

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZYTIGA 500 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje abirateroni acetat 500 mg odpovídající abirateronum 446 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 253,2 mg monohydrátu 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

Přípravek ZYTIGA je indikován spolu s prednisonem nebo prednisolonem:

- k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgen-deprivační léčbou (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-deprivační 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 nemineralkortikoidních 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 po 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 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).

#### *Pediatriká populace*

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku ZYTIGA u pediatriké populace.

### Způsob podání

Přípravek ZYTIGA je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí užívat jako jednorázová dávka jednou denně nalačno. Přípravek ZYTIGA se musí užívat nejméně dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA.

Tablety přípravku Zytiga se musí polykat celé a zapíjet 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 v kombinaci 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.

### Hypoglykemie

Při podávání přípravku ZYTIGA v kombinaci s prednisonem/prednisolonem pacientům s preexistujícím diabetem užívajícím pioglitazon nebo repaglinid (viz bod 4.5) byly hlášeny případy hypoglykemie; 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, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje 27 mg (1,17 mmol) sodíku v dávce dvou tablet, což odpovídá 1,35 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g 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

Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateronu. 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 předléčeni 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  $AUC_{\infty}$  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 inhibítorem 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, oxycodon 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 1 000 mg abirateron-acetátu. Pacienti mají být sledováni pro známky toxicity související se substráty CYP2C8 s úzkým terapeutickým indexem, jsou-li užívány současně. Příklady léčivých přípravků metabolizovaných pomocí CYP2C8 zahrnují pioglitazon a repaglinid (viz bod 4.4).

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 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 na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### Těhotenství

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

#### Kojení

Přípravek ZYTIGA není určen k podávání ženám.

#### Fertilita

Abirateron-acetát 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, 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 oproti pacientům léčeným placebem: byla hypokalemie CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 pozorována u 6 % vs. 1 %, hypertenze CTCAE (verze 4.0) stupňů 3 a 4 se vyskytla u 7 % vs. 5 % a retence tekutin (periferní edém) stupňů 3 a 4 byla pozorována u 1 % vs. 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, byl přípravek ZYTIGA podáván 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 ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) 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>Poruchy imunitního systému</b>	Není známo: anafylaktické reakce
<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, aktuální 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 (≥ 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. Z e 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  $\geq$  2,5násobek 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  $\geq$  2,5násobek 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s předávkováním přípravkem ZYTIGA 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 prekurzory 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 deprivační 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 1 000 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 byl přípravek ZYTIGA podáván 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 mozkovými 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)**

	<b>AA-P</b>	<b>Placebo</b>
Randomizované subjekty	597	602
Příhoda	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)

