

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abinone 250 mg δισκία

Abinone 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg οξικής αμπιρατερόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 189 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 4,84 mg νατρίου.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 253,2 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 12,24 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα δισκία ωοειδούς σχήματος, περίπου 16 mm μήκος x 9,5 mm πλάτος, με χαραγμένη την ένδειξη “ATN” στη μία πλευρά και την ένδειξη “250” στην άλλη πλευρά.

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Μοβ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ωοειδούς σχήματος, περίπου 19 mm μήκος x 11 mm πλάτος, με χαραγμένη την ένδειξη “A7TN” στη μία πλευρά και την ένδειξη “500” στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Abinone 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 αποστέρησης 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 αποστέρησης 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 (τέσσερα δισκία των 250 mg ή δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 500 mg) 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, το Abinone χρησιμοποιείται με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως.

Για τον mCRPC, το Abinone χρησιμοποιείται με 10 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως.

Ο φαρμακευτικός ευνουχισμός με ανάλογο της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινότροπου 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. 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 Abinone, μεριμνήστε για τη διατήρηση των επιπέδων καλίου του ασθενούς σε  $\geq 4,0$  mM.

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

Σε περίπτωση παράλειψης μίας ημερήσιας δόσης είτε του Abinone, είτε της πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη μέρα 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 αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού [AST] περισσότερο από 5 φορές του άνω φυσιολογικού ορίου [ULN]), η χορήγηση της θεραπείας πρέπει αναστέλλεται αμέσως (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά την επιστροφή των αποτελεσμάτων των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας στα αρχικά επίπεδα του ασθενή, μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου η θεραπεία σε μειωμένη δόση 500 mg (δύο δισκία των 250 mg ή ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 500 mg) 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 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 του 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). Δε μπορεί να προβλεφθεί η προσαρμογή της δόσης. Η χρήση του Abinone 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). Το Abinone 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).

#### Τρόπος χορήγησης

Το Abinone προορίζεται για από του στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά το φαγητό. Αυτά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία 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)].
- Το Abinone 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

Το Abinone 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 οι υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις μπορεί να επιβαρυνθούν 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).

Το Abinone πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Από τις μελέτες Φάσης 3 που 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 New York Heart Association (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 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 τη θεραπεία με Abinone, 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, εφαρμόστε την κατάλληλη διαχείριση και εξετάστε το ενδεχόμενο 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 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 ασθενή 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 επαναλάβουν τη θεραπεία.

Οι ασθενείς με ενεργό ή συμπτωματική ιογενή ηπατίτιδα αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές, επομένως δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση της αμιπρατερόνης στον πληθυσμό αυτό.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλαπλών δόσεων οξικής αμιπρατερόνης όταν χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Β ή C κατά Child-Pugh). Η χρήση του Abinone 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). Το Abinone 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 για φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, αν οι ασθενείς αποσυρθούν από τη θεραπεία με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Αν το Abinone 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 τη στρεσογόνο κατάσταση.

#### Οστική πυκνότητα

Μείωση της οστικής πυκνότητας μπορεί να εμφανιστεί σε άνδρες με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Η χρήση του Abinone 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 το Abinone 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 του Abinone με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δυνητικοί κίνδυνοι

Αναιμία και σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστούν σε άνδρες με μεταστατικό καρκίνο του

προστάτη, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία με Abinone.

#### Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης 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/ραβδομυόλυση.

#### 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 με 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 του Abinone σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη.

#### Δυσανεξία σε έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### *Abinone 250 mg δισκία*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των τεσσάρων δισκίων των 250 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### *Abinone 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 24 mg νατρίου ανά δόση των δύο επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 500 mg, που ισοδυναμεί με 1% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

### **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 έχουν 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<sub>∞</sub> της αμπιρατερόνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 55%.

