 % pacientů mělo metastázy pouze v měkkých tkáních nebo lymfatických uzlinách. Pacienti s viscerálními metastázami byli vyloučeni. Společnými primárními cíli bylo celkové přežití a přežití bez radiografické progresy (rPFS). Navíc k hodnocení společných primárních cílů byl přínos hodnocen také za použití doby do použití opioidu pro nádorovou bolest, doby do zahájení cytotoxické chemoterapie, doby do zhoršení ECOG skóre o  $\geq 1$  stupeň a doby do progresy PSA založené na kritériích Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Podání léčby ve studii bylo ukončeno v době jednoznačné klinické progresy. Léčbu bylo také možno ukončit v době potvrzené radiografické progresy, podle uvážení zkoušejícího.

Přežití bez radiografické progresy (rPFS) bylo hodnoceno s použitím sekvenčního zobrazovacího sledování tak, jak jsou definována kritéria PCWG2 (pro kostní léze) a modifikovanými kritérii Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) (pro léze měkkých tkání). Analýza rPFS používala centrální vyhodnocování radiografické progresy.

V plánované rPFS analýze bylo 401 příhod, 150 (28 %) pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a 251 (46 %) pacientů léčených placebem mělo radiografický průkaz progresy nebo zemřeli. Byl pozorován významný rozdíl mezi rPFS mezi skupinami léčby (viz tabulka 4 a obrázek 3).

**Tabulka 4: Studie 302: Přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**

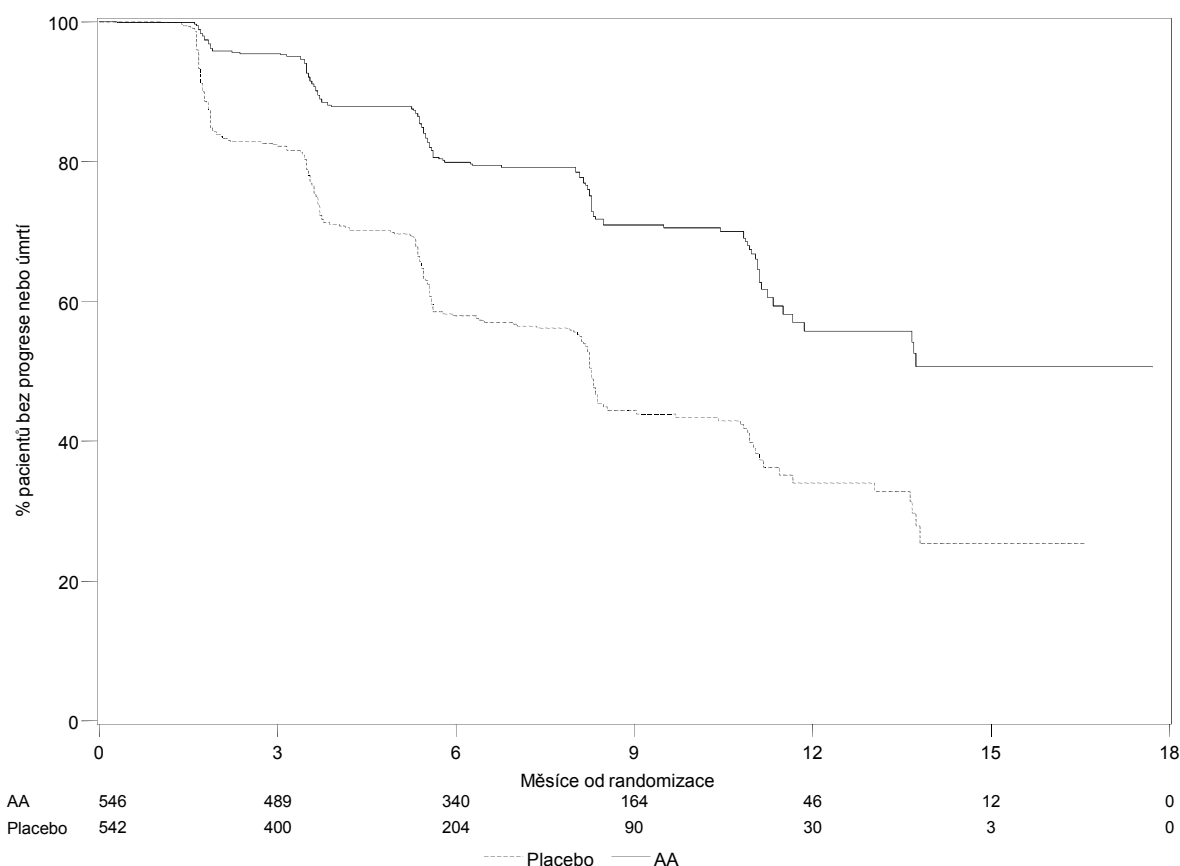
	<b>ZYTIGA (n = 546)</b>	<b>Placebo (n = 542)</b>
<b>Přežití bez radiografické progresy (rPFS)</b>		
Progrese nebo úmrtí	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v měsících (95% CI)	Nedosaženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
hodnota p*	< 0,0001	
Poměr rizik** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nebylo stanoveno

\* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

\*\* Poměr rizik < 1 je ve prospěch přípravku ZYTIGA

**Obrázek 3: Kaplan Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**



AA = ZYTIGA

Avšak údaje pacientů byly sbírány až do druhé průběžné analýzy celkového přežití (Overall survival = OS). Radiografické hodnocení rPFS provedené zkoušejícím následně po analýze senzitivity je uvedeno v tabulce 5 a na obrázku 4.

Šest set sedm (607) pacientů mělo radiografickou progresi nebo zemřelo: 271 (50 %) ve skupině s abirateron-acetátem a 336 (62 %) ve skupině s placebem. Léčba abirateron-acetátem snižovala riziko radiografické progresy nebo úmrtí o 47 % ve srovnání s placebem (poměr rizik = 0,530; 95% CI: [0,451 - 0,623];  $p < 0,0001$ ). Medián rPFS byl 16,5 měsíce ve skupině s abirateron-acetátem a 8,3 měsíce ve skupině s placebem.

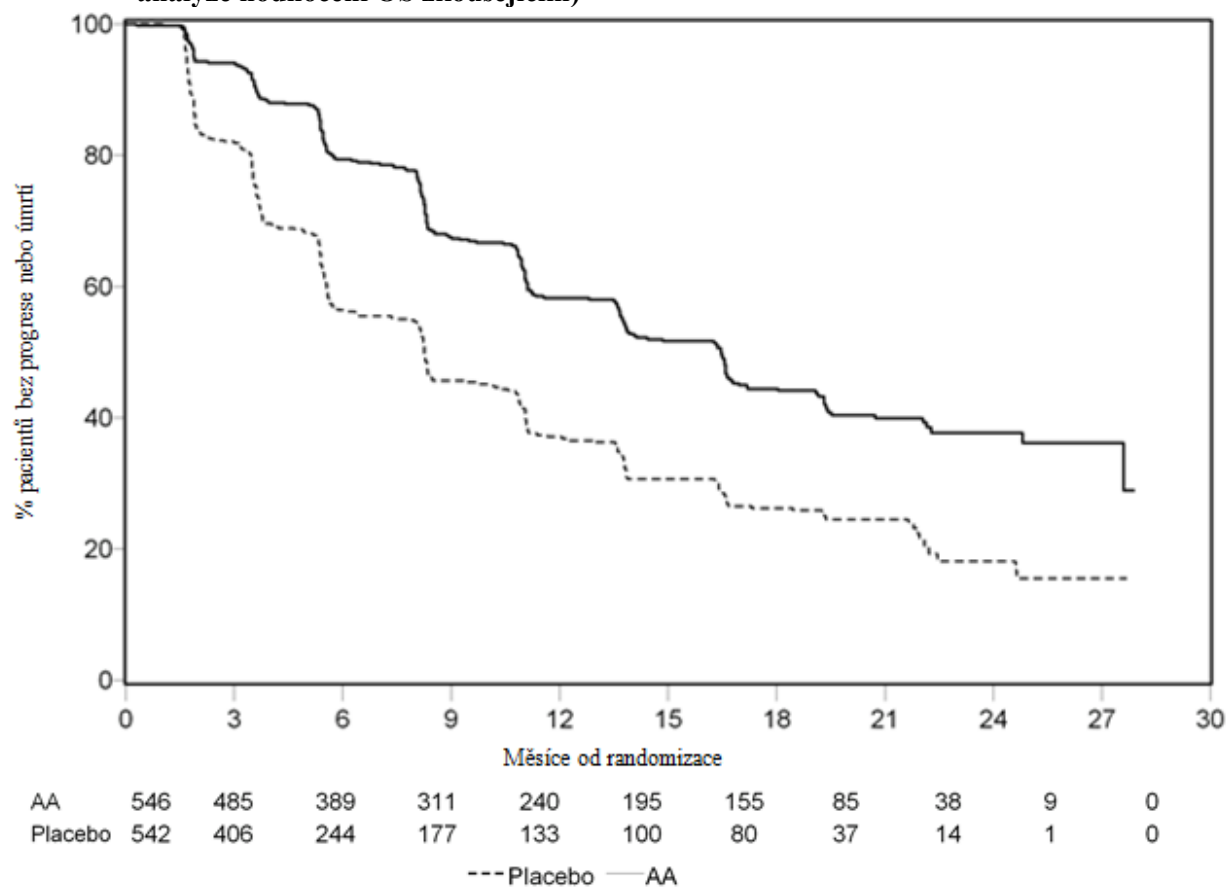
**Tabulka 5: Studie 302: Přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím)**