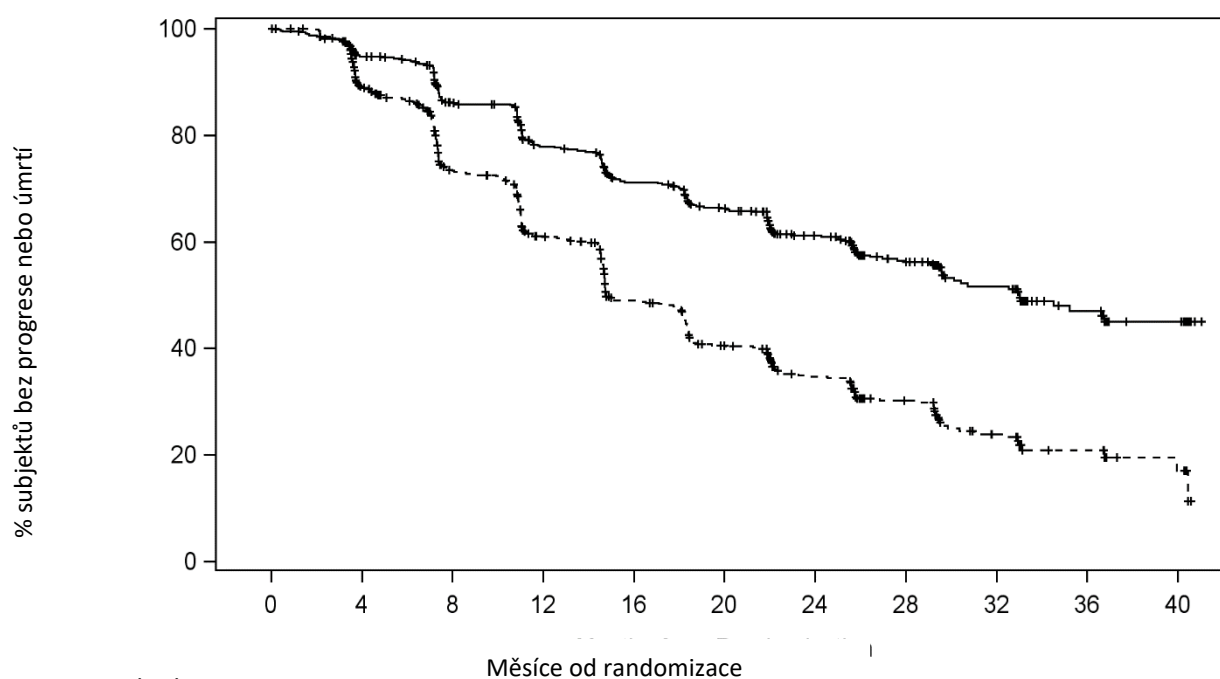
Cenzorováno	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Doba do příhody (měsíce)		
Medián (95% interval spolehlivosti)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Rozmezí	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Hodnota p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Poznámka: += cenzorované pozorování, NE=neodhadnutelné. Radiografická progresse 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 proporčního modelu rizik. Poměr rizik <1 je ve prospěch AA-P.

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



Ohrožené subjekty

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Abirateron-	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Placebo	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

—+— Abiraterone Acetate    - - - - - Placebo

Abirateron-acetát                          Placebo

Bylo pozorováno statisticky významné zlepšení OS ve prospěch AA-P plus ADT při 34% snížení rizika úmrtí v porovnání s placebem plus ADT (poměr rizik = 0,66; 95% interval spolehlivosti: 0,56, 0,78;  $p < 0,0001$ ), (viz tabulka 3 a obrázek 2).

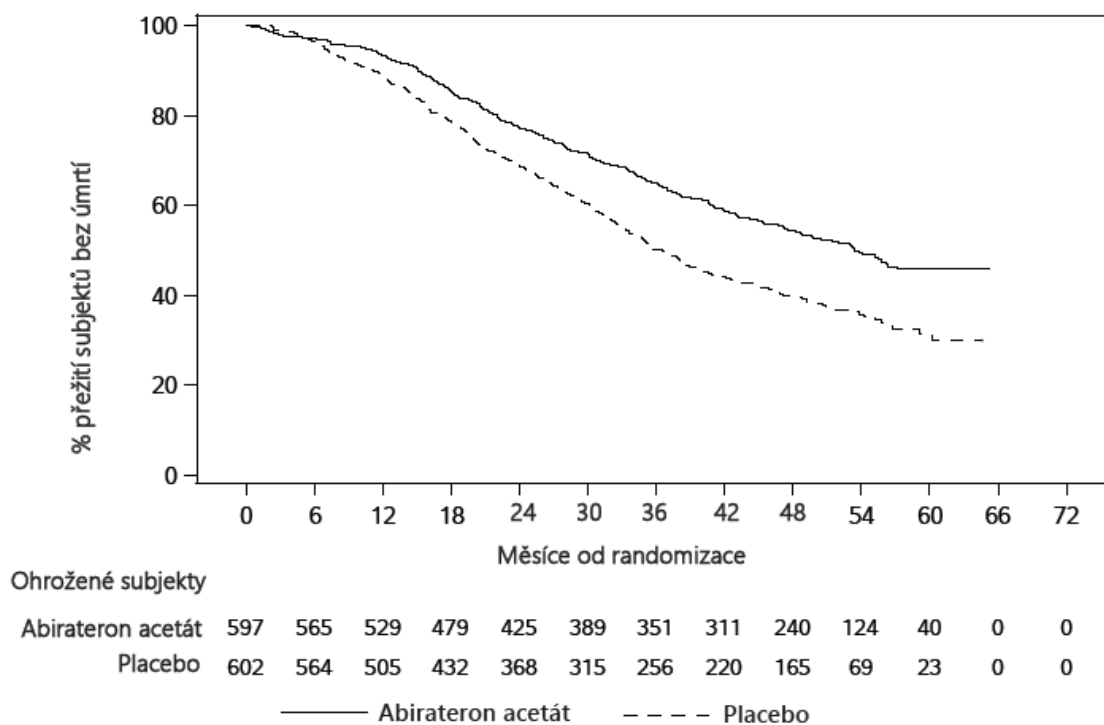
**Tabulka 3: Celkové přežití pacientů léčených přípravkem ZYTIGA nebo placebem ve studii PCR3011 (analýza všech zařazených pacientů)**

