

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abiraterone/Sandoz 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1000 mg οξικής αμπιρατερόνης.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 129,21 mg λακτόζης (136 mg ως μονοϋδρική)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ωοειδούς σχήματος, με εγκοπή στη μια πλευρά και απλά από την άλλη, διαστάσεων 23,1 mm x 11,1 mm.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Abiraterone/Sandoz ενδείκνυται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για:

- τη θεραπεία του νεοδιαγνωσθέντος υψηλού κινδύνου μεταστατικού ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε ενήλικες άνδρες σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) (βλ. παράγραφο 5.1)
- τη θεραπεία του μεταστατικού ανθεκτικού στον ευνουχισμό καρκίνου του προστάτη (mCRPC) σε ενήλικες άνδρες που είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί μετά από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων, στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά (βλ. παράγραφο 5.1).
- τη θεραπεία του mCRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει δοσεταξέλη.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται από έναν κατάλληλο επαγγελματία υγείας.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.000 mg (ένα δισκίο) ως εφάπαξ ημερήσια δόση, η οποία δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. «Τρόπος χορήγησης» παρακάτω). Η λήψη των δισκίων με τροφή αυξάνει τη συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### *Δοσολογία πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης*

Για τον mHSPC, η αμπιρατερόνη χρησιμοποιείται με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως

Για τον mCRPC, η αμπιρατερόνη χρησιμοποιείται με 10 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως.

Ο φαρμακευτικός ευνουχισμός με ανάλογο της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε χειρουργικό ευνουχισμό.

#### *Συνιστώμενη παρακολούθηση*

Τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό πρέπει να μετρώνται πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε

δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε μήνα. Η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα του καλίου στον ορό και η κατακράτηση υγρών πρέπει να παρακολουθούνται σε μηνιαία βάση (βλ. παράγραφο 4.4). Ωστόσο, ασθενείς με σημαντικό κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε μήνα (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία ή σε εκείνους που εμφανίζουν υποκαλιαιμία ενώ λαμβάνουν θεραπεία με αμπιρατερόνη, να ληφθεί υπόψη η διατήρηση των επιπέδων καλίου του ασθενούς σε  $\geq 4,0$  mM.

Για ασθενείς που εμφανίζουν τοξικότητες Βαθμού  $\geq 3$  συμπεριλαμβανομένης υπότασης, υποκαλιαιμίας, οιδήματος και άλλων, μη αλατοκορτικοειδικών τοξικοτήτων, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να εγκαθίσταται η κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Η θεραπεία με αμπιρατερόνη δεν πρέπει να αρχίζει ξανά μέχρις ότου τα συμπτώματα της τοξικότητας να έχουν υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση.

Σε περίπτωση παράλειψης μίας ημερήσιας δόσης είτε του Abiraterone/Sandoz, είτε της πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη ημέρα με τη συνήθη ημερήσια δόση.

#### *Ηπατοτοξικότητα*

Σε ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν ηπατοτοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] περισσότερο από 5 φορές του άνω φυσιολογικού ορίου [ULN]), η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να αναστέλλεται αμέσως (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά την επιστροφή των αποτελεσμάτων των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας στα αρχικά επίπεδα του ασθενούς, μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου η θεραπεία σε μειωμένη δόση 500 mg (δύο δισκία) μία φορά την ημέρα. Για ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται εκ νέου σε θεραπεία, τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε δύο εβδομάδες επί τρεις μήνες και κατόπιν μηνιαίως. Εάν επανεμφανιστεί η ηπατοτοξικότητα στη μειωμένη δόση των 500 mg ημερησίως, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα (ALT ή AST 20 φορές υψηλότερη από το ULN) οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς δεν πρέπει λάβουν τη θεραπεία εκ νέου.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια ηπατική δυσλειτουργία, Κατηγορίας A κατά Child-Pugh.

Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας B κατά Child-Pugh) έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει τη συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη κατά περίπου 4 φορές μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις 1.000 mg οξικής αμπιρατερόνης (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων οξικής αμπιρατερόνης όταν χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας B ή C κατά Child-Pugh). Δεν μπορεί να προβλεφθεί η προσαρμογή της δόσης. Η χρήση αμπιρατερόνης πρέπει να αξιολογείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η αμπιρατερόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Εντούτοις, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αμπιρατερόνης στον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Abiraterone/Sandoz είναι για από στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό.

Αυτά πρέπει να καταλίνονται με νερό.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.6).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία [Κατηγορία C κατά Child-Pugh (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)].
- Η αμπιρατερόνη με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Ra-223.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Υπέρταση, υποκαλιαιμία, κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια λόγω περίσσειας αλατοκορτικοειδών

Η αμπιρατερόνη μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών (βλ. παράγραφο 4.8) ως συνέπεια αυξημένων επιπέδων αλατοκορτικοειδών που προκύπτουν από την αναστολή του CYP17 (βλ. παράγραφο 5.1). Η συγχορήγηση ενός κορτικοστεροειδούς καταστέλλει την ώση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH), οδηγώντας σε μείωση της επίπτωσης και της σοβαρότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Απαιτείται προσοχή στη θεραπεία ασθενών των οποίων η υποκείμενη ιατρική κατάσταση μπορεί να διακυβεύεται από τις αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση, την υποκαλιαιμία (π.χ. σε όσους λαμβάνουν καρδιακές γλυκοσίδες), ή την κατακράτηση υγρών (π.χ. σε όσους πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κοιλιακή αρρυθμία και των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία).

Η αμπιρατερόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Από τις μελέτες Φάσης 3 οι οποίες διεξήχθησαν με αμπιρατερόνη αποκλείστηκαν ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, όπως τεκμηριώνεται από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, τους προηγούμενους 6 μήνες, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV (μελέτες 3011 και 302) ή κλάσμα εξώθησης < 50%. Στις μελέτες 3011 και 302, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ή άλλη καρδιακή αρρυθμία που απαιτούσε ιατρική θεραπεία. Η ασφάλεια σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 50% ή με καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA (στη μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II έως IV κατά NYHA (στις μελέτες 3011 και 302) δεν τεκμηριώθηκε (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Πριν από τη θεραπεία ασθενών με σημαντικό κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ. ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ή καρδιακά επεισόδια όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια), εξετάστε το ενδεχόμενο να γίνει αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας (π.χ. ηχοκαρδιογράφημα). Πριν από τη θεραπεία με αμπιρατερόνη, πρέπει να αντιμετωπιστεί η καρδιακή ανεπάρκεια και να βελτιστοποιηθεί η καρδιακή λειτουργία. Η υπέρταση, η υποκαλιαιμία και η κατακράτηση υγρών πρέπει να διορθώνονται και να ελέγχονται. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα καλίου στον ορό, η κατακράτηση υγρών (αύξηση βάρους, περιφερικό οίδημα), και άλλα σημεία και συμπτώματα της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες για 3 μήνες, έπειτα σε μηνιαία βάση και να διορθώνονται οι ανωμαλίες. Παράταση του διαστήματος QT έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποκαλιαιμία σε συνδυασμό με τη θεραπεία με αμπιρατερόνη. Αξιολογήστε την καρδιακή λειτουργία όπως ενδείκνυται κλινικά, εγκαταστήστε την κατάλληλη διαχείριση και εξετάστε το ενδεχόμενο της διακοπής αυτής της θεραπείας εάν υπάρχει κλινικά σημαντική μείωση στην καρδιακή λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ηπατοτοξικότητα και ηπατική δυσλειτουργία

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα, οι οποίες οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας ή σε τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας και κάθε μήνα στη συνέχεια. Αν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή σημεία που υποδεικνύουν ηπατοτοξικότητα, πρέπει να μετρηθούν αμέσως οι τρανσαμινάσες ορού. Αν η ALT ή η AST αυξηθεί, οποιαδήποτε στιγμή, πάνω από το πενταπλάσιο του

ULN, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως και η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η επαναθεραπεία μπορεί να ξεκινήσει μόνο αφού οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και με μειωμένο επίπεδο δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα (ALT ή AST 20 φορές υψηλότερη από το ULN) οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν τη θεραπεία εκ νέου.

Οι ασθενείς με ενεργό ή συμπτωματική ιογενή ηπατίτιδα αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές, επομένως δεν υπάρχουν δεδομένα, τα οποία να υποστηρίζουν τη χρήση αμπιρατερόνης στον πληθυσμό αυτόν.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων οξικής αμπιρατερόνης όταν χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Β ή C κατά Child-Pugh). Η χρήση αμπιρατερόνης πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Η αμπιρατερόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, ορισμένες με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Απόσυρση κορτικοστεροειδών και κάλυψη στρεσογόνων καταστάσεων

Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση σε περίπτωση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, αν οι ασθενείς αποσυρθούν από την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Αν η αμπιρατερόνη συνεχιστεί μετά από την απόσυρση των κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα περίσσειας αλατοκορτικοειδών (βλ. πληροφορίες παραπάνω).

Σε ασθενείς υπό πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη που βιώνουν μη συνηθισμένη στρεσογόνο κατάσταση, μπορεί να ενδείκνυται αυξημένη δόση κορτικοστεροειδών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από την στρεσογόνο κατάσταση.

#### Οστική πυκνότητα

Μείωση της οστικής πυκνότητας μπορεί να εμφανιστεί σε άνδρες με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Η χρήση αμπιρατερόνης σε συνδυασμό με ένα γλυκοκορτικοειδές μπορεί να αυξήσει αυτή την επίδραση.

#### Προηγούμενη χρήση κετοκοναζόλης

Σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κετοκοναζόλη για τον καρκίνο του προστάτη, μπορεί να αναμένονται χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης.

#### Υπεργλυκαιμία

Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών θα μπορούσε να αυξήσει την υπεργλυκαιμία, συνεπώς πρέπει να μετρώνται συχνά τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σε ασθενείς με διαβήτη.

#### Υπογλυκαιμία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπογλυκαιμίας όταν η αμπιρατερόνη με πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη που λάμβαναν πιογλιταζόνη ή ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.5), συνεπώς τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με διαβήτη.

#### Χρήση με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης αμπιρατερόνης με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Δυσανεξία σε έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 21,24 mg νατρίου ανά δόση ενός δισκίου 1000 mg (λιγότερο από 1 mmol νατρίου), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### Πιθανοί κίνδυνοι

Αναιμία και σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστούν σε άνδρες με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία με αμπιρατερόνη.

#### Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύλωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας και αποκαταστάθηκαν μετά τη διακοπή της αμπιρατερόνης. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι συνδέονται με μυοπάθεια/ραβδομύλωση.

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας λόγω του κινδύνου μειωμένης έκθεσης στην αμπιρατερόνη, εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Συνδυασμός αμπιρατερόνης και πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης με Ra-223

Η θεραπεία με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε συνδυασμό Ra-223 αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) λόγω ενός αυξημένου κινδύνου καταγμάτων και μίας τάσης για αυξημένη θνητότητα μεταξύ των ασυμπτωματικών ή ηπίως συμπτωματικών ασθενών με καρκίνο του προστάτη, όπως παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές.

Συνιστάται η επακόλουθη θεραπεία με Ra-223 να μην ξεκινά για τουλάχιστον 5 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση αμπιρατερόνης σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επίδραση της τροφής στην οξική αμπιρατερόνη

Η χορήγηση με τροφή αυξάνει σημαντικά την απορρόφηση της οξικής αμπιρατερόνης. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια όταν χορηγείται με τροφή δεν έχει τεκμηριωθεί επομένως αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

*Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν την έκθεση στην αμπιρατερόνη*

Σε μία κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, τη ριφαμπικίνη, σε δόση 600 mg την ημέρα για 6 ημέρες, ακολουθούμενη από εφάπαξ δόση οξικής αμπιρατερόνης 1.000 mg, η μέση  $AUC_{\infty}$  της αμπιρατερόνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 55%.

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερίκο/βαλσαμόχορτο [*Hypericum perforatum*]) πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εκτός εάν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία.

Σε μία ξεχωριστή κλινική μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση κετοκοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αμπιρατερόνης.

#### *Δυνητικές επιδράσεις στην έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Η αμπιρατερόνη είναι ένας αναστολέας των ηπατικών ενζύμων CYP2D6 και CYP2C8 μεταβολισμού των φαρμάκων.

Σε μία μελέτη καθορισμού των επιδράσεων της οξικής αμπιρατερόνης (με πρεδνιζόνη) σε εφάπαξ δόση του υποστρώματος του CYP2D6 δεξτρομεθορφάνη, η συστηματική έκθεση (AUC) της δεξτρομεθορφάνης αυξήθηκε περίπου κατά 2,9 φορές. Η  $AUC_{24}$  για τη δεξτρορφάνη, τον ενεργό μεταβολίτη της δεξτρομεθορφάνης, αυξήθηκε κατά 33% περίπου.

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που ενεργοποιούνται ή μεταβολίζονται από το CYP2D6, και ειδικά με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP2D6. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2D6 περιλαμβάνουν την μετοπρολόλη, την προπρανολόλη, τη δεσιπραμίνη, τη βενλαφαζίνη, την αλοπεριδόλη, τη ρισπεριδόνη, την προπαφενόνη, τη φλεκαϊνίδη, την κωδεΐνη, την οξυκωδόνη και την τραμαδόλη (προκειμένου τα τρία τελευταία φαρμακευτικά προϊόντα να σχηματίσουν τους ενεργούς αναλγητικούς μεταβολίτες τους, απαιτείται το CYP2D6).

Σε μία δοκιμή αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε υγιή άτομα, σε υπόστρωμα CYP2C8, η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 46% και οι AUC<sub>s</sub> για τα M-III και M-IV, τους ενεργούς μεταβολίτες της πιογλιταζόνης, μειώθηκαν κατά 10% η καθεμία όταν η πιογλιταζόνη χορηγήθηκε μαζί με μία εφάπαξ δόση 1.000 mg οξικής αμπιρατερόνης. Εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας που σχετίζονται με ένα υπόστρωμα του CYP2C8 στενού θεραπευτικού δείκτη. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C8 είναι η πιογλιταζόνη και η ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

*In vitro*, οι κύριοι μεταβολίτες θειϊκή αμπιρατερόνη και N-όξινη θειϊκή αμπιρατερόνη φάνηκε ότι αναστέλλουν το μεταφορέα OATP1B1 της ηπατικής πρόσληψης και ως αποτέλεσμα αυτός μπορεί να αυξάνει τις συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται από τον OATP1B1. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν αλληλεπίδραση με βάση το μεταφορέα.

*Χρήση με προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT*

Καθώς η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση της αμπιρατερόνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*torsades de pointes*), όπως κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κ.λπ.

*Χρήση με σπιρονολακτόνη*

Η σπιρονολακτόνη δεσμεύεται στον υποδοχέα των ανδρογόνων και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA). Η χρήση με αμπιρατερόνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της αμπιρατερόνης σε ανθρώπους στην κύηση, και το φαρμακευτικό προϊόν δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Δεν είναι γνωστό αν η αμπιρατερόνη ή οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στο σπέρμα. Απαιτείται η χρήση προφυλακτικού αν ο ασθενής έρχεται σε σεξουαλική επαφή με έγκυο γυναίκα. Αν ο ασθενής έρχεται σε σεξουαλική επαφή με γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης, απαιτείται η χρήση προφυλακτικού μαζί με μια ακόμα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Η αμπιρατερόνη δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες και αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες (βλ. παράγραφο 4.3 και 5.3).

Θηλασμός

Η αμπιρατερόνη δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

Γονιμότητα

Η αμπιρατερόνη επηρέασε τη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, αλλά αυτές οι επιδράσεις ήταν πλήρως αναστρέψιμες (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αμπιρατερόνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μία ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνολο των μελετών Φάσης 3 με αμπιρατερόνη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε  $\geq 10\%$  των ασθενών ήταν περιφερικό οίδημα, υποκαλιαιμία, υπέρταση, ουρολοίμωξη και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και/ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση.

Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν καρδιακές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα, κατάγματα και αλλεργική κυψελιδίτιδα.

Η αμπιρατερόνη μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών ως φαρμακοδυναμική συνέπεια του μηχανισμού δράσης του. Σε μελέτες Φάσης 3, οι αναμενόμενες αλατοκορτικοειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συνηθέστερα στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο: υποκαλιαιμία 18% έναντι 8%, υπέρταση 22% έναντι 16% και κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα) 23% έναντι 17%, αντίστοιχα. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο: παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) στο 6% έναντι 1%, υπέρταση Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκε στο 7% έναντι 5% και κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα) Βαθμών 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 1% έναντι 1% των ασθενών, αντίστοιχως. Οι αλατοκορτικοειδικές αντιδράσεις ήταν γενικά δυνατό να αντιμετωπιστούν ιατρικά με επιτυχία. Η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδούς μειώνει την επίπτωση και τη σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Σε μελέτες ασθενών με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που χρησιμοποιούσαν ανάλογο LHRH ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχεκτομή, η αμπιρατερόνη χορηγήθηκε σε δόση 1.000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης (5 ή 10 mg ημερησίως, αναλόγως της ένδειξης).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία αναφέρονται στη συνέχεια ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος**

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια και συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<u>πολύ συχνές</u> : ουρολοίμωξη
	<u>συχνές</u> : σηψαιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<u>μη γνωστές</u> : αναφυλακτικές αντιδράσεις
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	<u>όχι συχνές</u> : επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<u>πολύ συχνές</u> : υποκαλιαιμία
	<u>συχνές</u> : υπερτριγλυκεριδαμία
Καρδιακές διαταραχές	<u>συχνές</u> : καρδιακή ανεπάρκεια*, στηθάγχη, κολπική

	μαρμαρυγή, ταχυκαρδία
	<u>όχι συχνές</u> : άλλες αρρυθμίες
	<u>μη γνωστές</u> : έμφραγμα του μυοκαρδίου, παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	<u>πολύ συχνές</u> : υπέρταση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	<u>σπάνιες</u> : αλλεργική κυψελιδίτιδα <sup>α</sup>
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	<u>πολύ συχνές</u> : διάρροια
	<u>συχνές</u> : δυσπεψία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	<u>πολύ συχνές</u> : αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και/ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση <sup>β</sup>
	<u>σπάνιες</u> : ηπατίτιδα κεραυνοβόλος, οξεία ηπατική ανεπάρκεια
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	<u>συχνές</u> : εξάνθημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	<u>όχι συχνές</u> : μυοπάθεια, ραβδομύλωση
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	<u>συχνές</u> : αιματουρία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	<u>πολύ συχνές</u> : περιφερικό οίδημα
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	<u>συχνές</u> : κατάγματα**

\* Η καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει, επίσης, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και το μειωμένο κλάσμα εξώθησης

\*\* Τα κατάγματα περιλαμβάνουν την οστεοπόρωση και όλα τα κατάγματα με εξαίρεση τα παθολογικά κατάγματα

α Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

β Η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και / ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση περιλαμβάνει ALT αυξημένη, AST αυξημένη και μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη: υποκαλιαιμία 5%, ουρολοίμωξη 2%, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και / ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση 4%, υπέρταση 6%, κατάγματα 2%, περιφερικό οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή, 1% το καθένα. Υπερτριγλυκεριδαίμια και στηθάγχη Βαθμού 3 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκε σε < 1% των ασθενών. Ουρολοίμωξη, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και/ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, υποκαλιαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια κολπική μαρμαρυγή και κατάγματα Βαθμού 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκαν σε < 1% των ασθενών.

Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης και υποκαλιαιμίας παρατηρήθηκε στον ορμονοευαίσθητο πληθυσμό (μελέτη 3011). Υπέρταση αναφέρθηκε στο 36,7% των ασθενών στον ορμονοευαίσθητο πληθυσμό (μελέτη 3011) συγκριτικά με 11,8% και 20,2% στις μελέτες 301 και 302, αντίστοιχα.

Υποκαλιαιμία παρατηρήθηκε στο 20,4% των ασθενών στον ορμονοευαίσθητο πληθυσμό (μελέτη 3011) συγκριτικά με 19,2% και 14,9% στις μελέτες 301 και 302, αντίστοιχα.

Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερη στην υποομάδα ασθενών με επίπεδο απόδοσης κατά την έναρξη της μελέτης ECOG2 και επίσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥75 ετών).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Καρδιαγγειακές αντιδράσεις*

Οι τρεις μελέτες Φάσης 3 απέκλειαν τη συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη υπέρταση, κλινικά σημαντική καρδιοπάθεια, η οποία τεκμηριωνόταν από έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή αρτηριακά θρομβωτικά συμβάματα τους τελευταίους 6 μήνες, σοβαρή ή ασταθή στηθάγχη, ή καρδιακή

ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV σύμφωνα με την NYHA (μελέτη 301) ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV (μελέτες 3011 και 302) ή με μέτρηση καρδιακού κλάσματος εξώθησης < 50%. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη (τόσο οι ασθενείς που έλαβαν ενεργό φάρμακο όσο και αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο) έλαβαν παράλληλα θεραπεία στέρησης ανδρογόνων, κυρίως με τη χρήση αναλόγων της LHRH, η οποία έχει σχετιστεί με διαβήτη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η επίπτωση των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών στις μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς που λάμβαναν οξική αμπιρατερόνη έναντι ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ήταν ως εξής: κολπική μαρμαρυγή 2,6% έναντι 2,0%, ταχυκαρδία 1,9% έναντι 1,0%, στηθάγχη 1,7% έναντι 0,8%, καρδιακή ανεπάρκεια 0,7% έναντι 0,2%, και αρρυθμία 0,7% έναντι 0,5%.

#### *Ηπατοτοξικότητα*

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με αυξημένη ALT, AST και ολική χολερυθρίνη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη. Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, ηπατοτοξικότητα Βαθμού 3 και 4 (π.χ. αυξήσεις της ALT ή της AST > 5 x ULN ή αυξήσεις χολερυθρίνης > 1,5 x ULN) αναφέρθηκαν στο 6% περίπου των ασθενών που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη, συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Στη Μελέτη 3011, ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε στο 8,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη. Δέκα ασθενείς που λάμβαναν αμπιρατερόνη διέκοψαν λόγω ηπατοτοξικότητας: δύο είχαν ηπατοτοξικότητα Βαθμού 2, έξι είχαν ηπατοτοξικότητα Βαθμού 3 και δύο είχαν ηπατοτοξικότητα Βαθμού 4. Κανένας ασθενής δεν πέθανε στη Μελέτη 3011 λόγω ηπατοτοξικότητας. Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, οι ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT ή AST κατά την έναρξη της μελέτης ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κατά την έναρξη της μελέτης. Όταν παρατηρήθηκαν αυξήσεις είτε της ALT είτε της AST > 5 x ULN ή αυξήσεις στη χολερυθρίνη > 3 x ULN, η χορήγηση οξικής αμπιρατερόνης διεκόπη προσωρινά ή οριστικά. Σε δύο περιπτώσεις σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στις τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4). Οι δύο αυτοί ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης, εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT ή την AST 15 έως 40 x ULN και αυξήσεις στις τιμές της χολερυθρίνης 2 έως 6 x ULN. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας ομαλοποιήθηκαν και στους δύο ασθενείς και ο ένας ασθενής συνέχισε τη θεραπεία χωρίς να επανεμφανιστούν αυξήσεις. Στη μελέτη 302, παρατηρήθηκαν αυξήσεις Βαθμού 3 ή 4 στην ALT ή την AST σε 35 (6,5%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη. Οι αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης αποκαταστάθηκαν σε όλους εκτός από 3 ασθενείς (2 με νέες πολλαπλές μεταστάσεις στο ήπαρ και 1 με αύξηση στην AST περίπου 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση οξικής αμπιρατερόνης). Σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 διακοπή στη θεραπεία λόγω των αυξήσεων των ALT και AST ή μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και στο 0,6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι λόγω συμβαμάτων ηπατοτοξικότητας.

Στις κλινικές δοκιμές, ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας μετριάστηκε από τον αποκλεισμό ασθενών με ηπατίτιδα κατά την έναρξη ή σημαντικές ανωμαλίες στους δείκτες της ηπατικής λειτουργίας. Στη δοκιμή 3011, ασθενείς οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ALT και AST > 2,5 X ULN, χολερυθρίνη > 1,5 X ULN ή αυτοί με ενεργή ή συμπτωματική ιογενή ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατική νόσο, ασκίτη ή αιμορραγικές διαταραχές δευτερογενούς της ηπατικής δυσλειτουργίας αποκλείστηκαν. Στη δοκιμή 301, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με αρχική ALT και AST  $\geq$  2,5 x ULN απουσία μεταστάσεων στο ήπαρ και > 5 x ULN παρουσία μεταστάσεων στο ήπαρ. Στη δοκιμή 302 οι ασθενείς με μεταστάσεις στο ήπαρ δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη και οι ασθενείς με αρχική ALT και AST  $\geq$  2,5 x ULN αποκλείστηκαν. Οι παθολογικές τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας που εμφανίστηκαν στους ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές αντιμετωπίστηκαν εντατικά με υποχρεωτική προσωρινή διακοπή της θεραπείας και δυνατότητα συνέχισης της θεραπείας μόνο εφόσον οι τιμές των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς είχαν επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς με επίπεδα ALT ή AST > 20 x ULN δεν έλαβαν θεραπεία εκ νέου. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας στους ασθενείς αυτούς δεν είναι γνωστή. Ο μηχανισμός που προκαλεί ηπατοτοξικότητα δεν έχει γίνει κατανοητός.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία στον άνθρωπο σχετικά με την υπερδοσολογία με αμπιρατερόνη είναι περιορισμένη.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η χορήγηση πρέπει να διακοπεί και να ληφθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης για αρρυθμίες, υποκαλιαιμία και για σημεία και συμπτώματα κατακράτησης υγρών. Πρέπει επίσης να αξιολογηθεί η ηπατική λειτουργία.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ενδοκρινική θεραπεία, άλλοι ανταγωνιστές ορμονών και σχετικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L02BX03

##### Μηχανισμός δράσης

Η οξική αμπιρατερόνη μετατρέπεται *in vivo* σε αμπιρατερόνη, έναν αναστολέα της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων. Πιο συγκεκριμένα, η αμπιρατερόνη αναστέλλει εκλεκτικά το ένζυμο 17α-υδροξυλάση/C17,20-λυάση (CYP17). Το συγκεκριμένο ένζυμο εκφράζεται και είναι απαραίτητο για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων στους όρχεις, τα επινεφρίδια και τον καρκινικό ιστό του προστάτη. Το CYP17 καταλύει τη μετατροπή της πρεγνενολόνης και της προγεστερόνης στις πρόδρομες ορμόνες της τεστοστερόνης, δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και ανδροστενεδιόνη, αντίστοιχα, μέσω της 17α-υδροξυλίωσης και της διάσπασης του δεσμού C17,20. Η αναστολή του CYP17 οδηγεί, επίσης, σε αυξημένη παραγωγή αλατοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ευαίσθητο στα ανδρογόνα καρκίνωμα του προστάτη ανταποκρίνεται στη θεραπεία μείωσης των επιπέδων των ανδρογόνων. Οι θεραπείες στέρησης ανδρογόνων, όπως είναι η θεραπεία με ανάλογα της LHRH ή η ορχεκτομή, μειώνουν την παραγωγή των ανδρογόνων στους όρχεις, αλλά δεν επηρεάζουν την παραγωγή των ανδρογόνων από τα επινεφρίδια ή στον όγκο. Η θεραπεία με αμπιρατερόνη μειώνει την τεστοστερόνη ορού σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (με εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες) όταν χορηγείται παράλληλα με ανάλογα της LHRH (ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ορχεκτομή).

##### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αμπιρατερόνη μειώνει την τεστοστερόνη ορού και άλλα ανδρογόνα σε επίπεδα κάτω από αυτά που επιτυγχάνονται με τη χρήση αναλόγων της LHRH ως μονοθεραπεία ή με την ορχεκτομή. Αυτό είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής αναστολής του ενζύμου CYP17, το οποίο απαιτείται για τη βιοσύνθεση των ανδρογόνων. Το PSA λειτουργεί ως βιολογικός δείκτης στους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Σε μια κλινική μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με αποτυχία στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με ταξάνες, το 38% των ασθενών που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη, έναντι του 10% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, είχαν τουλάχιστον 50% μείωση στα επίπεδα του PSA σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.

##### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε με τρεις τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες Φάσης 3 (μελέτες 3011, 302 και 301) σε ασθενείς με mHSPC και

mCRPC. Στη μελέτη 3011 εντάχθηκαν νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς (διάγνωση εντός 3 μηνών από την τυχαιοποίηση) με mHSPC, οι οποίοι είχαν υψηλού κινδύνου προγνωστικούς παράγοντες. Η πρόγνωση υψηλού κινδύνου ορίστηκε ως η παρουσία τουλάχιστον 2 από τους ακόλουθους 3 παράγοντες κινδύνου: (1) Βαθμολογία κατά Gleason  $\geq 8$ , (2) παρουσία 3 ή περισσότερων βλαβών στο σπινθηρογράφημα οστών, (3) παρουσία μετρήσιμων σπλαχνικών (εξαιρουμένης της λεμφαδενικής νόσου) μεταστάσεων. Στο ενεργό σκέλος, η αμπιρατερόνη χορηγήθηκε σε δόση 1000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης 5 mg μία φορά την ημέρα επιπρόσθετα στην ADT (αγωνιστή της LHRH ή ορχεκτομή), η οποία ήταν η συνήθης θεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος ελέγχου έλαβαν ADT και εικονικά φάρμακα τόσο για την αμπιρατερόνη όσο και για την πρεδνιζόνη. Στη μελέτη 302 εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως δοσεταξέλη, ενώ στη μελέτη 301 εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως δοσεταξέλη. Οι ασθενείς λάμβαναν ένα ανάλογο της LHRH ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχεκτομή. Στο σκέλος θεραπείας με δραστική ουσία, η αμπιρατερόνη χορηγήθηκε σε δόση 1.000 mg ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης 5 mg δις ημερησίως. Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο και χαμηλή δόση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Οι μεταβολές στη συγκέντρωση του PSA στον ορό ανεξάρτητα δεν προβλέπουν πάντα το κλινικό όφελος. Επομένως, σε όλες τις μελέτες η σύσταση ήταν να συνεχίσουν οι ασθενείς να λαμβάνουν τις υπό μελέτη θεραπείες έως ότου να πληρούν τα κριτήρια διακοπής όπως περιγράφεται στη συνέχεια για την καθεμία μελέτη.

Σε όλες τις μελέτες η χρήση σπιρονολακτόνης δεν ήταν επιτρεπτή μιας και η σπιρονολακτόνη δεσμεύεται στον υποδοχέα των ανδρογόνων και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα PSA.