	<b>ZYTIGA (n = 546)</b>	<b>Placebo (n = 542)</b>
<b>Přežití bez radiografické progresy (rPFS)</b>		
Progrese nebo úmrtí	271 (50 %)	336 (62 %)
Medián rPFS v měsících (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
hodnota p*	$< 0,0001$	
Poměr rizik** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

\* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

\*\* Poměr rizik  $< 1$  je ve prospěch přípravku ZYTIGA

**Obrázek 4: Kaplan Meierovy křivky přežití bez radiografické progresy u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií (při druhé průběžné analýze hodnocení OS zkoušejícím)**



AA = ZYTIGA

Plánovaná předběžná analýza (interim analysis = IA) OS byla provedena po 333 pozorovaných úmrtích. Studie byla na základě pozorovaného významného klinického přínosu odslepena a pacientům ve skupině s placebem byla nabídnuta léčba přípravkem ZYTIGA. Celkové přežití bylo delší u přípravku ZYTIGA než u placeba s 25% snížením rizika úmrtí (poměr rizik = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934],  $p=0,0097$ ), ale data k celkovému přežití nebyla dostatečně zralá a průběžné výsledky nedosáhly předem specifikovanou hodnotu statistické významnosti (viz tabulka 4). Přežití bylo po této předběžné analýze dále sledováno.

Po zaznamenání 741 úmrtí byla provedena plánovaná konečná analýza celkového přežití (medián sledování byl 49 měsíců). Zemřelo šedesát pět procent (354 z 546) pacientů léčených přípravkem ZYTIGA ve srovnání se 71% (387 z 542) pacientů léčených placebem. Byl prokázán statisticky významný přínos v celkovém přežití ve prospěch skupiny léčené přípravkem ZYTIGA se snížením rizika úmrtí o 19,4 % (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931],  $p=0,0033$ ) a zlepšením mediánu celkového přežití o 4,4 měsíce (ZYTIGA 34,7 měsíce, placebo 30,3 měsíců) (viz tabulka 6 a obrázek 5). Toto zlepšení bylo prokázáno navzdory tomu, že 44 % pacientů v rameni s placebem užívalo přípravek ZYTIGA jako následnou léčbu.

**Tabulka 6: Studie 302: Celkové přežití pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**

	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
<b>Předběžná analýza celkového přežití</b>		
Úmrtí (%)	147 (27 %)	186 (34 %)

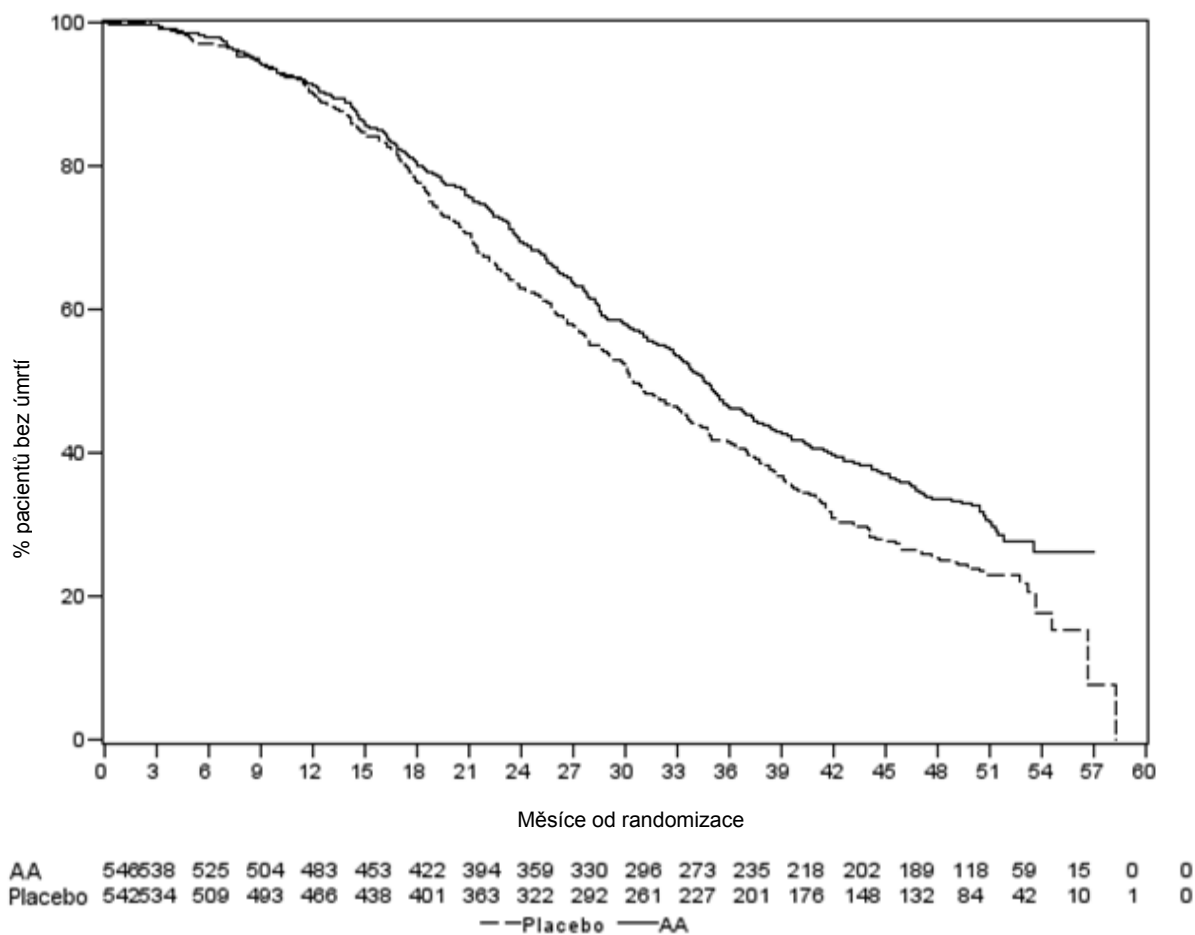
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	Nedosaženo (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
hodnota p*	0,0097	
Poměr rizik** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Závěrečná analýza celkového přežití</b>		
Úmrtí (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,2 (28,7; 33,3)
hodnota p*	0,0033	
Poměr rizik** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nebylo stanoveno

\* p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle výchozího ECOG skóre (0 nebo 1)

\*\* Poměr rizik < 1 je ve prospěch přípravku ZYTIGA

**Obrázek 5: Kaplan Meierovy křivky přežití u pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií, závěrečná analýza**



AA = ZYTIGA

Navíc k pozorovaným zlepšením celkového přežití a rPFS byl u léčby přípravkem ZYTIGA oproti placebu prokázán přínos ve všech měřených sekundárních cílových parametrech, jak je uvedeno dále:

Doba do progresu založená na kritériích PCWG2: Medián doby do progresu PSA byl 11,1 měsíce u pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA a 5,6 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr



rizik = 0,488; 95% CI: (0,420; 0,568),  $p < 0,0001$ ]. Doba do PSA progresu byla při léčbě přípravkem ZYTIGA přibližně dvojnásobná (poměr rizik = 0,488). Podíl pacientů s potvrzenou PSA odpovědí byl vyšší ve skupině s přípravkem ZYTIGA než ve skupině s placebem (62 % vs. 24 %;  $p < 0,0001$ ). U pacientů s měřitelným onemocněním měkkých tkání byly při léčbě přípravkem ZYTIGA pozorovány významně vyšší počty kompletních nebo parciálních odpovědí nádoru.