Celkové přežití	ZYTIGA v kombinaci	
	s prednisonem (n = 597)	Placebo (n = 602)
Úmrtí (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Medián přežití (měsíce) (95% interval spolehlivosti)	53,3 (48,2; NO)	36,5 (33,5; 40,0)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti) <sup>1</sup>	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = nebylo stanoveno

<sup>1</sup> Poměr rizik pochází ze stratifikovaného proporčního modelu rizik. Poměr rizik < 1 je ve prospěch přípravku Zytiga v kombinaci s prednisonem.

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



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.

#### *Studie 302 (pacienti bez předchozí chemoterapie)*

Tato studie zahrnovala pacienty, kteří dříve nedostávali chemoterapii a kteří byli asymptomatictí nebo mírně symptomatictí 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**

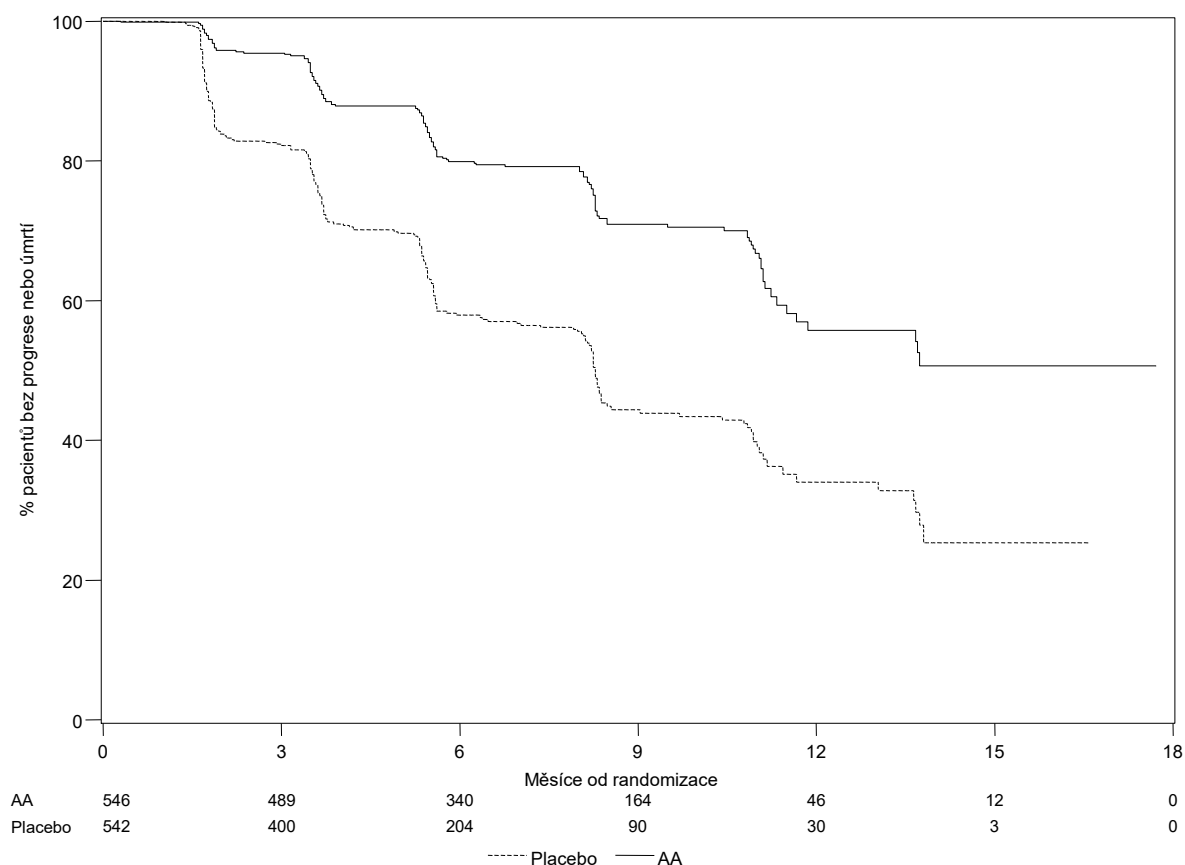
	<b>ZYTIGA (n = 546)</b>	<b>Placebo (n = 542)</b>
<b>Přežití bez radiografické progrese (rPFS)</b>		
Progrese nebo úmrtí	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v měsících (95% CI)	Nedosaženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
hodnota p*	< 0,0001	
Poměr rizik** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