#### **Μελέτη 3011 (νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με υψηλού κινδύνου mHSPC)**

Στη Μελέτη 3011, (n=1.199) η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν τα 67 έτη. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη ανά φυλετική ομάδα ήταν Καυκάσιοι 832 (69,4%), Ασιάτες 246 (20,5%) Μαύροι ή Αφροαμερικανοί 25 (2,1%), άλλοι 80 (6,7%), όχι γνωστό / δεν αναφέρθηκε 13 (1,1%) και Αμερικανοί Ινδιάνοι ή Ιθαγενείς Αλάσκας 3 (0,3%). Το επίπεδο απόδοσης κατά ECOG ήταν 0 ή 1 για το 97% των ασθενών. Ασθενείς με γνωστή μετάσταση στον εγκέφαλο, μη ελεγχόμενη υπέρταση, σημαντική καρδιοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II-IV κατά NYHA αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη φαρμακοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ή εγχείρηση για μεταστατικό καρκίνο προστάτη αποκλείστηκαν, με εξαίρεση την έως 3 μήνες ADT ή 1 κύκλο ανακουφιστικής ακτινοβολίας ή χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία των συμπτωμάτων από τη μεταστατική νόσο. Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (rPFS). Η διάμεση βαθμολογία πόνου κατά την έναρξη της μελέτης, ως μετρήθηκε με την Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) ήταν 2,0 τόσο στην ομάδα της θεραπείας όσο και στην ομάδα του Εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον των μετρήσεων των συν-πρωτεύοντων καταληκτικών σημείων, το όφελος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το χρόνο έως την εμφάνιση συμβαμάτων σχετιζόμενων με το σκελετό (SRE), το χρόνο έως την επόμενη θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη, το χρόνο έως την έναρξη χημειοθεραπείας, το χρόνο έως την εξέλιξη του πόνου και το χρόνο έως την εξέλιξη του PSA. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως εξέλιξη της νόσου, άρση της συγκατάθεσης, εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή θανάτου.

Η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την εμφάνιση ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου από κάθε αιτία. Η ακτινολογική εξέλιξη συμπεριλάμβανε την εξέλιξη βάσει του σπινθηρογραφήματος οστών (σύμφωνα με το τροποποιημένο PCWG2) ή εξέλιξη των βλαβών μαλακών μορίων βάσει της CT ή της MRI (σύμφωνα με το RECIST 1.1).

Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην rPFS μεταξύ των ομάδων θεραπείας (βλ. Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

**Πίνακας 2: Επιβίωση Χωρίς Ακτινολογική Εξέλιξη – Στρωματοποιημένη Ανάλυση Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας (Μελέτη PCR3011)**

	<b>AA-P</b>	<b>Εικονικό Φάρμακο</b>
Τυχαιοποιημένοι Ασθενείς	597	602
Συμβάν	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Εξαιρέθηκαν	358 (60,0%)	248 (41,2%)

Χρόνος έως το Συμβάν (μήνες)		
Διάμεση τιμή (95% CI)	33,02 (29,57, ME)	14,78 (14,69, 18,27)
Εύρος	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)

Τιμή p<sup>α</sup> < 0,0001  
 Λόγος κινδύνου (95% CI)<sup>β</sup> 0,466 (0,394, 0,550)

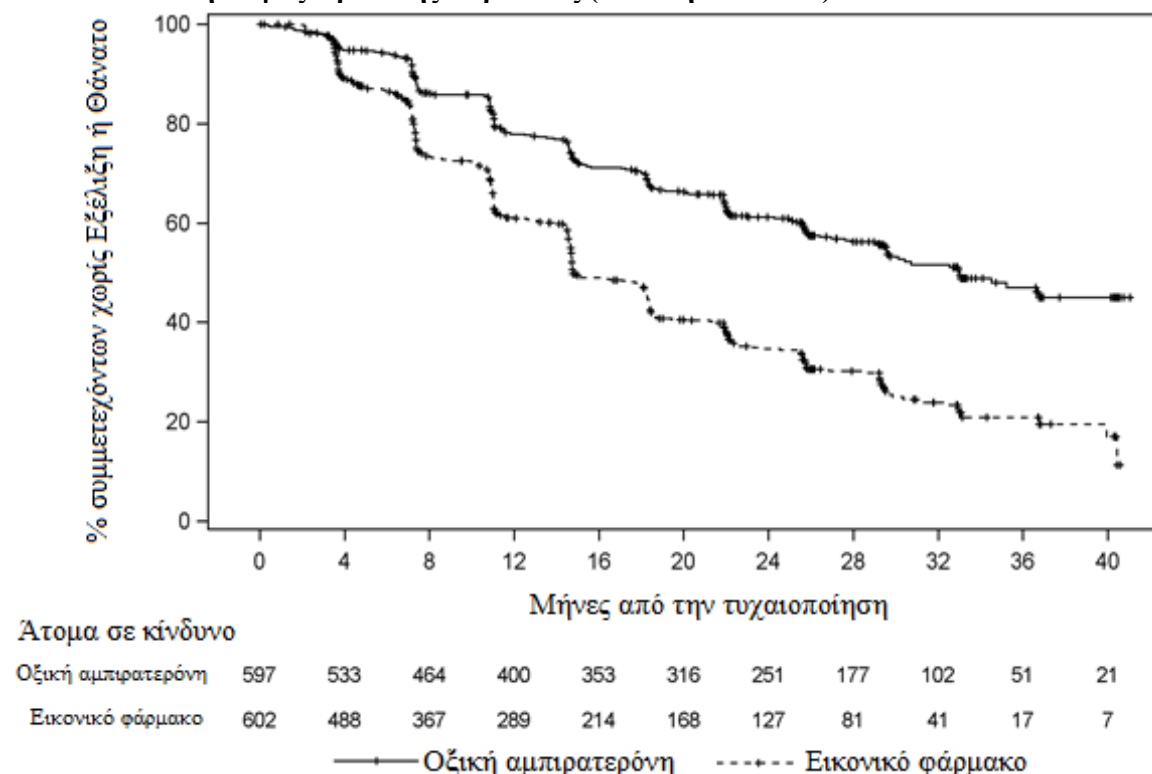
Σημείωση: += εξαιρούμενη παρατήρηση, ME=μη εκτιμήσιμη. Η ακτινολογική εξέλιξη και ο θάνατος εξετάζονται κατά τον ορισμό του συμβάντος rPFS.

AA-P= συμμετέχοντες που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη.

α Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τη βαθμολογία ECOG PS (0/1 ή 2) και τη σπλαχνική βλάβη (παρούσα ή απύουσα).

β Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί το AAP.

**Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της Επιβίωσης Χωρίς Ακτινολογική Εξέλιξη: Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας (Μελέτη PCR3011)**



Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS υπέρ του σκέλους AA-P συν ADT, με μία μείωση 34% στον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την ομάδα Εικονικό φάρμακο συν ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56, 0,78; p<0,0001) (βλ. Πίνακα 3 και Εικόνα 2).

**Πίνακας 3: Συνολική Επιβίωση Ασθενών που έλαβαν Θεραπεία είτε με αμπιρατερόνη ή με εικονικό φάρμακο στη Μελέτη PCR3011 (Ανάλυση Πρόθεσης Θεραπείας)**

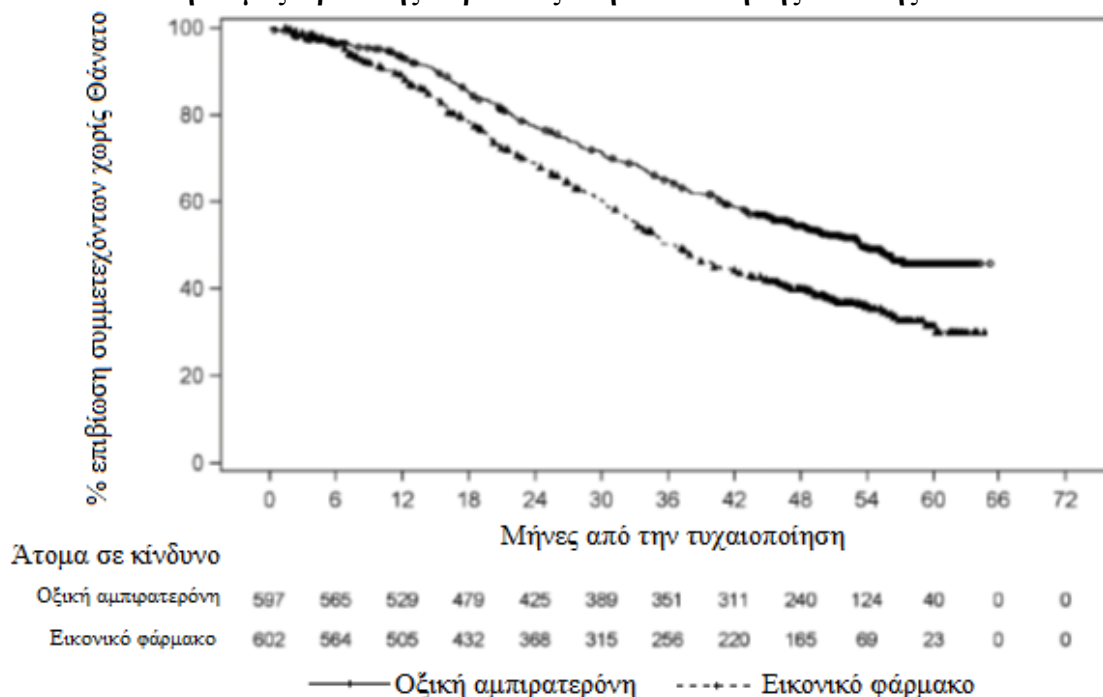
Συνολική Επιβίωση	Αμπιρατερόνη με Πρεδνιζόνη (N=597)	Εικονικό φάρμακο (N=602)
Θάνατοι (%)	275 (46%)	343 (57%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	53,3 (48,2, ME)	36,5 (33,5, 40,0)
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56, 0,78)	

ME= μη εκτιμήσιμη

1 Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου.

Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί την αμπιρατερόνη με πρεδνιζόνη.

**Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan-Meier της Συνολικής Επιβίωσης: Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας Στην Ανάλυση της Μελέτης PCR3011**



Οι αναλύσεις υποομάδων σταθερά ευνοούν τη θεραπεία με αμπιρατερόνη. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του AA-P στην rPFS και την OS στις προκαθορισμένες υποομάδες ήταν ευνοϊκό και σε συμφωνία με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης, με εξαίρεση την υποομάδα με βαθμολογία ECOG 2, όπου δεν παρατηρήθηκε καμία τάση σχετικά με το όφελος, ωστόσο, το μικρό μέγεθος του δείγματος (n=40) περιορίζει την εξαγωγή ουσιαστικών συμπερασμάτων.