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ., φαινυτοΐνη, 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<sub>24</sub> 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, 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 τη μετοπρολόλη, την προπρανολόλη, τη δεσιπραμίνη, τη βενλαφαξίνη, 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 CYP2C8 δοκιμή αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου σε υγιή άτομα, η AUC της πιογλιταζόνης αυξήθηκε κατά 46% και οι AUCs 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. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας, που σχετίζονται με ένα υπόστρωμα του CYP2C8, με ένα στενό θεραπευτικό δείκτη, εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C8 περιλαμβάνουν την πιογλιταζόνη και τη ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

*In vitro*, οι κύριοι μεταβολίτες θειική αμπιρατερόνη και N-οξειδο- θειική 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 του Abinone 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 Abinone δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1)

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Abinone σε ανθρώπους στην κύηση και το φαρμακευτικό αυτό 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

Το Abinone 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

Το Abinone 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**

Το Abinone 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, υποκαλιαμία, υπέρταση, ουρολοίμωξη και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και / ή αυξημένη αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού.

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

Το Abinone μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαμία 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: υποκαλιαμία 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 υποκαλιαμία 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 υπό μορφή Πίνακα

Σε μελέτες ασθενών με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, που χρησιμοποιούσαν ανάλογο LHRH ή είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ορχεκτομή, η οξική 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 δε 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 τη κυκλοφορία του προϊόντος**

<b>Κατηγορία Οργανικού Συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητες Ενέργειες &amp; Συχνότητα</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	πολύ συχνές: ουρολοίμωξη συχνές: σηψαιμία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Μη γνωστές: Αναφυλακτικές αντιδράσεις
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	όχι συχνές: επινεφριδιακή ανεπάρκεια



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

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

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

<sup>α</sup> Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

<sup>β</sup> Η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και / ή αυξημένη αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού 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 αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού 4%, υπέρταση 6%, κατάγματα 2%, περιφερικό οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή, 1% το καθένα. Υπερτριγλυκεριδαιμία και στηθάγχη Βαθμού 3 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκε σε <1% των ασθενών. Ουρολοίμωξη, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και/ή αυξημένη αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού, 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 που 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 αποστέρησης 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 οξική αμπιρατερόνη. Δέκα ασθενείς που λάμβαναν οξική αμπιρατερόνη διέκοσαν 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 των αμινοτρανσφερασών 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 δευτερογενώς 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 ασθενή 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 στον: Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία στον άνθρωπο σχετικά με την υπερδοσολογία οξικής αμπιρατερόνης 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 (Abirone) 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 ανδροστενοδιόνη, 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 αποστέρησης 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 το Abirone 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

Το Abirone 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 τυχαιοποιημένες, 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, οξική αμπιρατερόνη χορηγήθηκε σε δόση 1.000 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 οξική 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 οξική 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 οξική 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, αντινοθεραπεία, 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, όπως 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 σχετιζομένων 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)

	AA-P	Εικονικό Φάρμακο
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, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Εύρος	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Τιμή p <sup>a</sup>	<0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

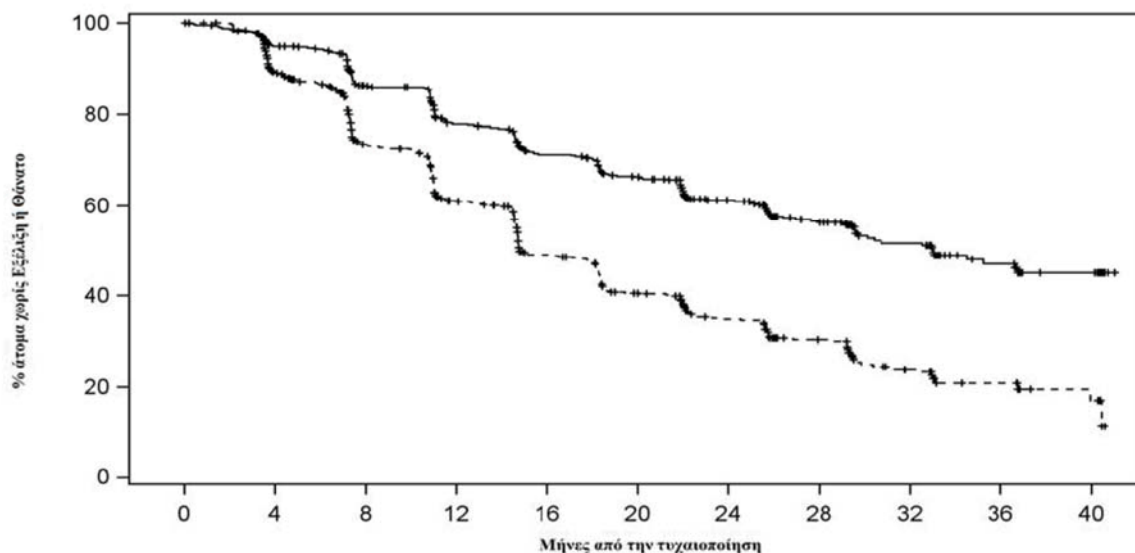
Σημείωση: + = εξαίρουμένη παρατήρηση, NE = μη εκτιμήσιμη. Η ακτινολογική εξέλιξη και ο θάνατος εξετάζονται κατά τον ορισμό του συμβάντος rPFS. AA-P = συμμετέχοντες που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη.