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 progresi 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 progresi 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 progresi 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)**

	ZYTIGA (n = 546)	Placebo (n = 542)
<b>Přežití bez radiografické progresi (rPFS)</b>		
Progrese nebo úmrtí	271 (50 %)	336 (62 %)

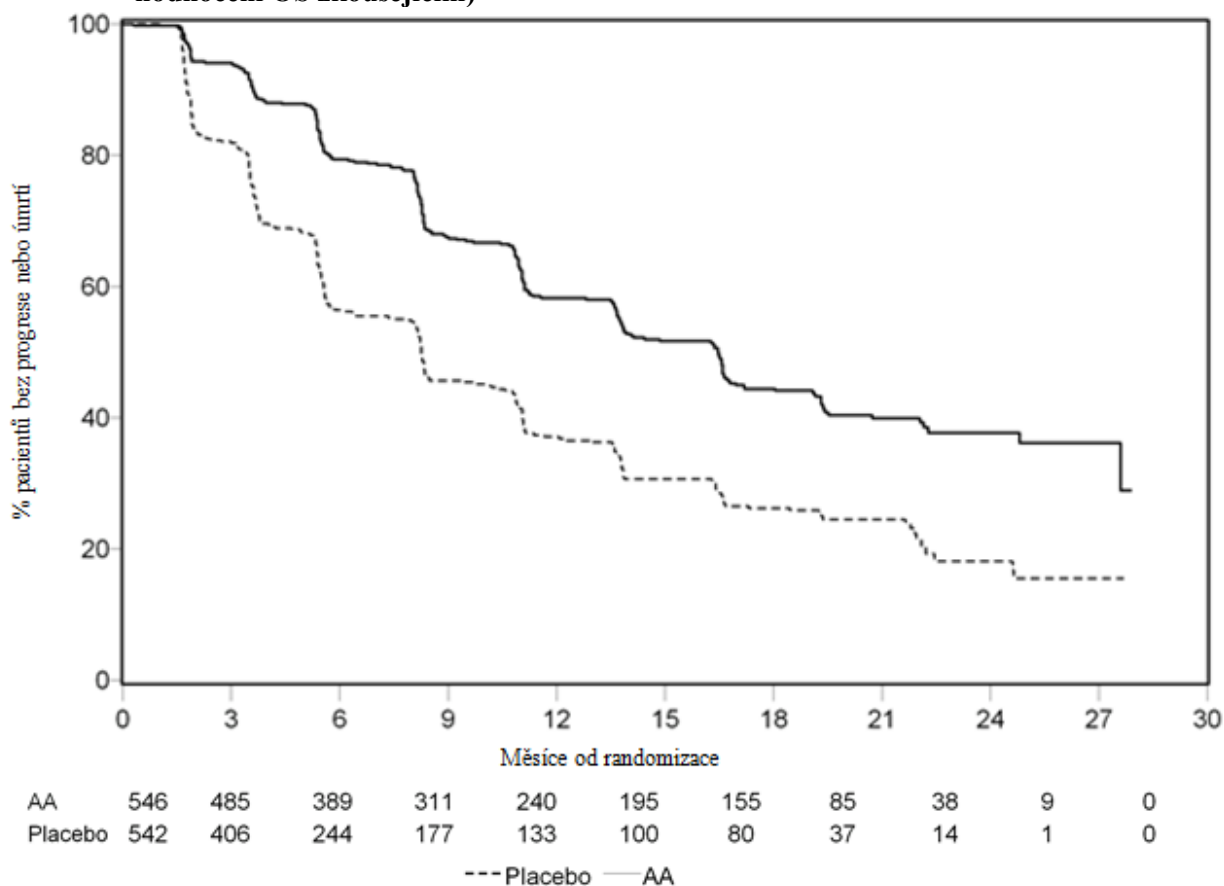


Medián rPFS v měsících (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
hodnota p*	< 0,0001	
Poměr rizik** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

\* 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 progresse 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**