Επιπλέον των παρατηρούμενων βελτιώσεων στη συνολική επιβίωση και την rPFS, όφελος καταδείχθηκε για την αμπιρατερόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου στις μετρήσεις όλων των προοπτικά καθορισμένων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων.

#### *Μελέτη 302 (ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη χημειοθεραπεία)*

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν ασθενείς που δεν έλαβαν προηγουμένως χημειοθεραπεία οι οποίοι ήταν ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί και για τους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδεικνυόταν ακόμη κλινικά. Βαθμολογία 0-1 στην κλίμακα BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) για το χειρότερο πόνο τις τελευταίες 24 ώρες θεωρήθηκε ασυμπτωματική, και βαθμολογία 2-3 θεωρήθηκε ήπια συμπτωματική.

Στη μελέτη 302, (n=1.088) η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν τα 71 έτη για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και τα 70 έτη για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη ανά φυλετική ομάδα ήταν Καυκάσιοι 520 (95,4%), Μαύροι 15 (2,8%), Ασιάτες 4 (0,7%) και άλλοι 6 (1,1%). Το επίπεδο απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ήταν 0 για το 76% των ασθενών, και 1 για το 24% των ασθενών, και στα δύο σκέλη. Το πενήντα τοις εκατό των ασθενών είχε μόνο οστικές μεταστάσεις, ένα επιπρόσθετο 31% των ασθενών είχε οστικές μεταστάσεις και μεταστάσεις σε μαλακά μόρια ή λεμφαδένες και το 19% των ασθενών είχε μόνο μεταστάσεις σε μαλακά μόρια ή λεμφαδένες. Οι ασθενείς με σπλαχνικές μεταστάσεις αποκλείστηκαν. Συν-κύρια καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα ήταν η συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη (rPFS). Επιπρόσθετα των συν-κύριων καταληκτικών σημείων, το όφελος αξιολογήθηκε επίσης χρησιμοποιώντας το χρόνο μέχρι την χρήση οπιοειδών για καρκινικό πόνο, το χρόνο μέχρι την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, το χρόνο μέχρι την επιδείνωση της βαθμολογίας στην αξιολόγηση ECOG κατά  $\geq 1$  βαθμό και το χρόνο μέχρι την εξέλιξη του PSA με βάση τα κριτήρια της Ομάδας Εργασίας για τον Καρκίνο του Προστάτη-2 (PCWG2). Τα φάρμακα της μελέτης διακόπτονταν σε περίπτωση αδιαμφισβήτητης κλινικής εξέλιξης. Οι θεραπείες μπορούσαν επίσης να διακοπούν κατά

την επιβεβαιωμένη ακτινολογική εξέλιξη με πρωτοβουλία του ερευνητή.

Η ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (rPFS) αξιολογήθηκε με τη χρήση διαδοχικών απεικονιστικών μελετών όπως ορίζεται από τα κριτήρια του PCWG2 (για τις οστικές βλάβες) και τα τροποποιημένα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους (RECIST) (για βλάβες μαλακών ιστών). Η ανάλυση της rPFS χρησιμοποίησε ακτινολογική αξιολόγηση της εξέλιξης με κεντρική ανασκόπηση.

Κατά την προγραμματισμένη ανάλυση της rPFS υπήρξαν 401 συμβάματα, 150 (28%) από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη και 251 (46%) από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν ακτινολογικές ενδείξεις εξέλιξης ή είχαν αποβιώσει. Παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά στην rPFS μεταξύ των ομάδων θεραπείας (βλ. Πίνακα 4 και Εικόνα 3).

**Πίνακας 4: Μελέτη 302: Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή**

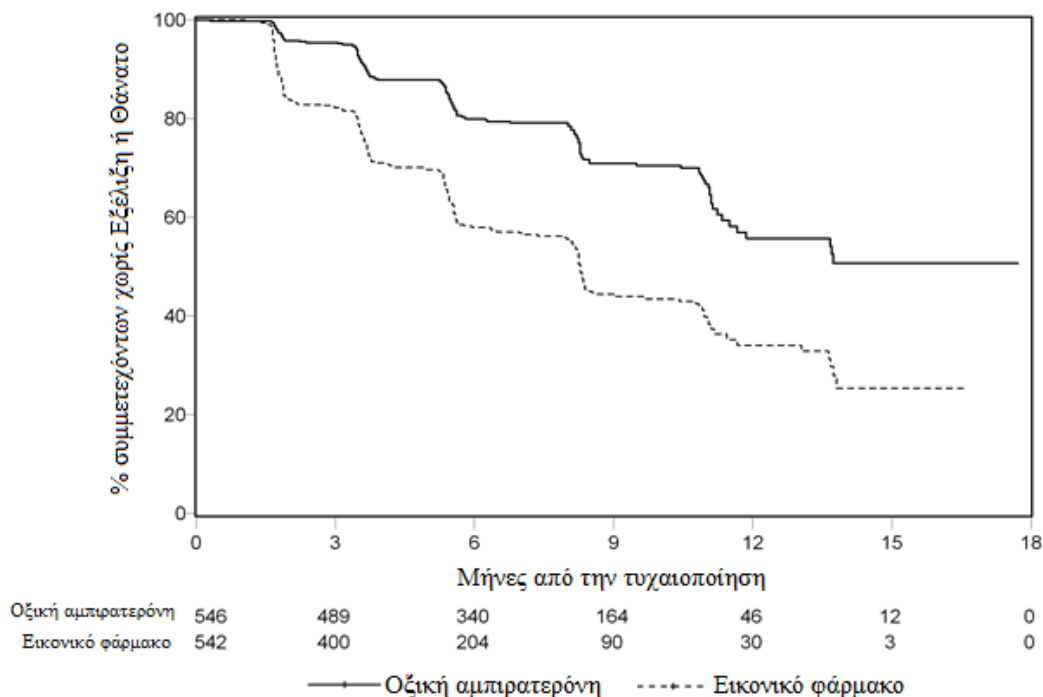
	Αμπιρατερόνη (N = 546)	Εικονικό φάρμακο (N = 542)
<b>Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (rPFS)</b>		
Εξέλιξη ή θάνατος	150 (28%)	251 (46%)
Διάμεση rPFS σε μήνες (95% CI)	Δεν επετεύχθη (11,66, ΔΕ)	8,3 (8,12, 8,54)
Τιμή p *	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου ** (95% CI) <sup>b</sup>	0,425 (0,347, 0,522)	

ΔΕ= Δεν εκτιμήθηκε

\* Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματοωμένη ανάλογα με την αρχική βαθμολογία ECOG (0 ή 1)

\*\* Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί την αμπιρατερόνη

**Εικόνα 3: Καμπύλες Kaplan Meier για την ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή**



Ωστόσο, συνεχίστηκε η συλλογή δεδομένων των ασθενών μέχρι την ημερομηνία της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης της Συνολικής Επιβίωσης (OS). Στον Πίνακα 5 και την Εικόνα 4 παρουσιάζεται

η ακτινολογική ανασκόπηση της rPFS από τους ερευνητές που έγινε ως συνέχεια της ανάλυσης ευαισθησίας.

Εξακόσιοι επτά (607) ασθενείς είχαν ακτινολογική εξέλιξη ή απεβίωσαν: 271 (50%) στην ομάδα της οξικής αμπιρατερόνης και 336 (62%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη μείωσε τον κίνδυνο ακτινολογικής εξέλιξης ή θανάτου κατά 47% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,530, 95% CI: [0,451, 0,623],  $p < 0,0001$ ). Η διάμεση rPFS ήταν 16,5 μήνες στην ομάδα της οξικής αμπιρατερόνης και 8,3 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

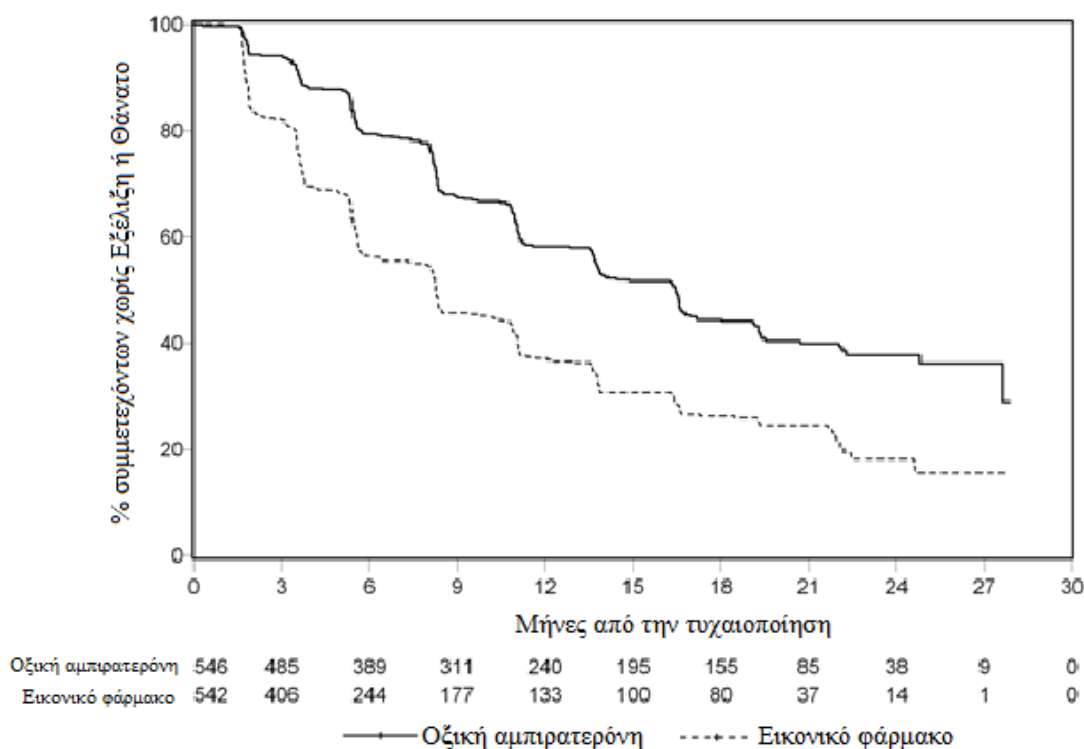
**Πίνακας 5: Μελέτη 302: Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή (Κατά τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση της ανασκόπησης των ερευνητών για τη συνολική επιβίωση)**

	Αμπιρατερόνη (N = 546)	Εικονικό φάρμακο (N = 542)
<b>Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (rPFS)</b>		
Εξέλιξη ή θάνατος	271 (50%)	336 (62%)
Διάμεση rPFS σε μήνες (95% CI)	16,5 (13,80, 16,79)	8,3 (8,05, 9,43)
Τιμή p *	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου** (95% CI) <sup>β</sup>	0,530 (0,451, 0,623)	

\* Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματομένη ανάλογα με την αρχική βαθμολογία ECOG (0 ή 1)

\*\* Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί την αμπιρατερόνη

**Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan Meier για την ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή (Κατά τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση της ανασκόπησης των ερευνητών για τη συνολική επιβίωση)**



Διενεργήθηκε μία προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση (IA) για την OS μόλις παρατηρήθηκαν 333 θάνατοι. Έγινε άρση της τυφλοποίησης της μελέτης με βάση την έκταση του κλινικού οφέλους που παρατηρήθηκε και στους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου προσφέρθηκε θεραπεία με

αμπιρατερόνη. Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη για την αμπιρατερόνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με μείωση κατά 25% στον κίνδυνο θανάτου (λόγος κινδύνου = 0,752, 95 % CI: [0,606, 0,934],  $p=0,0097$ ), αλλά η συνολική επιβίωση δεν ήταν ώριμη και τα ενδιάμεσα αποτελέσματα δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα όρια διακοπής για στατιστική σημαντικότητα (βλ. Πίνακα 4). Η επιβίωση εξακολούθησε να παρακολουθείται μετά από αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

Η προγραμματισμένη τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μόλις παρατηρήθηκαν 741 θάνατοι (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 49 μηνών). Εξήντα πέντε τοις εκατό (354 από 546) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη, συγκριτικά με 71% (387 από 542) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, απεβίωσαν. Καταδείχθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση υπέρ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με αμπιρατερόνη με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 19,4% (λόγος κινδύνου=0,806, 95% CI: [0,697, 0,931],  $p=0,0033$ ) και μία βελτίωση στη διάμεση συνολική επιβίωση των 4,4 μηνών (αμπιρατερόνη 34,7 μήνες, εικονικό φάρμακο 30,3 μήνες) (βλ. Πίνακα 6 και Εικόνα 5). Αυτή η βελτίωση καταδείχθηκε παρά το γεγονός ότι το 44% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβε αμπιρατερόνη ως επακόλουθη θεραπεία.

**Πίνακας 6: Μελέτη 302: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή**

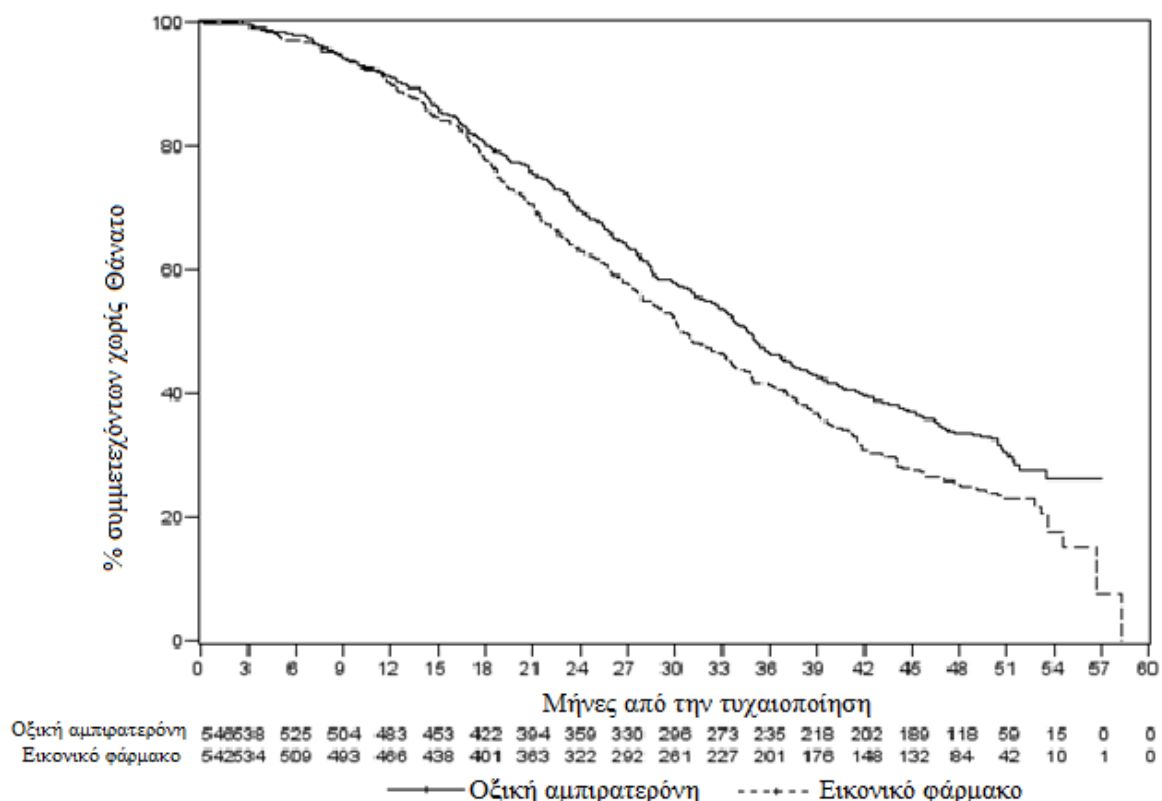
	<b>Αμπιρατερόνη (N = 546)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο (N = 542)</b>
<b>Ενδιάμεση ανάλυση επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	147 (27%)	186 (34%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	Δεν επετεύχθη (ΔΕ, ΔΕ)	27,2 (25,95, ΔΕ)
Τιμή p *	0,0097	
Λόγος κινδύνου ** (95% CI)	0,752 (0,606, 0,934)	
<b>Τελική ανάλυση επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	354 (65%)	387 (71%)
Διάμεση συνολική επιβίωση σε μήνες (95% CI)	34,7 (32,7, 36,8)	30,3 (28,7, 33,3)
Τιμή p *	0,0033	
Λόγος κινδύνου** (95% CI)	0,806 (0,697, 0,931)	

ΔΕ= Δεν εκτιμήθηκε

\* Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με την αρχική βαθμολογία ECOG (0 ή 1)

\*\* Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί την αμπιρατερόνη

**Εικόνα 5: Καμπύλες Kaplan Meier για την επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με αμιπρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή, τελική ανάλυση**



Επιπρόσθετα των παρατηρούμενων βελτιώσεων στη συνολική επιβίωση και την rPFS, καταδείχθηκε όφελος για τη θεραπεία με την αμιπρατερόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ως ακολούθως:

Χρόνος μέχρι την εξέλιξη του PSA με βάση τα κριτήρια του PCWG2: Ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη του PSA ήταν 11,1 μήνες για ασθενείς που λάμβαναν αμιπρατερόνη και 5,6 μήνες για ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,488, 95% CI: [0,420, 0,568],  $p < 0,0001$ ). Ο χρόνος για την εξέλιξη του PSA σχεδόν διπλασιάστηκε με τη θεραπεία με αμιπρατερόνη (λόγος κινδύνου=0,488). Η αναλογία των ατόμων με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση του PSA ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της αμιπρατερόνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (62% έναντι 24%,  $p < 0,0001$ ). Σε άτομα με μετρήσιμη νόσο μαλακών μορίων, παρατηρήθηκαν σημαντικά αυξημένοι αριθμοί πλήρους και μερικής ανταπόκρισης των όγκων με τη θεραπεία με αμιπρατερόνη.

Χρόνος μέχρι τη χρήση οπιοειδών για τον καρκινικό πόνο: Ο διάμεσος χρόνος για τη χρήση οπιοειδών για τον πόνο του καρκίνου του προστάτη κατά το χρόνο της τελικής ανάλυσης ήταν 33,4 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν αμιπρατερόνη και ήταν 23,4 μήνες για ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,721, 95% CI: [0,614, 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Χρόνος μέχρι την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας: Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας ήταν 25,2 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν αμιπρατερόνη και 16,8 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR=0,580, 95% CI: [0,487, 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Χρόνος μέχρι την επιδείνωση της βαθμολογίας απόδοσης ECOG κατά  $\geq 1$  βαθμό: Ο διάμεσος χρόνος για την επιδείνωση της βαθμολογίας απόδοσης ECOG κατά  $\geq 1$  βαθμό ήταν 12,3 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν αμιπρατερόνη και 10,9 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=0,821, 95% CI: [0,714, 0,943],  $p=0,0053$ ).

Τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία της μελέτης κατέδειξαν στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα υπέρ της θεραπείας με αμιπρατερόνη:

Αντικειμενική ανταπόκριση: Η αντικειμενική ανταπόκριση ορίστηκε ως η αναλογία των ασθενών με μετρήσιμη νόσο που πέτυχε πλήρη ή μερική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (το αρχικό μέγεθος των λεμφαδένων έπρεπε να είναι  $\geq 2$  cm ώστε να θεωρηθεί βλάβη στόχος). Η αναλογία των ασθενών με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη οι οποίοι είχαν αντικειμενική ανταπόκριση ήταν 36% στην ομάδα της αμπιρατερόνης και 16% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,0001$ ).

Πόνος: Η θεραπεία με την αμπιρατερόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για τη μέση εξέλιξη της έντασης του πόνου κατά 18% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,0490$ ). Ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη ήταν 26,7 μήνες στην ομάδα της αμπιρατερόνης και 18,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Χρόνος μέχρι την επιδείνωση στο FACT-P (συνολική βαθμολογία): Η θεραπεία με την αμπιρατερόνη μείωσε τον κίνδυνο της επιδείνωσης του FACT-P (συνολική βαθμολογία) κατά 22% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,0028$ ). Ο διάμεσος χρόνος για την επιδείνωση στο FACT-P (συνολική βαθμολογία) ήταν 12,7 μήνες στην ομάδα της αμπιρατερόνης και 8,3 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

*Μελέτη 301 (ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία)*

Στη μελέτη 301 εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως δοσεταξέλη. Οι ασθενείς δεν ήταν απαραίτητο να παρουσιάσουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσεταξέλη, καθώς η τοξικότητα από αυτή τη χημειοθεραπεία μπορεί να είχε οδηγήσει στη διακοπή.