<sup>a</sup>Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματοποιημένη ανάλογα με τη βαθμολογία ECOG PS (0/1 ή 2) και τη

σπλαχνική βλάβη (παρούσα ή απύουσα).

<sup>β</sup>Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί το AA- P.

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



Άτομα σε κίνδυνο

Οξική Αμπιρατερόνη	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Εικονικό φάρμακο	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

— Οξική Αμπιρατερόνη      - - - - - Εικονικό φάρμακο

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 (λόγος κινδύνου=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 με Αμπιρατερόνη ή με Εικονικά Φάρμακα στη Μελέτη PCR3011 (Ανάλυση Πρόθεσης Θεραπείας)**

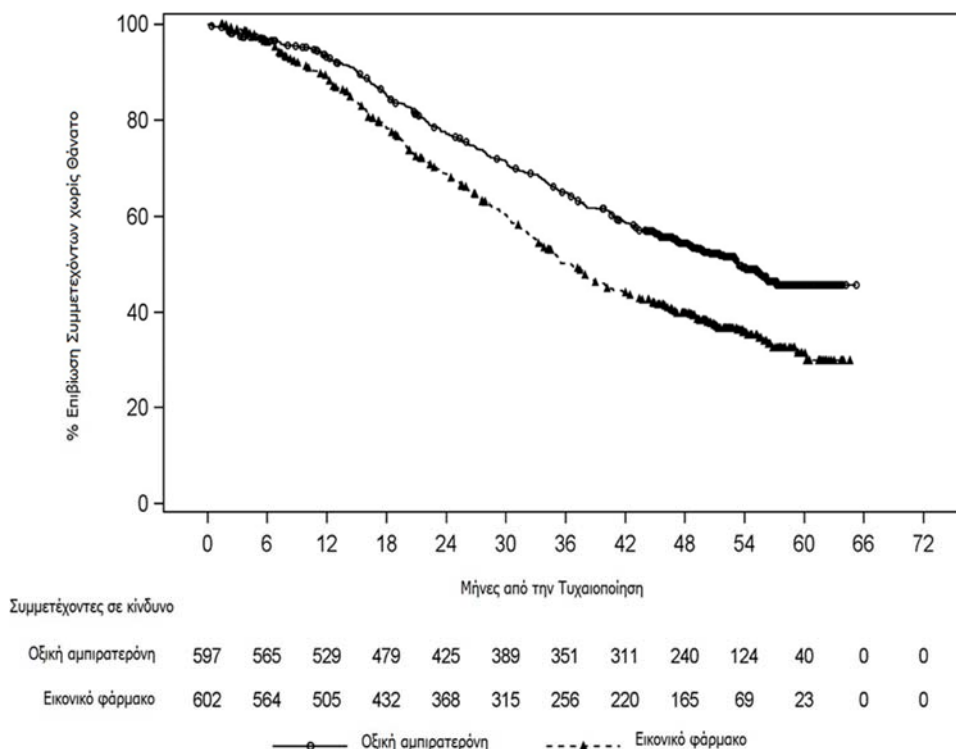
Συνολική Επιβίωση	Αμπιρατερόνη με Πρεδνιζόνη (N=597)	Εικονικά Φάρμακα (N=602)
Θάνατοι (%)	275 (46%)	343 (57%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	53,3 (48,2, ME)	36,5 (33,5, 40,0)
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56, 0,78)	

ME = Μη εκτιμήσιμο.