Doba do použití opioidu kvůli nádorové bolesti: Medián doby do použití opioidu kvůli bolesti spojené s nádorem prostaty byl v době konečné analýzy 33,4 měsíce u pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA a 23,4 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,721 95%CI: [0,614; 0,846],  $p = 0,0001$ ).

Doba do zahájení cytotoxické léčby: Medián doby do zahájení cytotoxické léčby byl u pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA 25,2 měsíce a 16,8 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,580; 95%CI: (0,487; 0,691),  $p < 0,0001$ ].

Doba do zhoršení skóre ECOG o  $\geq 1$  bod: Medián doby do zhoršení skóre ECOG o  $\geq 1$  bod byl u pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA 12,3 měsíce a 10,9 měsíce u pacientů dostávajících placebo [poměr rizik = 0,821; 95%CI: (0,714; 0,943),  $p = 0,0053$ ].

Následující výstupy studie prokázaly statisticky významnou výhodu ve prospěch léčby přípravkem ZYTIGA:

Objektivní odpověď: Objektivní odpověď byla definována jako podíl pacientů s měřitelným onemocněním, kteří dosáhli kompletní nebo parciální odpovědi podle RECIST kritérií (pro hodnocení lymfatických uzlin jako cílových lézí byla vyžadována počáteční velikost  $\geq 2$  cm). Podíl pacientů s měřitelným onemocněním na počátku, kteří měli objektivní odpověď, byl ve skupině s přípravkem ZYTIGA 36 % a ve skupině s placebem 16 % ( $p < 0,0001$ ).

Bolest: Léčba přípravkem ZYTIGA významně snižovala riziko progresu průměrné intenzity bolesti o 18 % ve srovnání s placebem ( $p = 0,0490$ ). Medián doby do progresu byl 26,7 měsíce ve skupině s přípravkem ZYTIGA a 18,4 měsíce ve skupině s placebem.

Doba do snížení FACT-P (celkové skóre): Léčba přípravkem ZYTIGA snižovala ve srovnání s placebem riziko snížení FACT-P (celkové skóre) o 22 % ( $p = 0,0028$ ). Medián doby do snížení FACT-P (celkové skóre) byl 12,7 měsíce ve skupině s přípravkem ZYTIGA a 8,3 měsíce ve skupině s placebem.

#### *Studie 301 (pacienti, kteří dříve dostávali chemoterapii)*

Studie 301 zahrnovalo pacienty, kteří byli dříve léčeni docetaxelem. Nebylo požadováno, aby pacienti dosáhli progresu během léčby docetaxelem, protože toxicita této chemoterapie může vést k vysazení. Pacienti dostávali ve studii léčbu až do doby, než byla pozorována progresu PSA (potvrzený 25% vzestup nad pacientův výchozí stav/nadir) zároveň s protokolem definovanou radiologickou progresí a symptomatickou nebo klinickou progresí. Z této studie byli vyloučeni pacienti s předchozí léčbou karcinomu prostaty ketokonazolem. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití.

Medián věku pacientů zahrnutých do studie byl 69 let (rozpětí 39 – 95). Počet pacientů léčených přípravkem ZYTIGA podle rasy byl následující: 737 bělochů (93,2 %), 28 černochů (3,5 %), 11 asiátů (1,4 %) a 14 ostatních (1,8 %). Jedenáct procent zahrnutých pacientů mělo ECOG skóre 2; u 70 % existoval radiologický průkaz progresu onemocnění buď se zvýšením PSA, nebo bez něj; 70 % dostávalo v minulosti cytotoxickou chemoterapii a 30 % podstoupilo dvě chemoterapie. Metastázy v játrech byly přítomny u 11 % pacientů léčených přípravkem ZYTIGA.

Podle plánované analýzy provedené po 552 pozorovaných úmrtích zemřelo ve skupině léčené přípravkem ZYTIGA 42 % (333 z 797) pacientů ve srovnání s placebem, kde zemřelo 55 % (219 z 398). U pacientů léčených přípravkem ZYTIGA bylo pozorováno statisticky významné zlepšení mediánu celkového přežití (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Celkové přežití pacientů léčených buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a zároveň analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**

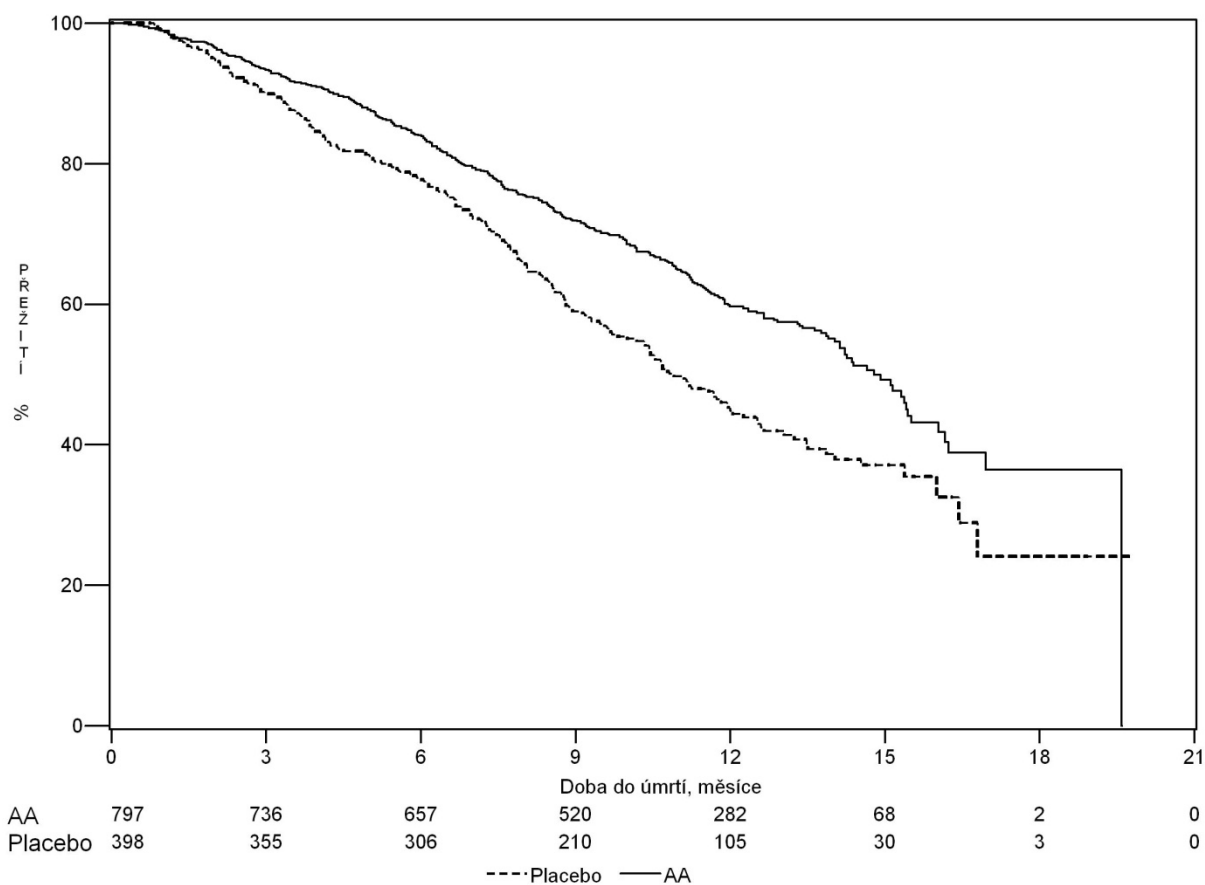
	<b>ZYTIGA (n = 797)</b>	<b>Placebo n = 398)</b>
<b>Primární analýza přežití</b>		
Úmrtí (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p hodnota <sup>a</sup>	< 0,0001	
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Aktualizovaná analýza přežití</b>		
Úmrtí (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> p-hodnota je odvozena z log-rank testu stratifikovaného podle ECOG skóre účinnosti (0 - 1 vs. 2), skóre bolesti (chybějící vs. přítomna), počtu předchozích chemoterapeutických režimů (1 vs. 2), a typu progresse onemocnění (pouze PSA vs. radiografická).