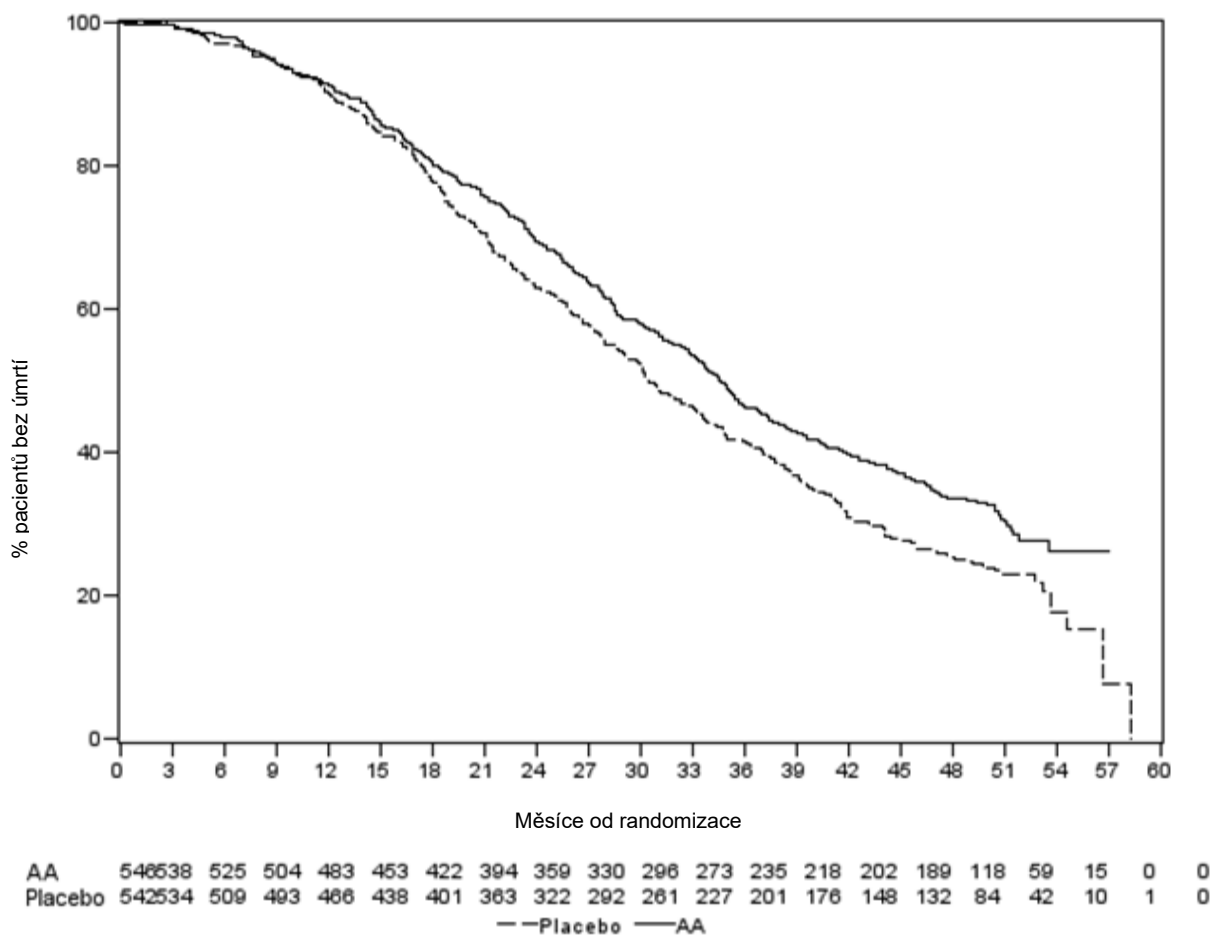
	<b>ZYTIGA (n = 546)</b>	<b>Placebo (n = 542)</b>
<b>Předběžná analýza celkového přežití</b>		
Úmrtí (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	Nedosaženo (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
hodnota p*	0,0097	
Poměr rizik** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Závěrečná analýza celkového přežití</b>		
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  $\geq 1$  bod: Medián doby do zhoršení skóre ECOG  $\geq 1$  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 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**