<sup>1</sup>Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου.

Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί την Αμπιρατερόνη με Πρεδνιζόνη.

**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολική Επιβίωσης: Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας στην Ανάλυση της Μελέτης PCR3011**



Οι αναλύσεις υποομάδων σταθερά ευνοούν τη θεραπεία με οξική 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 οξική αμπιρατερόνη έναντι του εικονικού φαρμάκου στις μετρήσεις όλων των προοπτικά καθορισμένων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων.

*Μελέτη 302 (ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενος χημειοθεραπεία)*

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενος χημειοθεραπεία οι οποίοι ήταν ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί και για τους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυτο 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 οξική 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 οξική 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 τη 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 ακτινολογική 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 οξική 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 οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή**

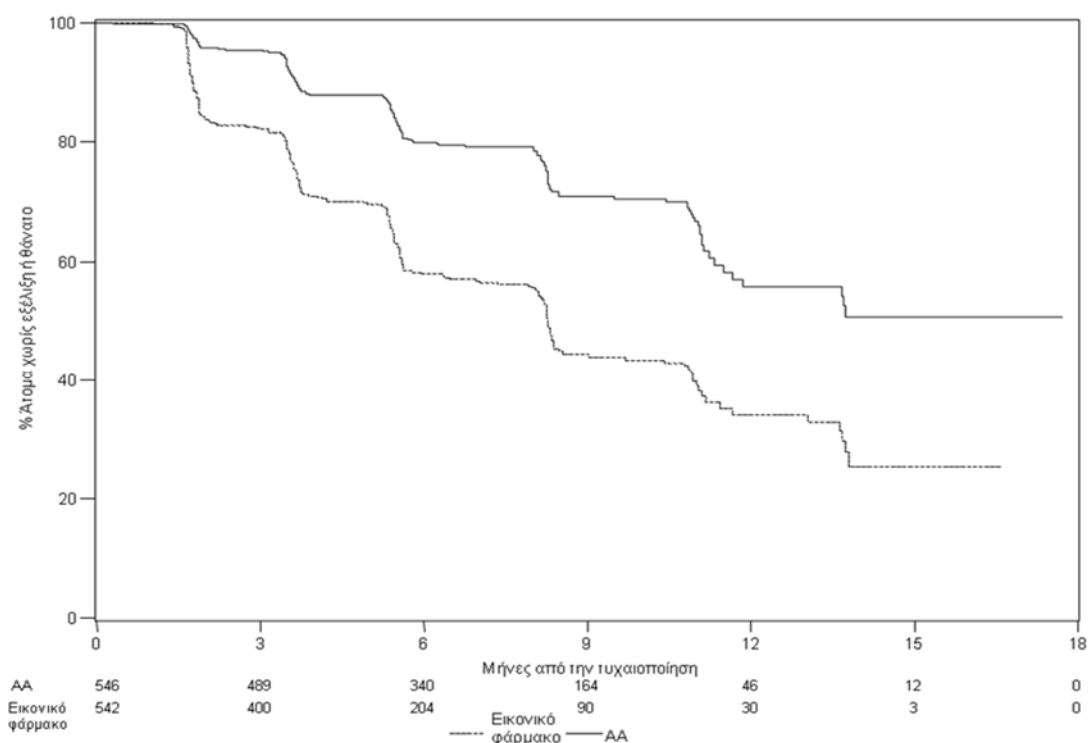
	Οξική Αμπιρατερόνη (N=546)	Εικονικό Φάρμακο (N=542)
<b>Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (rPFS)</b>		
Εξέλιξη ή θάνατος	150 (28%)	251 (46%)
Διάμεση rPFS σε μήνες (95% CI)	Δεν επετεύχθη (11,66, ΔΕ)	8,3 (8,12, 8,54)
Τιμή p*	<0,0001	
Λόγος κινδύνου** (95% CI)	0,425 (0,347, 0,522)	

ΔΕ = Δεν εκτιμήθηκε.