<sup>b</sup> Poměr rizik je odvozen ze stratifikovaného proporcionalního modelu rizika. Poměr rizik < 1 je ve prospěch přípravku ZYTIGA.

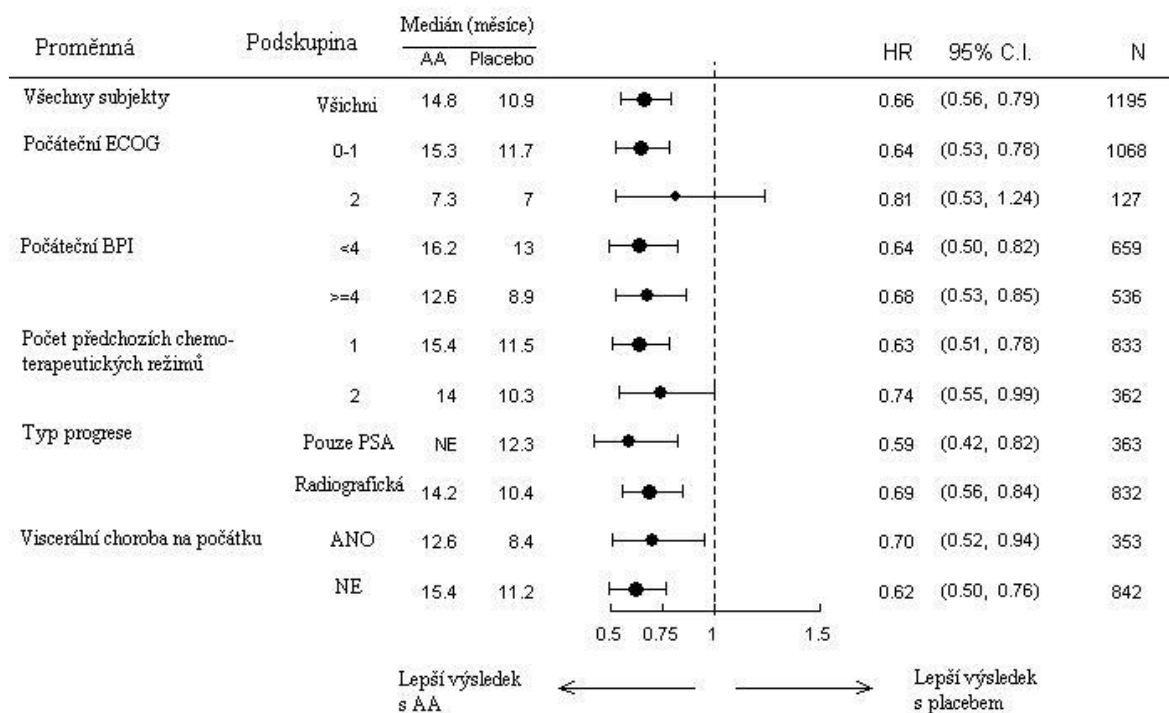
Ve všech časových bodech vyhodnocení po několika úvodních měsících léčby přežívalo více pacientů léčených přípravkem ZYTIGA ve srovnání s pacienty léčenými placebem (viz obrázek 6).

**Obrázek 6: Kaplan Meierovy křivky přežití pro pacienty léčené buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a zároveň analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**



Analýza přežití u podskupin ukázala přínos léčby přípravkem ZYTIGA pro přežití (viz obrázek 7).

**Obrázek 7: Celkové přežití podle podskupin: poměr rizik a 95% interval spolehlivosti**



AA = ZYTIGA; BPI = Brief Pain Inventory (dotazník bolesti); C.I. = interval spolehlivosti; ECOG = skóre účinnosti východní pracovní onkologické skupiny; HR = poměr rizik; NE = nelze vyhodnotit

Navíc k pozorovanému zlepšení celkového přežití byly všechny sekundární cílové parametry studie lepší pro přípravek ZYTIGA a zlepšení bylo po úpravě pro opakované testování statisticky signifikantní:

U pacientů dostávajících přípravek ZYTIGA se objevil významně vyšší celkový počet odpovědí týkající se PSA (definováno jako 50% snížení oproti výchozímu stavu), a to 38 % oproti placebo, kde byl podíl odpovědi 10 %,  $p < 0,0001$ .

Medián doby do progresse PSA byl 10,2 měsíce u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a 6,6 měsíce u pacientů léčených placebem [HR = 0,580; 95% CI: (0,462; 0,728),  $p < 0,0001$ ].

Medián přežití bez radiologické progresse byl 5,6 měsíce u pacientů léčených přípravkem ZYTIGA a 3,6 měsíce u pacientů, kteří dostávali placebo [HR = 0,673; 95% CI: (0,585; 0,776),  $p < 0,0001$ ].

### Bolest

Podíl pacientů se zmírněním bolesti byl statisticky významně vyšší ve skupině s přípravkem ZYTIGA oproti skupině s placebem (44 % vs. 27 %,  $p = 0,0002$ ). Pacient se zmírněním bolesti byl definován jako ten, u kterého došlo během 24 hodin alespoň ke 30% zmírnění od výchozího stavu dle BPI-SF skóre intenzity nejhorší bolesti, aniž by tomuto pacientovi byla podávána další analgetika, při čemž toto zlepšení bylo pozorováno ve dvou po sobě jdoucích vyhodnoceních s odstupem čtyř týdnů. Úleva od bolesti byla hodnocena pouze u pacientů s výchozím skóre bolesti  $\geq 4$  a nejméně jedním skóre bolesti po zahájení léčby ( $n = 512$ ).

Ke zhoršení bolesti po 6 měsících (22 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 38 %) a po 18 měsících (35 % vs. 46 %) došlo u menšího podílu pacientů léčených přípravkem ZYTIGA oproti placebo. Zhoršení bolesti bylo definováno jako zvýšení BPI-SF skóre intenzity nejhorší bolesti oproti výchozímu stavu o  $\geq 30$  % během předchozích 24 hodin, aniž došlo ke snížení podávání analgetik a

kteře bylo pozorováno ve dvou po sobě jdoucích návštěvách. Doba do progresu bolesti u 25. percentilu byla 7,4 měsíce ve skupině s přípravkem ZYTIGA oproti 4,7 měsíce ve skupině s placebem.

#### Skeletální účinky

Nižší podíl skeletálních účinků se projevil u skupiny pacientů léčených přípravkem ZYTIGA oproti skupině s placebem po 6 měsících (18 % vs. 28 %), po 12 měsících (30 % vs. 40 %) a po 18 měsících (35 % vs. 40 %). Doba do prvního skeletálního účinku na 25. percentilu u skupiny s přípravkem ZYTIGA (9,9 měsíce) byla dvojnásobná oproti kontrolní skupině (4,9 měsíce). Skeletální účinek byl definován jako patologická fraktura, komprese páteře, paliativní radiace kostí, chirurgie kostí.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ZYTIGA u všech podskupin pediatrické populace u pokročilého karcinomu prostaty. Informace o pediatrickém použití viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika abirateronu a abirateron-acetátu po perorálním podání abirateron-acetátu byla studována u zdravých subjektů, pacientů s metastazujícím pokročilým karcinomem prostaty a u subjektů bez zhoubného nádoru s poruchou funkce jater nebo ledvin. Abirateron-acetát je *in vivo* rychle metabolizován na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů (viz bod 5.1).