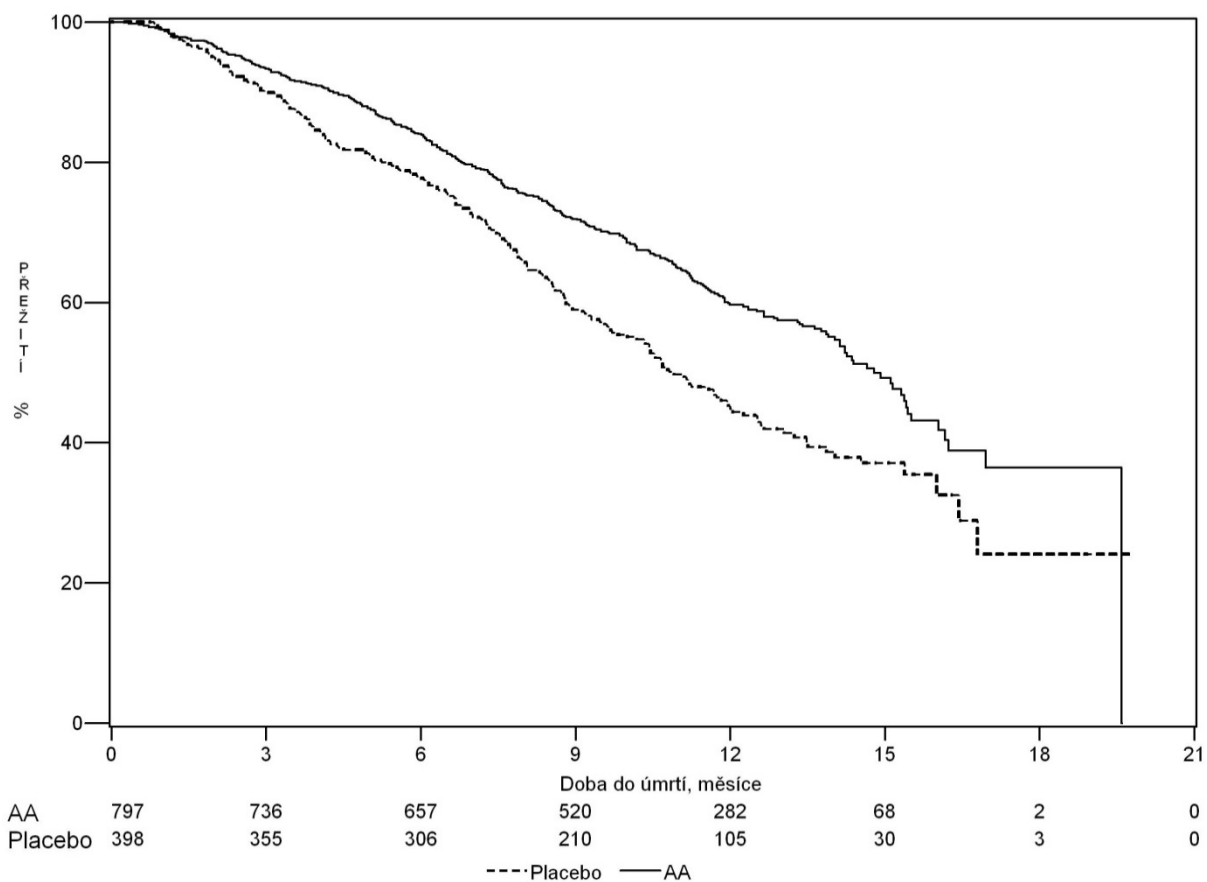
	<b>ZYTIGA (n = 797)</b>	<b>Placebo n = 398)</b>
<b>Primární analýza přežití</b>		
Úmrtí (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Medián přežití (měsíce) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p hodnota <sup>a</sup>	< 0,0001	
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Aktualizovaná analýza přežití</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. přítomná), počtu předchozích chemoterapeutických režimů (1 vs. 2), a typu progresse onemocnění (pouze PSA vs. radiografická).