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

\*\*Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί την Οξική Αμπιρατερόνη.

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



AA = οξική αμπιρατερόνη

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 οξική 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)**

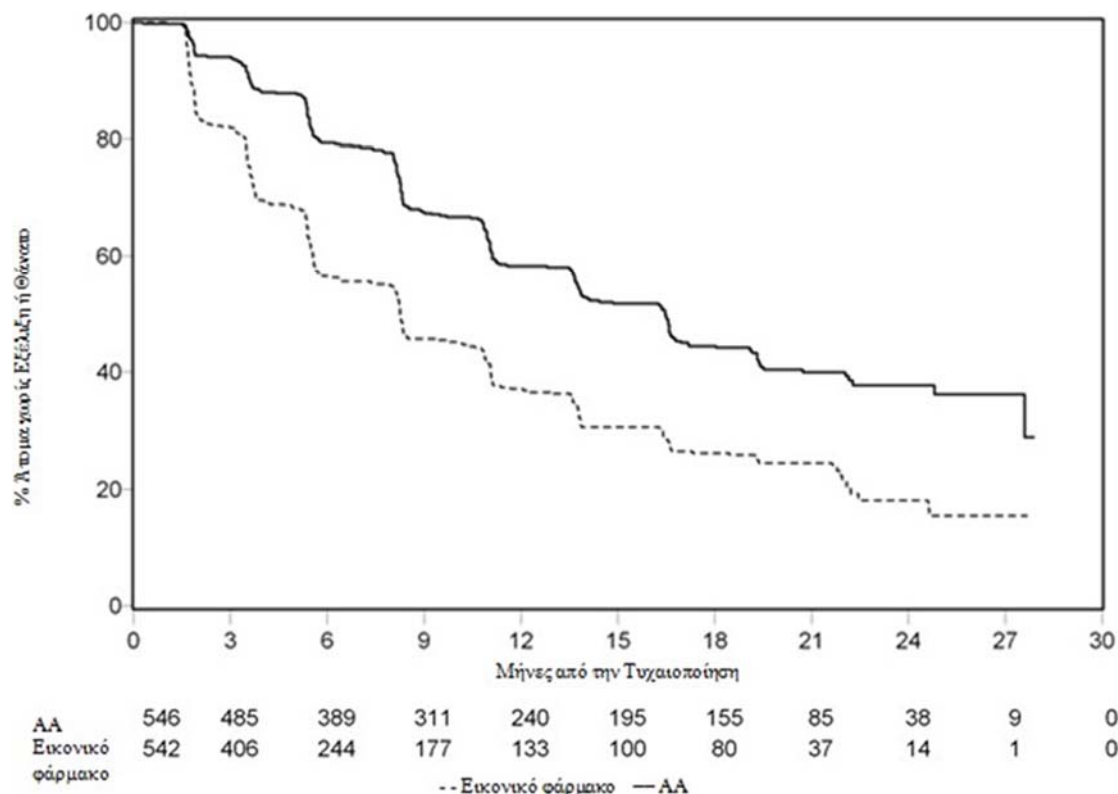
	Οξική Αμπιρατερόνη (N=546)	Εικονικό Φάρμακο (N=542)
<b>Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση (rPFS)</b>		
Εξέλιξη ή θάνατος	271 (50%)	336 (62%)
Διάμεση rPFS σε μήνες (95% CI)	16,5 (13,80, 16,79)	8,3 (8,05, 9,43)
Τιμή p*	$< 0,0001$	
Λόγος κινδύνου** (95% CI)	0,530 (0,451, 0,623)	

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

\*\*Λόγος κινδύνου  $< 1$  ευνοεί την Οξική Αμπιρατερόνη.

**Εικόνα 4: Καμπύλες Kaplan Meier για την ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με οξική 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)**





AA = οξική αμπιρατερόνη

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 οξική αμπιρατερόνη. Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη για την οξική 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). 65% (354 από 546) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξική 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 οξική 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 (οξική 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 οξική αμπιρατερόνη ως επακόλουθη θεραπεία.