#### Absorpce

Po perorálním podání abirateron-acetátu nalačno je doba do dosažení maximální koncentrace abirateronu v plazmě přibližně 2 hodiny.

Podání abirateron-acetátu s potravou vede ve srovnání s podáním nalačno až k 10násobnému (AUC) a až 17násobnému ( $C_{max}$ ) vzestupu střední hodnoty systémové expozice abirateronu v závislosti na obsahu tuku v potravě. Při obvyklém složení potravy může podání přípravku ZYTIGA vést k velmi variabilním expozicím. Proto se ZYTIGA nesmí užívat spolu s jídlem. Je nutno ji užívat alespoň dvě hodiny po jídle a další jídlo se nesmí konzumovat alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA. Tablety se polykají celé spolu s vodou (viz bod 4.2).

#### Distribuce

Vazba  $^{14}C$ -abirateronu na plazmatické bílkoviny je 99,8 %. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 5 630 l, což ukazuje, že abirateron je extenzivně distribuován do periferních tkání.

#### Biotransformace

Po perorálním podání  $^{14}C$ -abirateron-acetátu v tobolece se abirateron-acetát hydrolyzuje na abirateron; ten je potom dále metabolizován, včetně sulfatace, hydroxylace a oxidace, převážně v játrech. Většina cirkulující radioaktivity (přibližně 92 %) je nalezena ve formě metabolitů abirateronu. Z 15 detekovatelných metabolitů jsou 2 metabolity hlavní, abirateron-sulfát a N-oxid abirateron-sulfátu, z nichž každý vykazuje přibližně 43 % celkové radioaktivity.

#### Eliminace

Průměrný plazmatický poločas abirateronu na základě stanovení u zdravých subjektů je přibližně 15 hodin. Po perorálním podání 1 000 mg  $^{14}C$ -abirateron-acetátu se přibližně 88 % radioaktivity objeví ve stolici a přibližně 5 % v moči. Nejčastější sloučeniny přítomné ve stolici jsou nezměněný abirateron-acetát a abirateron (přibližně 55 %, resp. 22 % podané dávky).

#### Porucha funkce jater

Farmakokinetika abirateron-acetátu byla zkoumána u subjektů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh tříd A a B) a u zdravých kontrolních subjektů. Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater zvýšila přibližně o 11 % a u pacientů se středně těžkou preexistující poruchou funkce jater přibližně o 260 %. Průměrný poločas abirateronu je prodloužen přibližně na 18 hodin u pacientů s lehkou poruchou funkce jater a na 19 hodin u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

V další studii byla zkoumána farmakokinetika abirateronu u subjektů s preexistující těžkou (n = 8) poruchou funkce jater (Child- Pugh třída C) a v kontrolní skupině u 8 zdravých subjektů s normální funkcí jater. AUC abirateronu se zvýšilo přibližně o 600 % a podíl volného léčiva se zvýšil o 80 % u subjektů s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater.

U pacientů s preexistující lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je nutno užití abirateron-acetátu důkladně posoudit, přínos by měl jasně převažovat možné riziko (viz body 4.2 a 4.4). Pacientům s těžkou poruchou funkce jater se abirateron-acetát nesmí podávat (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

U pacientů, u kterých vznikne hepatotoxicita během léčby, může být nutné léčbu přerušit nebo dávku upravit (viz body 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika abirateron-acetátu byla srovnávána u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu stabilizovaných na hemodialýze proti kontrolním subjektům s normální funkcí ledvin.

Systémová expozice abirateronu po jednorázovém perorálním podání dávky 1 000 mg se u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu na hemodialýze nezvýšila. Podání u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně těžké poruchy funkce ledvin, nevyžaduje snížení dávky (viz bod 4.2).

U pacientů s karcinomem prostaty a těžkou poruchou funkce ledvin však není klinická zkušenost.

U těchto pacientů se doporučuje opatrnost.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve všech studiích toxicity na zvířatech byly hladiny cirkulujícího testosteronu výrazně sníženy.

V důsledku toho byly pozorovány snížení hmotnosti orgánů, morfologické a/nebo histopatologické změny reprodukčních orgánů, nadledvin, hypofýzy a mléčných žláz. Všechny změny byly úplně nebo částečně reverzibilní. Změny na reprodukčních orgánech a na orgánech citlivých na androgeny jsou konzistentní s farmakologií abirateronu. Všechny hormonální změny související s léčbou se znormalizovaly nebo bylo prokázáno, že se normalizují po 4týdenním rekonvalescenčním období.

Ve studiích fertility jak u samců tak i samic potkanů snižoval abirateron-acetát fertilitu, což bylo kompletně reverzibilní mezi 4. až 16. týdnem po ukončení jeho podávání.

Ve studiích vývojové toxicity u potkanů ovlivňoval abirateron-acetát březost, včetně snížení hmotnosti plodu a přežití. Byly pozorovány účinky na zevní pohlavní orgány, ačkoli abirateron-acetát nebyl teratogenní.

V těchto studiích fertility a vývojové toxicity provedených u potkanů byly všechny účinky spojené s farmakologickou aktivitou abirateronu.

Kromě změn na reprodukčních orgánech pozorovaných ve studiích toxicity na zvířatech neukazují předklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu na zvláštní riziko pro člověka. Abirateron-acetát nebyl kancerogenní v 6měsíční studii transgenních myší (Tg.rasH2). Ve 24měsíční studii kancerogenity u potkanů zvýšil abirateron-acetát incidenci nádorů z intersticiálních buněk varlat. Tento nálezn je dáván do souvislosti s farmakologickým působením abirateronu a je považován za specifický pro potkany. Abirateron-acetát nebyl kancerogenní u samic potkanů.

Léčivá látka abirateron představuje riziko pro životní prostředí zejména pro vodní toky a ryby.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Hypromelosa 2910/15  
Monohydrát laktosy  
Magnesium-stearát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Natrium-lauryl-sulfát

#### Potah tablety

Černý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)  
Makrogol 3350  
Polyvinylalkohol  
Mastek  
Oxid titaničitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVdC/PE/PVC/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet v papírovém pouzdru. Jedna krabička obsahuje (56 potahovaných tablet) 4 pouzdra.

PVdC/PE/PVC/Al blistr obsahující 12 potahovaných tablet v papírovém pouzdru. Jedna krabička obsahuje (60 potahovaných tablet) 5 pouzder.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 5.3)

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/714/002 – 56 potahovaných tablet (4 balení pouzder po 14)

EU/1/11/714/003 – 60 potahovaných tablet (5 balení pouzder po 12)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. září 2011

Datum posledního prodloužení: 26. května 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen-Cilag S.p.A  
Via C. Janssen  
IT-04100 Borgo San Michele  
Latina  
Itálie

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměrů přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA 250 mg**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYTIGA 250 mg tablety  
Abirateroni acetat

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje abirateroni acetat 250 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu a sodík.  
Další údaje viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

120 tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte přípravek ZYTIGA alespoň dvě hodiny po jídle a nic nejezte alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Těhotné ženy a ženy, které mohou být těhotné, nesmějí zacházet s přípravkem ZYTIGA bez rukavic.

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý odpad zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/714/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZYTIGA 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA LAHVIČKU 250 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ZYTIGA 250 mg tablety  
Abirateroni acetat

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje abirateroni acetat 250 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktosu a sodík.  
Další údaje viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

120 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Užijte přípravek ZYTIGA alespoň dvě hodiny po jídle a nic nejzte alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Těhotné ženy a ženy, které mohou být těhotné, nesmějí zacházet s přípravkem ZYTIGA bez rukavic.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý odpad zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/714/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA 500 mg**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYTIGA 500 mg tablety  
abirateroni acetat

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu a sodík.  
Další údaje viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Užijte přípravek ZYTIGA alespoň dvě hodiny po jídle a nic nejezte alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/714/002 (56 potahovaných tablet)  
EU/1/11/714/003 (60 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZYTIGA 500 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**POUZDRO 500 mg (30 dní)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ZYTIGA 500 mg potahované tablety  
abirateroni acetat

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

12 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vyplňte své dny v týdnu.