Οι ασθενείς συνέχισαν τα φάρμακα της μελέτης μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη στα επίπεδα του PSA (επιβεβαιωμένη αύξηση κατά 25% σε σχέση με τις τιμές του ασθενούς κατά την έναρξη της μελέτης/ναδύρ) καθώς και ακτινολογική επιδείνωση, όπως αυτή ορίζεται στο πρωτόκολλο, και συμπτωματική ή κλινική επιδείνωση. Οι ασθενείς που στο παρελθόν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με κετοκοναζόλη για τον καρκίνο του προστάτη αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών, που εισήχθησαν στη μελέτη ήταν τα 69 έτη (εύρος από 39-95). Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη ανά φυλετική κατηγορία ήταν Καυκάσιοι 737 (93,2%), Μαύροι 28 (3,5%), Ασιάτες 11 (1,4%) και άλλοι 14 (1,8%). Έντεκα τοις εκατό (11%) των ασθενών που συμμετείχαν είχαν βαθμολογία απόδοσης 2 κατά ECOG. Το 70% είχαν ακτινολογικά στοιχεία εξέλιξης της νόσου με ή χωρίς εξέλιξη του PSA. Το 70% είχε λάβει μία προηγούμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και το 30% είχε λάβει δύο. Ηπατικές μεταστάσεις είχε το 11% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη.

Σε μία προγραμματισμένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από την καταγραφή 552 θανάτων, το 42% (333 από τους 797) των ασθενών που έλαβε θεραπεία με αμπιρατερόνη συγκριτικά με το 55% (219 από τους 398) των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο κατέληξε. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη διάμεση συνολική επιβίωση στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη (βλ. Πίνακα 7).

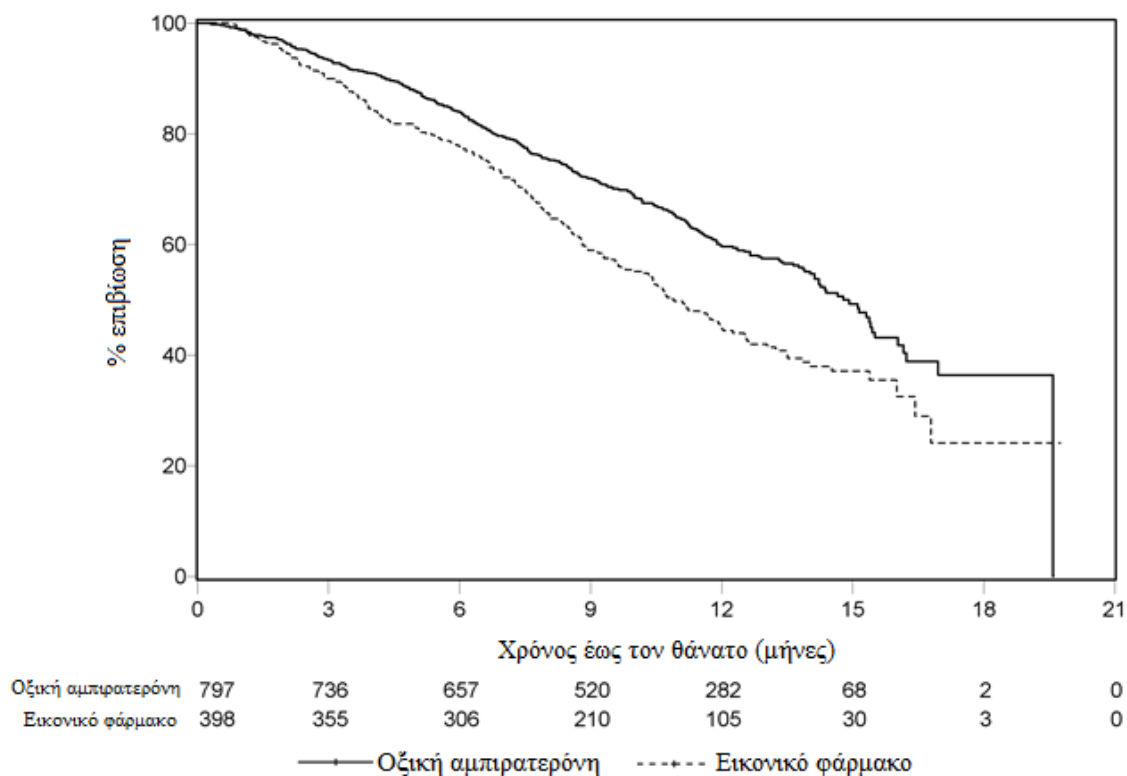
**Πίνακας 7: Συνολική επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα της LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή**

	Αμπιρατερόνη (N = 797)	Εικονικό φάρμακο (N = 398)
<b>Κύρια Ανάλυση Επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	333 (42%)	219 (55%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	14,8 (14,1, 15,4)	10,9 (10,2, 12,0)
Τιμή p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543, 0,768)	
<b>Ενημερωμένη Ανάλυση Επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	501 (63%)	274 (69%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	15,8 (14,8, 17,0)	11,2 (10,4, 13,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638, 0,859)	

- α Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματωμένη ανάλογα με τη βαθμολογία επιπέδου απόδοσης ECOG (0-1 έναντι 2), τη βαθμολογία πόνου (δεν υπάρχει ή υπάρχει), τον αριθμό προηγούμενων σχημάτων χημειοθεραπείας (1 έναντι 2) και τον τύπο εξέλιξης της νόσου (μόνο στο PSA έναντι ακτινολογικής εξέλιξης).
- β Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί την αμπιρατερόνη.

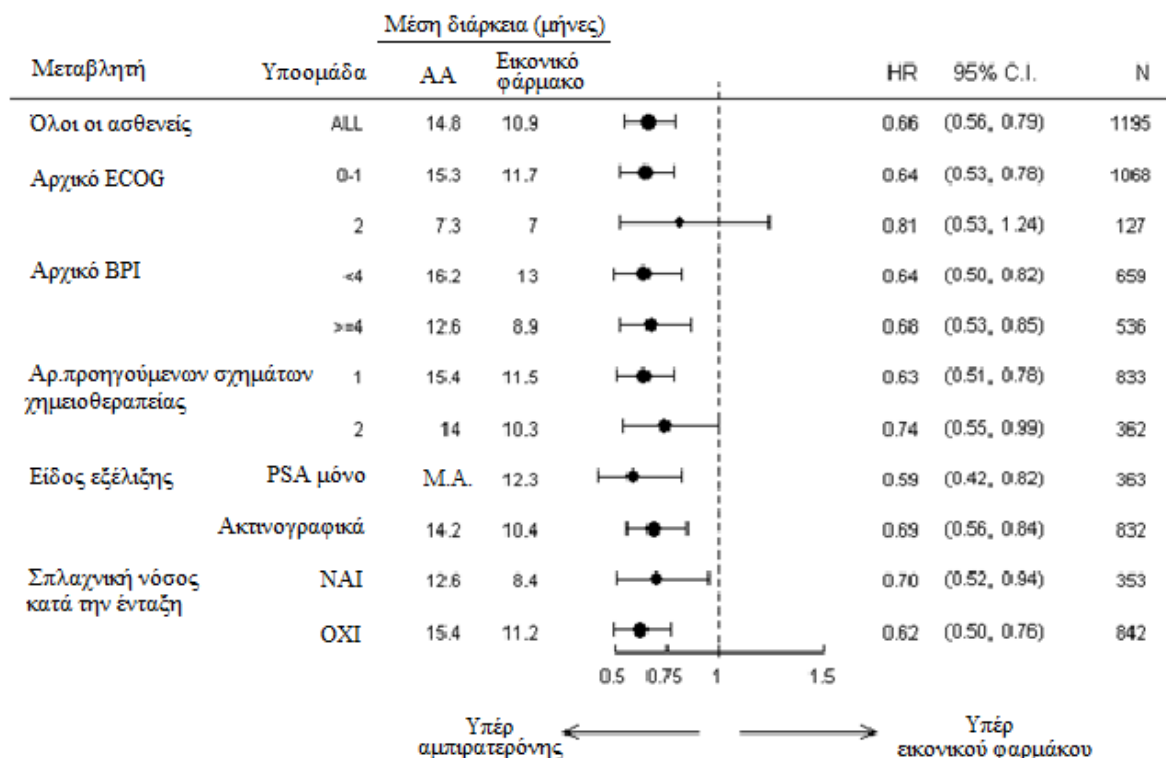
Σε όλα τα χρονικά σημεία της αξιολόγησης μετά από τους αρχικούς πρώτους μήνες της θεραπείας, υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβε θεραπεία με αμπιρατερόνη παρέμεινε εν ζωή συγκριτικά με το ποσοστό των ασθενών που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. Εικόνα 6).

**Εικόνα 6: Καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα της LHRH ή με προηγούμενη ορχεκτομή**



Οι αναλύσεις επιβίωσης υποομάδων έδειξαν σταθερό όφελος στην επιβίωση για τη θεραπεία με αμπιρατερόνη (βλ. Εικόνα 7).

**Εικόνα 7: Συνολική επιβίωση ανά υποομάδα: λόγος κινδύνου και διάστημα εμπιστοσύνης 95%**



AA = αμπιρατερόνη, BPI = Σύντομη Καταγραφή Πόνου, C.I. = διάστημα εμπιστοσύνης. ECOG = Βαθμολογία Απόδοσης κατά Eastern Cooperative Oncology Group, HR = λόγος κινδύνου, M.A. = μη αξιολογήσιμη

Επιπρόσθετα στην παρατηρηθείσα βελτίωση στη συνολική επιβίωση, όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ευνοούσαν την αμπιρατερόνη και ήταν στατιστικά σημαντικά μετά από την προσαρμογή για πολλαπλές εξετάσεις, ως εξής:

Οι ασθενείς που έλαβαν αμπιρατερόνη εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης στο ολικό PSA (που ορίζεται ως μείωση  $\geq 50\%$  σε σχέση με την έναρξη της μελέτης), συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 38% έναντι 10%,  $p < 0,0001$ .

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA ήταν 10,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη και 6,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (HR=0,580, 95% CI: [0,462, 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Η διάμεση ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ήταν 5,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπιρατερόνη και 3,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (HR=0,673, 95% CI: [0,585, 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Πόνος

Το ποσοστό των ασθενών με ανακούφιση του πόνου ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της αμπιρατερόνης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (44% έναντι 27%,  $p=0,0002$ ). Ως ανταποκριθείς στη θεραπεία ανακούφισης του πόνου ορίστηκε ο ασθενής που εμφάνισε τουλάχιστον 30% μείωση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην κλίμακα χειρότερης έντασης πόνου BPI-SF κατά τη διάρκεια των τελευταίων 24 ωρών χωρίς να έχει παρατηρηθεί αύξηση στη βαθμολογία χρήσης αναλγητικών σε δύο διαδοχικές αξιολογήσεις σε μεσοδιάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Μόνο οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία πόνου  $\geq 4$  και τουλάχιστον μία βαθμολογία πόνου μετά από την έναρξη της μελέτης αναλύθηκαν (N=512) για ανακούφιση του πόνου.