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

	Οξική Αμπιρατερόνη (N=546)	Εικονικό Φάρμακο (N=542)
<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)	

**Τελική ανάλυση επιβίωσης**

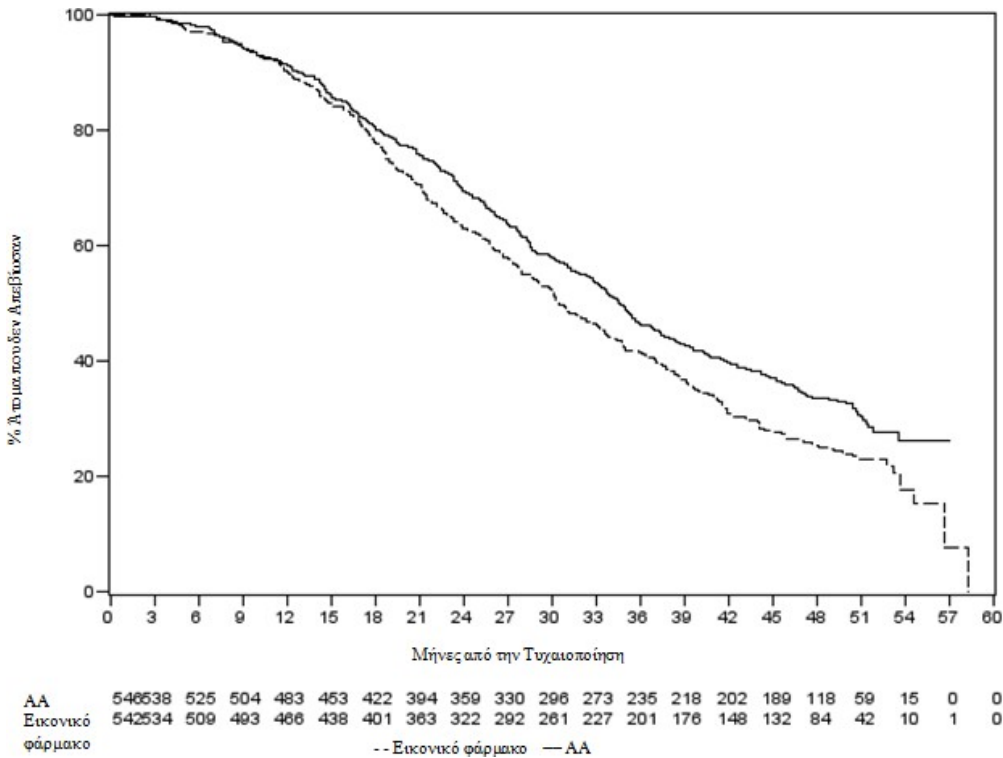
Θάνατοι (%)	354 (65%)	387 (71%)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	34,7 (32,7, 36,8)	30,3 (28,7, 33,3)
Τιμή p*	0,0033	
Λόγος κινδύνου** (95% CI)	0,806 (0,697, 0,931)	

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 Οξική Αμπιρατερόνη.

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



ΑΑ = οξική αμπιρατερόνη

Επιπρόσθετα των παρατηρούμενων βελτιώσεων στη συνολική επιβίωση και την rPFS, καταδείχθηκε

όφελος για τη θεραπεία με την οξική αμπιρατερόνη 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 οξική αμπιρατερόνη 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 οξική αμπιρατερόνη (λόγος κινδύνου = 0,488). Η αναλογία των ατόμων με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση του PSA ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της οξικής αμπιρατερόνης 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 οξική αμπιρατερόνη.

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 οξική αμπιρατερόνη 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 οξική αμπιρατερόνη και 16,8 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου = 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 οξική αμπιρατερόνη 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 οξική αμπιρατερόνη:

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 οξικής αμπιρατερόνης και 16% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,0001$ ).