Datum začátku:

Den

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Užijte přípravek ZYTIGA alespoň dvě hodiny po jídle a nic nejezte alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA.

Tablety polkněte celé a zapijte vodou.

Tablety nelamte.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/714/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZYTIGA 500 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

**POUZDRO 500 mg (28 dní)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZYTIGA 500 mg potahované tablety  
abirateroni acetat

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Užijte přípravek ZYTIGA alespoň dvě hodiny po jídle a nic nejezte alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA.

Tablety polkněte celé a zapijte vodou.

Tablety nelamte.

Pondělí

Úterý

Středa

Čtvrtek

Pátek

Sobota

Neděle

Perorální podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Nepoužitelné léčivo zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/714/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZYTIGA 500 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**BLISTR 500 mg**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ZYTIGA 500 mg potahované tablety  
abirateroni acetat

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **ZYTIGA 250 mg tablety** abirateroni acetat

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je ZYTIGA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ZYTIGA užívat
3. Jak se ZYTIGA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZYTIGA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je ZYTIGA a k čemu se používá**

ZYTIGA obsahuje léčivou látku zvanou abirateron-acetát. Užívá se k léčbě rakoviny prostaty u dospělých mužů, která se rozšířila do dalších částí těla. ZYTIGA brání Vašemu tělu produkovat testosteron; to může zpomalit růst zhoubného nádoru prostaty.

Pokud je přípravek ZYTIGA předepsán na časném stádiu nemoci, která stále odpovídá na hormonální léčbu, používá se spolu s léčbou, která snižuje testosteron (androgenní deprivace léčba).

Užíváte-li tento léčivý přípravek, lékař Vám také předepíše další léčivý přípravek nazývaný prednison nebo prednisolon. To sníží riziko vysokého krevního tlaku, zadržování tekutin v těle (retence tekutin) nebo nízkých hladin chemické látky známé jako draslík v krvi.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ZYTIGA užívat**

##### **Neužívejte přípravek ZYTIGA**

- Jestliže jste alergický na abirateron-acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodu 6).
- Pokud jste žena, a zejména pokud jste těhotná. ZYTIGA je určena pouze pro podání mužům..
- Máte-li závažnou poruchu funkce jater.
- V kombinaci s Ra-223 (který se používá k léčbě rakoviny prostaty).

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Nejste-li si jistý, poraďte se před užíváním tohoto léčivého přípravku s lékařem nebo lékárníkem.

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Zytiga se poraďte se svým lékařem:

- pokud máte problémy s játry;
- pokud Vám bylo sděleno, že máte vysoký krevní tlak nebo srdeční selhání nebo nízkou hladinu draslíku v krvi (nízká hladina draslíku v krvi může zvýšit riziko poruchy srdečního rytmu);
- pokud máte jiné problémy se srdcem nebo cévami;



- pokud máte nepravidelný nebo rychlý srdeční tep;
- pokud jste dušný;
- pokud jste rychle přibral na tělesné hmotnosti;
- otékají-li Vám chodidla, kotníky nebo dolní končetiny;
- pokud jste dříve na rakovinu prostaty užíval léčivý přípravek zvaný ketokonazol;
- o potřebě užívat tento léčivý přípravek s prednisonem nebo prednisolonem;
- o možných účincích na kosti;
- pokud máte vysokou hladinu cukru v krvi.

Informujte svého lékaře, pokud Vám bylo sděleno, že máte jakékoli srdeční nebo cévní onemocnění, včetně potíží se srdečním rytmem (arytmie) nebo užíváte přípravky k léčbě těchto onemocnění.

Informujte svého lékaře, pokud máte zežloutnutí kůže nebo očí, ztmavnutí moči, silný pocit na zvracení nebo zvracení, protože tyto příznaky mohou být známkami nebo symptomy jaterních potíží. Vzácně se může objevit selhání jaterních funkcí (nazývané akutní selhání jater), což může vést k úmrtí.

Může se vyskytnout pokles počtu červených krvinek, snížení sexuální touhy, svalová slabost a/nebo bolest svalů.

Přípravek ZYTIGA se nesmí podávat v kombinaci s Ra-223 z důvodu možného zvýšení rizika kostních zlomenin nebo úmrtí.

Jestliže po léčbě přípravkem ZYTIGA a prednisonem/prednisolonem plánujete používat Ra-223, musíte počkat 5 dní, než léčbu Ra-223 zahájíte.

Pokud si nejste jistý, zda se Vás něco z výše uvedeného týká, poraďte se před užíváním tohoto léčivého přípravku s lékařem nebo lékárníkem.

### **Kontroly krve**

ZYTIGA může mít vliv na játra, ale nemusejí se objevit žádné příznaky. Užíváte-li tento léčivý přípravek, bude lékař pravidelně kontrolovat Vaši krev a sledovat účinky na Vaše játra.

### **Děti a dospívající**

Tento přípravek není určen k používání u dětí a dospívajících. Pokud by nedopatřením došlo ke spolknutí přípravku ZYTIGA dítětem nebo dospívajícím, okamžitě vyhledejte nemocniční zařízení a vezměte s sebou příbalovou informaci, abyste ji ukázali na pohotovosti lékaři.

### **Další léčivé přípravky a ZYTIGA**

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem před užíváním jakéhokoli léčivého přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval v nedávné době, nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože ZYTIGA může zvyšovat účinek řady léčivých přípravků včetně léčivých přípravků na srdce, utišujících přípravků, rostlinných přípravků (např. třezalka tečkovaná) a dalších. Lékař může chtít změnit dávkování těchto léčivých přípravků. Některé léčivé přípravky mohou také zvýšit nebo snížit účinek přípravku ZYTIGA. To pak může vést k nežádoucím účinkům nebo ZYTIGA nebude účinkovat tak, jak by měla.

Užívání androgen - deprivačních přípravků může zvyšovat riziko poruchy se srdečního rytmu

Informujte svého lékaře, pokud užíváte přípravky

- užívané k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol);
- o kterých je známo, že zvyšují riziko poruch srdečního rytmu [např. methadon (používaný k úlevě od bolesti a jako součást detoxikační léčby u drogových závislostí), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika (užívaná k léčbě závažných duševních onemocnění)].

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených léků.

### **ZYTIGA s jídlem**

- Tento léčivý přípravek se nesmí užívat s jídlem (viz bod 3 „Užívání léčivého přípravku“).
- Užívání přípravku ZYTIGA s jídlem může způsobovat nežádoucí účinky.

### **Těhotenství a kojení**

#### **ZYTIGA není určena k podání ženám.**

- Tento léčivý přípravek může uškodit nenarozenému dítěti, pokud je užíván těhotnými ženami.
- Těhotné ženy nebo ženy, které by mohly být těhotné, musejí nosit rukavice, pokud potřebují zacházet s přípravkem ZYTIGA nebo se ho dotýkat.
- Máte-li pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, použijte kondom a jinou účinnou metodu kontroly početí.
- Máte-li pohlavní styk s těhotnou ženou, použijte kondom, abyste ochránil nenarozené dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že by tento léčivý přípravek ovlivňoval Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **ZYTIGA obsahuje laktosu a sodík**

- ZYTIGA obsahuje laktosu (druh cukru). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje také přibližně 27 mg sodíku ve čtyřech tabletách denní dávky. To je nutno vzít v úvahu u pacientů, kteří mají dietu s omezeným přísunem sodíku.

## **3. Jak se ZYTIGA užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik se užívá**

Doporučená dávka je 1 000 mg (čtyři tablety) jednou denně.

### **Užívání léčivého přípravku**

- Přípravek užívejte perorálně.
- **Neužívejte přípravek ZYTIGA s jídlem.**
- **Užijte přípravek ZYTIGA alespoň dvě hodiny po jídle a nic nejezte alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA (viz bod 2 „ZYTIGA s jídlem“).**
- Tablety polkněte celé a zapijte vodou.
- Tablety nelamte.
- ZYTIGA se užívá spolu s léčivým přípravkem nazývaným prednison nebo prednisolon. Užívejte prednison nebo prednisolon přesně dle pokynů svého lékaře.
- Během užívání přípravku ZYTIGA je nutno užívat prednison nebo prednisolon každý den.
- Je možné, že z naléhavých zdravotních důvodů bude třeba dávku prednisonu nebo prednisolonu změnit. Lékař Vám řekne, pokud bude potřeba změnit množství užívaného prednisonu nebo prednisolonu. Nepřestávejte užívat prednison nebo prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučil.