Μικρότερο ποσοστό ασθενών που ακολούθησε θεραπεία με αμπιρατερόνη εμφάνισε επιδείνωση του πόνου συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στους 6 (22% έναντι 28%), 12 (30% έναντι 38%) και 18 μήνες (35% έναντι 46%). Η επιδείνωση του πόνου ορίστηκε ως αύξηση από την έναρξη της μελέτης της τάξης του  $\geq 30\%$  στη χειρότερη βαθμολογία έντασης πόνου BPI-SF κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 24 ωρών χωρίς να παρατηρηθεί μείωση στη βαθμολογία χρήσης

αναλγητικών σε δύο διαδοχικές επισκέψεις, ή αύξηση  $\geq 30\%$  στη βαθμολογία χρήσης αναλγητικών σε δυο διαδοχικές επισκέψεις. Ο χρόνος έως την επιδείνωση του πόνου στο 25ο εκατοστημόριο ήταν 7,4 μήνες στην ομάδα της αμπιρατερόνης έναντι 4,7 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Σχετιζόμενα με τον σκελετό συμβάματα

Μικρότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της αμπιρατερόνης εμφάνισε σχετιζόμενα με τον σκελετό συμβάματα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου στους 6 μήνες (18% έναντι 28%), 12 μήνες (30% έναντι 40%) και 18 μήνες (35% έναντι 40%). Ο χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με τον σκελετό συμβάν στο 25ο εκατοστημόριο στην ομάδα της αμπιρατερόνης ήταν διπλάσιος σε σχέση με αυτόν της ομάδας ελέγχου στους 9,9 μήνες έναντι των 4,9 μηνών. Ως σχετιζόμενο με τον σκελετό συμβάν ορίστηκε το παθολογικό κάταγμα, η συμπίεση του νωτιαίου μυελού, η ανακουφιστική ακτινοβολία στα οστά ή η χειρουργική επέμβαση στα οστά.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει αμπιρατερόνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά από τη χορήγηση της οξικής αμπιρατερόνης, η φαρμακοκινητική της αμπιρατερόνης και της οξικής αμπιρατερόνης έχει μελετηθεί σε υγιείς ασθενείς, ασθενείς με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη και σε άτομα χωρίς καρκίνο με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Η οξική αμπιρατερόνη μετατρέπεται ταχέως *in vivo* σε αμπιρατερόνη, έναν αναστολέα της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Απορρόφηση

Μετά από την από στόματος χορήγηση της οξικής αμπιρατερόνης σε κατάσταση νηστείας, ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης της αμπιρατερόνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 ώρες.

Η χορήγηση της οξικής αμπιρατερόνης με τροφή, συγκριτικά με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, οδηγεί σε έως δεκαπλάσια (AUC) και σε έως δεκαεπταπλάσια ( $C_{max}$ ) αύξηση στη μέση συστηματική έκθεση της αμπιρατερόνης, ανάλογα με το περιεχόμενο του γεύματος σε λιπαρά. Δεδομένης της φυσιολογικής ποικιλομορφίας του περιεχομένου και της σύστασης των γευμάτων, η λήψη της αμπιρατερόνης μαζί με γεύμα μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σημαντικά διαφορετικές εκθέσεις. Επομένως, η αμπιρατερόνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τουλάχιστον δύο ώρες μετά από τη λήψη τροφής. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Κατανομή

Η δέσμευση της  $^{14}C$ - αμπιρατερόνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος στο ανθρώπινο πλάσμα είναι 99,8%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 5.630 l, γεγονός που υποδεικνύει ότι η αμπιρατερόνη κατανέμεται εκτενώς στους περιφερικούς ιστούς.

#### Βιομετασχηματισμός

Μετά από την από στόματος χορήγηση  $^{14}C$  οξικής αμπιρατερόνης σε μορφή καψακίων, η οξική αμπιρατερόνη υδρολύεται σε αμπιρατερόνη, η οποία στη συνέχεια μεταβολίζεται με διαδικασίες σουλφούρωσης, υδροξυλίωσης και οξειδωσης κυρίως στο ήπαρ. Η πλειοψηφία της ραδιενέργειας στην κυκλοφορία (περίπου 92%) βρίσκεται υπό τη μορφή μεταβολιτών της αμπιρατερόνης. Από τους 15 ανιχνεύσιμους μεταβολίτες, 2 κύριοι μεταβολίτες, η θειϊκή αμπιρατερόνη και η N-όξινη θειϊκή αμπιρατερόνη, εκφράζουν περίπου το 43% της συνολικής ραδιενέργειας ο κάθε ένας.

#### Αποβολή

Η μέση ημιπερίοδος ζωής της αμπιρατερόνης στο πλάσμα είναι περίπου 15 ώρες βάσει των δεδομένων υγιών ατόμων. Μετά από την από στόματος χορήγηση 1.000 mg  $^{14}C$  οξικής αμπιρατερόνης, το 88% περίπου της ραδιενεργούς δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 5% περίπου στα ούρα. Οι σημαντικότερες ουσίες που ανευρέθηκαν στα κόπρανα ήταν η αμετάβλητη οξική αμπιρατερόνη και η αμπιρατερόνη (περίπου 55% και 22% της χορηγηθείσας δόσης, αντιστοίχως).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της οξικής αμπιρατερόνης εξετάστηκαν σε άτομα με προϋπάρχουσα ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Α και Β κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) και σε υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου. Η συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 1.000 mg αυξήθηκε κατά 11% και 260% περίπου σε άτομα με ήπια και μέτρια προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η μέση ημι-ζωή της αμπιρατερόνης παρατείνεται σε περίπου 18 ώρες στα άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και σε 19 ώρες περίπου στα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Σε μία άλλη δοκιμή, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αμπιρατερόνης εξετάστηκαν σε άτομα με προϋπάρχουσα σοβαρή (n=8) ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) και σε 8 υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η AUC στην αμπιρατερόνη αυξήθηκε κατά περίπου 600% και το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου αυξήθηκε κατά 80% σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

Η χρήση της οξικής αμπιρατερόνης πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η οξική αμπιρατερόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Για τους ασθενείς που εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας και προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της οξικής αμπιρατερόνης συγκρίθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό σχήμα τακτικής αιμοκάθαρσης έναντι αντιστοιχισμένων ατόμων της ομάδας ελέγχου με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 1.000 mg δεν αυξήθηκε στα άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση. Η χορήγηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας, δεν χρήζει μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Εντούτοις, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται προσοχή.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε όλες τις μελέτες τοξικότητας σε ζώα, τα επίπεδα της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία ήταν σημαντικά μειωμένα. Ως εκ τούτου, παρατηρήθηκε μείωση στο βάρος των οργάνων και μορφολογικές και/ή ιστοπαθολογικές μεταβολές στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος, και στα επινεφρίδια, την υπόφυση και τους μαζικούς αδένες. Όλες οι μεταβολές ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμες. Οι μεταβολές στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος και στα ανδρογονοευαίσθητα όργανα είναι συνεπείς με τη φαρμακολογία της αμπιρατερόνης. Όλες οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ορμονικές μεταβολές ανεστράφησαν ή φάνηκε να υποχωρούν μετά από περίοδο ανάκαμψης 4 εβδομάδων.

Σε μελέτες για τη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η οξική αμπιρατερόνη μείωσε τη γονιμότητα, γεγονός το οποίο ήταν εντελώς αναστρέψιμο σε 4 έως 16 εβδομάδες αφού διακόπηκε η οξική αμπιρατερόνη.

Σε μία μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίους, η οξική αμπιρατερόνη επηρέασε την κύηση συμπεριλαμβανομένων μειωμένου βάρους και επιβίωσης του εμβρύου. Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα έξω γεννητικά όργανα παρόλο που η αμπιρατερόνη δεν προκάλεσε τερατογένεση.

Σε αυτές τις μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη που διεξήχθησαν σε αρουραίους, όλες οι επιδράσεις συσχετίστηκαν με τη φαρμακολογική δράση της αμπιρατερόνης.

Πέρα από τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος σε όλες

τις μελέτες τοξικότητας σε ζώα, τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης. Η οξική αμπιρατερόνη δεν ήταν καρκινογόνος σε μία μελέτη 6 μηνών σε διαγονιδιακούς (Tg.rasH2) ποντικούς. Σε μία μελέτη 24 μηνών για την καρκινογένεση σε αρουραίους, η οξική αμπιρατερόνη αύξησε την επίπτωση των νεοπλασμάτων από διάμεσα κύτταρα στους όρχεις. Αυτό το εύρημα θεωρείται ότι σχετίζεται με τη φαρμακολογική δράση της αμπιρατερόνης και ότι είναι ειδικό για τους αρουραίους. Η οξική αμπιρατερόνη δεν ήταν καρκινογόνος σε θηλυκούς αρουραίους.

Η δραστική ουσία, η αμπιρατερόνη, ενέχει περιβαλλοντολογικό κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον, ιδιαίτερα για τα ψάρια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)  
Νάτριο λαουρυλοθειϊκό  
Ποβιδόνη (E1201)  
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές (E551)  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)  
Τάλκης (E553b)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κυψέλες: 2 χρόνια  
Φιάλες: 2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε:

- Κυψέλες από Aluminium-OPA/Alu/PVC που περιέχουν 28, 30, 56, πολλαπλή συσκευασία με 60 (2 συσκευασίες των 30), 84 (3 συσκευασίες των 28) και 90 (3 συσκευασίες των 30) δισκία
- Διάρτητες κυψέλες μονάδων δόσης από Aluminium-OPA/Alu/PVC που περιέχουν 28x1, 30x1, 56x1 δισκία, πολλαπλή συσκευασία με 60 x 1 (2 συσκευασίες των 30 x 1), 84 x 1 (3 συσκευασίες των 28 x 1), 90 x 1 (3 συσκευασίες των 30 x 1) δισκία
- Φιάλες υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE), που κλείνουν με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) και κλείσιμο ασφαλείας για παιδιά.
- Φιάλες υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE), με δοχείο απορρόφησης οξυγόνου, που κλείνουν με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) και κλείσιμο ασφαλείας για παιδιά. Μην καταπίνετε το ξηραντικό.  
Οι φιάλες περιέχουν 30 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενέχει κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova ulica 57  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

95174/14-10-2021

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Οκτωβρίου 2021

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

02/2022