Πόνος: Η θεραπεία με την οξική 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 οξικής αμπιρατερόνης και 18,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Χρόνος μέχρι την επιδείνωση στο FACT-P (συνολική βαθμολογία): Η θεραπεία με την οξική 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 οξικής αμπιρατερόνης και 8,3 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

*Μελέτη 301 (ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως 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 ασθενή κατά την έναρξη της μελέτης/ναδύρ) καθώς και ακτινολογική εξέλιξη, όπως αυτή ορίζεται στο πρωτόκολλο, και συμπτωματική ή κλινική εξέλιξη. 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 οξική αμπιρατερόνη ανά φυλετική κατηγορία ήταν Καυκάσιοι 737 (93,2%), Μαύροι 28 (3,5%), Ασιάτες 11 (1,4%) και άλλοι 14 (1,8%). 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 οξική 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 οξική 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 οξική αμπιρατερόνη (βλ. Πίνακα 7).

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

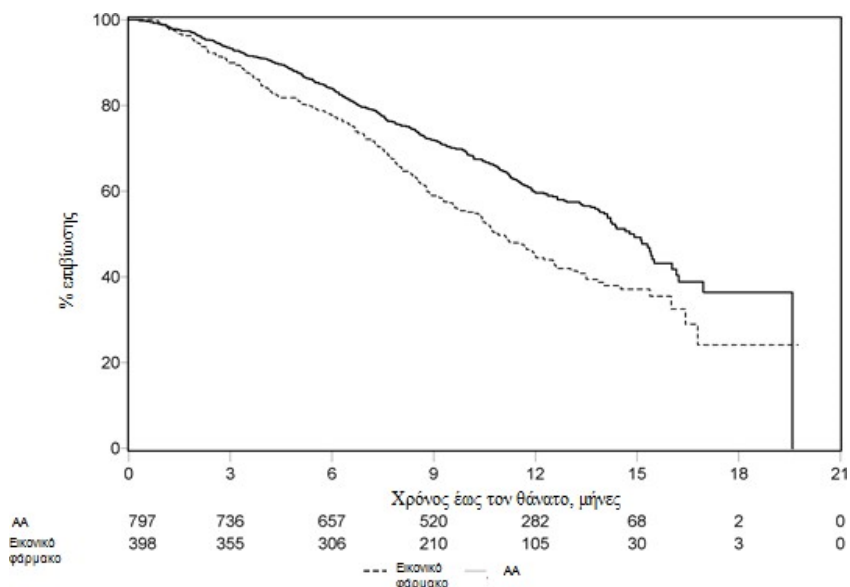
	Οξική Αμπιρατερόνη (N=797)	Εικονικό Φάρμακο (N=398)
<b>Κύρια ανάλυση επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	333 (42%)	219 (55%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	14,8 (14,1, 15,4)	10,9 (10,2, 12,0)
Τιμή p <sup>α</sup>	<0,0001	
Λόγος κινδύνου <sup>β</sup> (95% CI)	0,646 (0,543, 0,768)	
<b>Ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης</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 <sup>β</sup> (95% CI)	0,740 (0,638, 0,859)	

<sup>α</sup>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).

<sup>β</sup>Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί την οξική αμπιρατερόνη.

Σε όλα τα χρονικά σημεία της αξιολόγησης μετά από τους αρχικούς πρώτους μήνες της θεραπείας, υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβε θεραπεία με οξική 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 οξική αμπιρατερόνη είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα της LHRH ή με προηγούμενη ορχεκτομή**



AA = οξική αμπιρατερόνη

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

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

Μεταβλητή	Υποομάδα	Μέση διάρκεια (μήνες)		HR	95% C.I.	N
		AA	Εικονικό φάρμακο			
Όλοι οι ασθενείς	ΟΛΟΙ	14,8	10,9	0,66	(0,56, 0,79)	1195
Αρχικό ECOG	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53, 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53, 1,24)	127
Αρχικό BPI	<4	16,2	13	0,64	(0,50, 0,82)	659
	>=4	12,6	8,9	0,68	(0,53, 0,85)	536
Αρ. προηγούμενων σχημάτων χημειοθεραπείας	1	15,4	11,5	0,63	(0,51, 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55, 0,99)	362
Είδος εξέλιξης	PSA μόνο	M.A.	12,3	0,59	(0,42, 0,82)	363
	Ακτινογραφικά	14,2	10,4	0,69	(0,56, 0,84)	832
Σπλαχνική νόσος κατά την ένταξη	ΝΑΙ	12,6	8,4	0,70	(0,52, 0,94)	353
	ΟΧΙ	15,4	11,2	0,62	(0,50, 0,76)	842