Během užívání přípravku ZYTIGA a prednisonu nebo prednisolonu Vám může lékař předepsat i jiné léčivé přípravky.

### **Jestliže jste užil více přípravku ZYTIGA, než jste měl**

Jestliže jste užil více přípravku, než jste měl, poraďte se s lékařem nebo jděte okamžitě do nemocnice.

### **Jestliže jste zapomněl užít přípravek ZYTIGA**

- Jestliže jste zapomněl užít přípravek ZYTIGA nebo prednison nebo prednisolon, užíjte obvyklou dávku následující den.

- Jestliže jste zapomněl užívat přípravek ZYTIGA nebo prednison nebo prednisolon po dobu více než jednoho dne, poraďte se okamžitě s lékařem.

#### **Jestliže jste přestal užívat přípravek ZYTIGA**

Nepřestávejte užívat přípravek ZYTIGA nebo prednison nebo prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučil.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Přestaňte užívat přípravek ZYTIGA a okamžitě vyhledejte lékaře, pokud se objeví cokoli z dále uvedeného:**

- Svalová slabost, svalové záškuby nebo bušení srdce (palpitace). Mohou to být příznaky nízké hladiny draslíku v krvi.

#### **Další nežádoucí účinky jsou:**

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

Hromadění tekutiny v dolních končetinách, nízká hladina draslíku v krvi, zhoršení výsledků jaterních testů, vysoký krevní tlak, infekce močových cest, průjem.

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Vysoké hladiny tuků v krvi, bolest na hrudinepravidelný tep (fibrilace síní), srdeční selhání, rychlý srdeční tep, závažné infekce nazývané sepse, zlomeniny kostí, poruchy trávení, krev v moči, vyrážka.

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

Problémy s nadledvinami (spojeno s problémy se solí a vodou), abnormální tep (arytmie), svalová slabost a/nebo bolest svalů.

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

Podráždění plic (také nazýváno alergická alveolitida).

Selhání jaterních funkcí (také nazývané akutní selhání jater).

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Infarkt, změny na EKG – elektrokardiogramu (prodloužení QT intervalu).

U mužů léčených kvůli nádoru prostaty se může vyskytnout úbytek kostní hmoty. ZYTIGA v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem může úbytek kostní hmoty zvýšit.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek ZYTIGA uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za výrazem „Použitelné do“ a na štítku lahvičky za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co ZYTIGA obsahuje

- Léčivou látkou je abirateroni acetas. Jedna tableta obsahuje abirateroni acetas 250 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, povidon (K 29-32), koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-lauryl-sulfát (viz bod 2 „ZYTIGA obsahuje laktosu a sodík“).

### Jak ZYTIGA vypadá a co obsahuje toto balení

ZYTIGA jsou bílé až téměř bílé oválné tablety (15,9 mm dlouhé x 9,5 mm široké) označené na jedné straně „AA250“.

- Tablety se dodávají v plastové lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem. Každá lahvička obsahuje 120 tablet. Každá krabička obsahuje jednu lahvičku.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
I-04100 Latina, Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Konstitucijos pr. 21C  
LT-08130 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Walterovo náměstí 329/1  
CZ-158 00 Praha 5 – Jinonice  
Tel. +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
IRL – Co. Cork P43 FA46  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building,  
Triq Gdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag BV  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS BREDA  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144NO-1325 Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 9  
2740-262 Porto Salvo  
PortugalTel: +351 21 43 68 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15,  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București. ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 3000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **ZYTIGA 500 mg potahované tablety** abirateroni acetatas

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je ZYTIGA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ZYTIGA užívat
3. Jak se ZYTIGA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZYTIGA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je ZYTIGA a k čemu se používá**

ZYTIGA obsahuje léčivou látku zvanou abirateron-acetát. Používá se k léčbě rakoviny prostaty u dospělých mužů, která se rozšířila do dalších částí těla. ZYTIGA brání Vašemu tělu produkovat testosteron; to může zpomalit růst zhoubného nádoru prostaty.

Pokud je přípravek ZYTIGA předepsán na časném stádiu nemoci, která stále odpovídá na hormonální léčbu, používá se spolu s léčbou, která snižuje testosteron (androgenní deprivace léčba).

Užíváte-li tento léčivý přípravek, lékař Vám také předepíše další léčivý přípravek nazývaný prednison nebo prednisolon. To sníží riziko vysokého krevního tlaku, zadržování tekutin v těle (retence tekutin) nebo nízkých hladin chemické látky známé jako draslík v krvi.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ZYTIGA užívat**

##### **Neužívejte přípravek ZYTIGA**

- Jestliže jste alergický na abirateron-acetát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodu 6).
- Pokud jste žena, a zejména pokud jste těhotná. ZYTIGA je určena pouze pro podání mužům..
- Máte-li závažnou poruchu funkce jater.
- V kombinaci s Ra-223 (který se používá k léčbě rakoviny prostaty).

Neužívejte tento léčivý přípravek, pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká. Nejste-li si jistý, poraďte se před užíváním tohoto léčivého přípravku s lékařem nebo lékárníkem.

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Zytiga se poraďte se svým lékařem:

- pokud máte problémy s játry;
- pokud Vám bylo sděleno, že máte vysoký krevní tlak nebo srdeční selhání nebo nízkou hladinu draslíku v krvi (nízká hladina draslíku v krvi může zvýšit riziko poruchy srdečního rytmu);
- pokud máte jiné problémy se srdcem nebo cévami;

- pokud máte nepravidelný nebo rychlý srdeční tep;
- pokud jste dušný;
- pokud se Vám rychle zvýšila tělesná hmotnost;
- otékají-li Vám chodidla, kotníky nebo dolní končetiny;
- pokud jste dříve na rakovinu prostaty užíval léčivý přípravek zvaný ketokonazol;
- o potřebě užívat tento léčivý přípravek s prednisonem nebo prednisolonem;
- o možných účincích na kosti;
- pokud máte vysokou hladinu cukru v krvi.

Informujte svého lékaře, pokud Vám bylo sděleno, že máte jakékoli srdeční nebo cévní onemocnění, včetně potíží se srdečním rytmem (arytmie) nebo užíváte přípravky k léčbě těchto onemocnění.

Informujte svého lékaře, pokud Vám zežloutla kůže nebo oči, ztmavla moč, máte silný pocit na zvracení nebo zvracíte, protože to může být známkou nebo příznakem problémů s játry. Vzácně se může objevit selhání jaterních funkcí (nazývané akutní selhání jater), což může vést k úmrtí.

Může se vyskytnout pokles počtu červených krvinek, snížení sexuální touhy, svalová slabost a/nebo bolest svalů.

Přípravek ZYTIGA se nesmí podávat v kombinaci s Ra-223 z důvodu možného zvýšení rizika kostních zlomenin nebo úmrtí.

Jestliže po léčbě přípravkem ZYTIGA a prednisonem/prednisolonem plánujete používat Ra-223, musíte počkat 5 dní než léčbu Ra-223 zahájíte.

Pokud si nejste jistý, zda se Vás něco z výše uvedeného týká, poraďte se před užíváním tohoto léčivého přípravku s lékařem nebo lékárníkem.

### **Kontroly krve**

ZYTIGA může mít vliv na játra, ale nemusejí se objevit žádné příznaky. Užíváte-li tento přípravek, bude lékař pravidelně kontrolovat Vaši krev a sledovat účinky na Vaše játra.

### **Děti a dospívající**

Tento přípravek není určen k používání u dětí a dospívajících. Pokud by nedopatřením došlo ke spolknutí přípravku ZYTIGA dítětem nebo dospívajícím, okamžitě vyhledejte nemocniční zařízení a vezměte s sebou příbalovou informaci, abyste ji ukázali na pohotovosti lékaři.