<sup>b</sup> Poměr rizik je odvozen ze stratifikovaného proporcionálního 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).

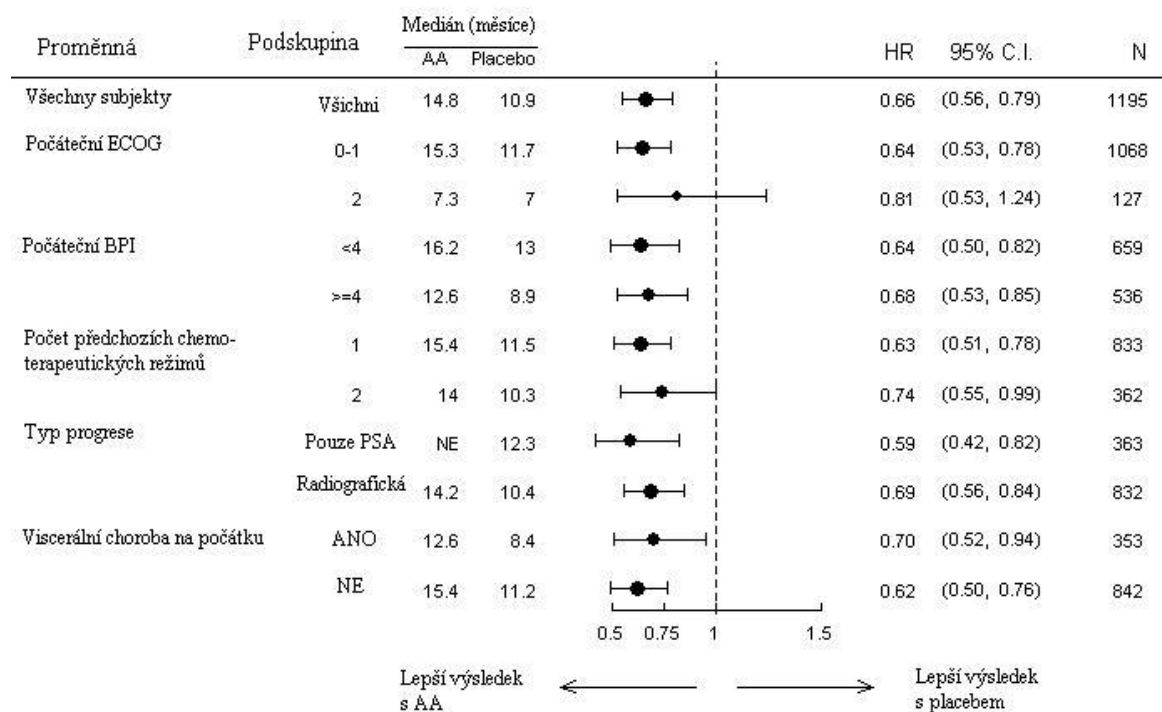
**Obrázek 6: Kaplan Meierovy křivky přežití pro pacienty léčené buď přípravkem ZYTIGA nebo placebem v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem a zároveň analogem LHRH nebo předchozí orchiektomií**



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 odpovědí 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  $\geq 30\%$  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 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. Tablety přípravku ZYTIGA se musí užívat jako jednorázová dávka jednou denně nalačno. Přípravek ZYTIGA se musí užívat nejméně dvě hodiny po jídle a jídlo se nesmí jíst nejméně jednu hodinu po užití přípravku ZYTIGA. Tablety se musí polykat celé a zapíjet 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 tobolce 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 nutná 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.

#### Posouzení rizika pro životní prostředí

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 celulosa  
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**

3 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.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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**

06/2022

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