AA = οξική 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 οξική αμπιρατερόνη και ήταν στατιστικά σημαντικά μετά από την προσαρμογή για πολλαπλές εξετάσεις, ως εξής:

Οι ασθενείς που έλαβαν οξική 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

οξική αμπιρατερόνη και 6,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου = 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 οξική αμπιρατερόνη και 3,6 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου=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 οξικής 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 οξική αμπιρατερόνη εμφάνισε εξέλιξη 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 εξέλιξη 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 εξέλιξη του πόνου στο 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο ήταν 7,4 μήνες στην ομάδα της οξικής αμπιρατερόνης έναντι 4,7 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα

Μικρότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα της οξικής 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 το σκελετό συμβάν στο 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο στην ομάδα της οξικής αμπιρατερόνης ήταν διπλάσιος σε σχέση με αυτόν της ομάδας ελέγχου στους 9,9 μήνες έναντι των 4,9 μηνών. Ως σχετιζόμενο με το 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 την οξική αμπιρατερόνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες για 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 υγιή άτομα, 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 οξικής αμπιρατερόνης μαζί με γεύμα μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σημαντικά διαφορετικές εκθέσεις.

Επομένως, το Abinone δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από τη λήψη τροφής, ενώ δεν πρέπει να καταναλωθεί τροφή για διάστημα τουλάχιστον μίας ώρας μετά από τη λήψη του. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Κατανομή

Η δέσμευση της  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$  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 θειική αμπιρατερόνη και η N-όξειδο θειική αμπιρατερόνη, εκφράζουν περίπου το 43% της συνολικής ραδιενέργειας ο κάθε ένας.

#### Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημιζωής της αμπιρατερόνης στο πλάσμα είναι περίπου 15 ώρες βάσει των δεδομένων υγιών ατόμων. Μετά από την από στόματος χορήγηση 1.000 mg  $^{14}\text{C}$  οξικής αμπιρατερόνης, το 88% περίπου της ραδιενεργού 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 A και B 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 ημιζωή 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 σταθερό σχήμα 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, δε 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 τα επινεφρίδια, την υπόφυση και τους μαστικούς αδένες. Όλες οι μεταβολές ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμες. Οι μεταβολές στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος και στα ανδρογονοευαίσθητα όργανα είναι σύμφωνες 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 πλήρως 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

#### Abinone 250 mg δισκία

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Ποβιδόνη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

#### Abinone 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

*Πυρήνας δισκίου*

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Υπρομελλόζη

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

*Επικάλυψη με λεπτό υμένιο*



Πολυβινυλαλκοόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τάλκη  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

24 Μήνες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

### Abinone 250 mg δισκία

Στρογγυλά λευκά φιαλίδια HDPE (πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας) με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο σε χάρτινο κουτί.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο με 120 δισκία.

### Abinone 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες (blisters) από PVC/PVDC/αλουμίνιο σε χάρτινο κουτί. Κάθε συσκευασία περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Στρογγυλά λευκά φιαλίδια HDPE με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο σε χάρτινο κουτί. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο με 60 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Με βάση το μηχανισμό δράσης του, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε αναπτυσσόμενο έμβρυο. Επομένως, γυναίκες που είναι έγκυες ή που μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να το χειρίζονται χωρίς προστασία, π.χ. γάντια.

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

Innovis Pharma A.E.B.E.  
Λεωφ. Μαραθώνος 144  
15351 Παλλήνη Αττικής  
Τηλ. +30 216 200 5600  
E-mail: [info@innovispharma.gr](mailto:info@innovispharma.gr)

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abinone 250 mg δισκία:

Abinone 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

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

Abinone 250 mg δισκία

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Abinone 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**