### **Další léčivé přípravky a ZYTIGA**

Poraďte se s lékařem nebo lékárníkem před užíváním jakéhokoli léčivého přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval v nedávné době, nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože ZYTIGA může zvyšovat účinek řady léčivých přípravků včetně léčivých přípravků na srdce, trankvilizérů (přípravky zmírňující úzkost a napětí), rostlinných přípravků (např. třezalka tečkovaná) a dalších. Lékař může chtít změnit dávkování těchto přípravků. Některé léčivé přípravky mohou také zvýšit nebo snížit účinek přípravku ZYTIGA. To pak může vést k nežádoucím účinkům nebo ZYTIGA nebude účinkovat tak, jak by měla.

Androgen – deprivační léčba může zvyšovat riziko poruchy se srdečního rytmu Informujte svého lékaře, pokud užíváte přípravky

- užívané k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron, sotalol);
- o kterých je známo, že zvyšují riziko poruch srdečního rytmu [např. methadon (používaný k úlevě od bolesti a jako součást detoxikační léčby u drogových závislostí), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika (užívaná k léčbě závažných duševních onemocnění)].

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z výše uvedených léků.

### **ZYTIGA s jídlem**

- Tento přípravek se nesmí užívat s jídlem (viz bod 3 „Užívání léčivého přípravku“).



- Užívání přípravku ZYTIGA s jídlem může způsobovat nežádoucí účinky.

### **Těhotenství a kojení**

**ZYTIGA není určena k podání ženám.**

- **Tento léčivý přípravek může uškodit nenarozenému dítěti, pokud je užíván těhotnými ženami.**
- **Těhotné ženy nebo ženy, které by mohly být těhotné, musejí nosit rukavice, pokud potřebují zacházet s přípravkem ZYTIGA nebo se ho dotýkat.**
- **Máte-li pohlavní styk se ženou, která může otěhotnět, použijte kondom a jinou účinnou metodu kontroly početí.**
- **Máte-li pohlavní styk s těhotnou ženou, použijte kondom, abyste ochránil nenarozené dítě.**

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že by tento léčivý přípravek ovlivňoval Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **ZYTIGA obsahuje laktosu a sodík**

- ZYTIGA obsahuje laktosu (druh cukru). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje také přibližně 27 mg sodíku ve dvou tabletách denní dávky. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

## **3. Jak se ZYTIGA užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Kolik se užívá**

Doporučená dávka je 1 000 mg (dvě tablety) jednou denně.

### **Užívání léčivého přípravku**

- Přípravek užívejte ústy.
- **Neužívejte přípravek ZYTIGA s jídlem.**
- **Užijte přípravek ZYTIGA alespoň dvě hodiny po jídle a nic nejzte alespoň jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA (viz bod 2 „ZYTIGA s jídlem“).**
- Tablety polkněte celé a zapijte vodou.
- Tablety nelamte.
- ZYTIGA se užívá spolu s léčivým přípravkem nazývaným prednison nebo prednisolon. Užívejte prednison nebo prednisolon přesně dle pokynů svého lékaře.
- Během užívání přípravku ZYTIGA je nutno užívat prednison nebo prednisolon každý den.
- Je možné, že z naléhavých zdravotních důvodů bude třeba dávku prednisonu nebo prednisolonu změnit. Lékař Vám řekne, pokud bude potřeba změnit množství užívaného prednisonu nebo prednisolonu. Nepřestávejte užívat prednison nebo prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučil.

Během užívání přípravku ZYTIGA a prednisonu nebo prednisolonu Vám může lékař předepsat i jiné léčivé přípravky.

### **Jestliže jste užil více přípravku ZYTIGA, než jste měl**

Jestliže jste užil více přípravku, než jste měl, poraďte se s lékařem nebo jděte okamžitě do nemocnice.

### **Jestliže jste zapomněl užít přípravek ZYTIGA**

- Jestliže jste zapomněl užít přípravek ZYTIGA nebo prednison nebo prednisolon, užíjte obvyklou dávku následující den.
- Jestliže jste zapomněl užívat přípravek ZYTIGA nebo prednison nebo prednisolon po dobu více než jednoho dne, poraďte se okamžitě s lékařem.

## **Jestliže jste přestal užívat přípravek ZYTIGA**

Nepřestávejte užívat přípravek ZYTIGA nebo prednison nebo prednisolon, pokud Vám to lékař nedoporučil.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Přestaňte užívat přípravek ZYTIGA a okamžitě vyhledejte lékaře, pokud se objeví cokoli z dále uvedeného:**

- Svalová slabost, svalové záškuby nebo bušení srdce (palpitace). Mohou to být příznaky nízké hladiny draslíku v krvi.

**Další nežádoucí účinky jsou:**

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

Hromadění tekutiny v dolních končetinách, nízká hladina draslíku v krvi, zhoršení výsledků jaterních testů, vysoký krevní tlak, infekce močových cest, průjem.

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

Vysoké hladiny tuků v krvi, bolest na hrudinepravidelný tep (fibrilace síní), srdeční selhání, rychlý srdeční tep, závažné infekce nazývané sepse, zlomeniny kostí, poruchy trávení, krev v moči, vyrážka.

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

Problémy s nadledvinami (spojeno s problémy se solí a vodou), abnormální tep (arytmie), svalová slabost a/nebo bolest svalů.

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

Podráždění plic (také nazýváno alergická alveolitida).

Selhání jaterních funkcí (také nazývané akutní selhání jater).

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Srdeční záchvat (infarkt), změny na EKG – elektrokardiogramu (prodloužení QT intervalu).

U mužů léčených kvůli nádoru prostaty se může vyskytnout úbytek kostní hmoty. ZYTIGA v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem může úbytek kostní hmoty zvýšit.

## **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek ZYTIGA uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za výrazem „Použitelné do“ a na pouzdru a blistru za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co ZYTIGA obsahuje

- Léčivou látkou je abirateroni acetat. Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg.

Pomocnými látkami jsou silicifikovaná mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa 2910/15, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-lauryl-sulfát (viz bod 2 „ZYTIGA obsahuje laktosu a sodík“). Potah tablety obsahuje černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastek, oxid titaničitý.

### Jak ZYTIGA vypadá a co obsahuje toto balení

ZYTIGA jsou nachové oválné tablety (20 mm dlouhé x 10 mm široké) označené na jedné straně „AA“ a „500“ na druhé straně.

Jedna 28denní krabička obsahuje 56 potahovaných tablet ve 4 pouzdrech se 14 potahovanými tabletami v každém pouzdru.

Jedna 30denní krabička obsahuje 60 potahovaných tablet v 5 pouzdrech s 12 potahovanými tabletami v každém pouzdru.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
I-04100 Latina, Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Konstitucijos pr. 21C  
LT-08130 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Walterovo náměstí 329/1  
CZ-158 00 Praha 5 – Jinonice  
Tel. +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
IRL – Co. Cork P43 FA46  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building,  
Triq Gdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag BV  
Graaf Engelbertlaan 75  
NL-4837 DS BREDA  
Tel: +31 76 711 1111

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144NO-1325 LysakerTlf: +47 24 12  
65 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Lagoas Park - Edifício 92740-262 Porto Salvo  
Portugal  
Tel: +351 21 43 68 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15,  
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3  
013714 București. ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 3000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 4042  
SE-16904 Solna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1494 567 444

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) abirateronu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě zhodnocení kumulativních dat týkajících se latence u případů rhabdomyolýzy/myopatie bylo zjištěno, že se téměř polovina případů objevila mezi 1 až 6 měsíci po zahájení terapie abirateron-acetátem (AA). Na základě tohoto pozorování musí být aktualizovaný souhrn údajů o přípravku (SmPC bod 4.4) tak, aby v něm bylo uvedeno upozornění ohledně rizika vzniku rhabdomyolýzy/myopatie mezi 1 až 6 měsíci po zahájení terapie AA.

Dále musí být v SmPC aktualizované body 4.3 a 4.4 tak, aby v nich byla zohledněna kontraindikace užívání přípravku Xofigo (Radium-223) v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem. Při užívání této kombinace je zvýšené riziko fraktur a úmrtí pacientů.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se abirateronu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího abirateron zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informaci o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.