

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYTIGA δισκία 250 mg

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε δισκίο περιέχει 250 mg οξικής αμπιρατερόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το κάθε δισκίο περιέχει 189 mg λακτόζης και 6,8 mg νατρίου.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Λευκά έως υπόλευκα δισκία ωοειδούς σχήματος (15,9 mm μήκος x 9,5 mm πλάτος), με χαραγμένη την ένδειξη AA250 στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZYTIGA 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) (βλέπε 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 (βλέπε 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) ως εφάπαξ ημερήσια δόση, η οποία δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλέπε «Τρόπος χορήγησης» παρακάτω). Η λήψη των δισκίων με τροφή αυξάνει τη συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### *Δοσολογία πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης*

Για τον mHSPC, το ZYTIGA χρησιμοποιείται με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως.

Για τον mCRPC, το ZYTIGA 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 (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία ή σε εκείνους που εμφανίζουν υποκαλιαιμία ενώ λαμβάνουν θεραπεία με ZYTIGA, 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA, 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 του ZYTIGA πρέπει να αξιολογείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Το ZYTIGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ZYTIGA στον παιδιατρικό πληθυσμό.

### Τρόπος χορήγησης

Το ZYTIGA είναι για από στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και δεν πρέπει να καταναλώνεται καμία τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη των δισκίων. Αυτά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα 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 (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία [Κατηγορία C κατά Child-Pugh (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)].
- Το ZYTIGA 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 ZYTIGA μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών (βλέπε παράγραφο 4.8) ως συνέπεια αυξημένων επιπέδων αλατοκορτικοειδών που προκύπτουν από την αναστολή του CYP17 (βλέπε 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).

Το ZYTIGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Από τις μελέτες Φάσης 3 οι οποίες διεξήχθησαν με το ZYTIGA 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 (βλέπε 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 ZYTIGA, 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 ZYTIGA. 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 του ZYTIGA 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 του ZYTIGA πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Το ZYTIGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε 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 (βλέπε 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 το ZYTIGA συνεχιστεί μετά από την απόσυρση των κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα περίσσειας αλατοκορτικοειδών (βλέπε 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 του ZYTIGA 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.

### Χρήση με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του ZYTIGA με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.1).

#### 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. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περισσότερο από 1 mmol (ή 27,2 mg) νατρίου ανά δόση των τεσσάρων δισκίων. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενες ποσότητες νατρίου.

#### Πιθανοί κίνδυνοι

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

#### Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

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

#### 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Η θεραπεία με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε συνδυασμό Ra-223 αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) λόγω ενός αυξημένου κινδύνου καταγμάτων και μίας τάσης για αυξημένη θνητότητα μεταξύ των ασυμπτωματικών ή ηπιώς 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 ZYTIGA 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 (βλέπε 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., φαιντοϊνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό/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 δεξτρομεθορφάνης, 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, 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 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. Αν και τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αυξήσεις στην έκθεση όταν το ZYTIGA συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται κυρίως από το CYP2C8, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας που σχετίζονται με ένα υπόστρωμα του CYP2C8 με ένα στενό θεραπευτικό δείκτη εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

*In vitro*, οι κύριοι μεταβολίτες θειϊκή αμπιρατερόνη και N-όξινη θειϊκή αμπιρατερόνη φάνηκε ότι αναστέλλουν τον 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1)

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του ZYTIGA 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 (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κύηση

Το ZYTIGA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες και αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες (βλέπε παράγραφο 4.3 και 5.3).

## Θηλασμός

Το ZYTIGA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

## Γονιμότητα

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

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το ZYTIGA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μία ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνολο των μελετών Φάσης 3 με το ZYTIGA, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε  $\geq 10\%$  των ασθενών ήταν περιφερικό οίδημα, υποκαλιαιμία, υπέρταση, ουρολοιμώξη και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και / ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν καρδιακές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα, κατάγματα και αλλεργική κυψελιδίτιδα.

Το ZYTIGA 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, παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) στο 6% και το 2% των ασθενών, υπέρταση Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκε στο 8% και 5% των ασθενών και κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα) Βαθμών 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 1% και 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 (βλέπε 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, το ZYTIGA 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**

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	πολύ συχνές: ουρολοιμώξη συχνές: σηψαιμία
<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 (βλέπε 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 ασπαρτική αμινοτρανσφεράση <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, ραβδομύλυση
<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 εξώθησης

\*\* 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 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. Υπερτριγλυκεριδαιμία 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 ZYTIGA. Δέκα ασθενείς που λάμβαναν ZYTIGA 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 (βλέπε 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 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 ασθενούς είχαν επιστρέψει στα αρχικά

επίπεδα (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς με επίπεδα ALT ή AST > 20 x ULN δεν έλαβαν θεραπεία εκ νέου. Η ασφάλεια της επανέναρξης τηςθεραπείας 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 στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία στον άνθρωπο σχετικά με την υπερδοσολογία με το ZYTIGA 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 (ZYTIGA) 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 (βλέπε 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 το ZYTIGA 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 ZYTIGA 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, το ZYTIGA 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 το ZYTIGA 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, το ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 εγχείριση 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 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 (βλέπε Πίνακα 2 και Εικόνα 1).

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

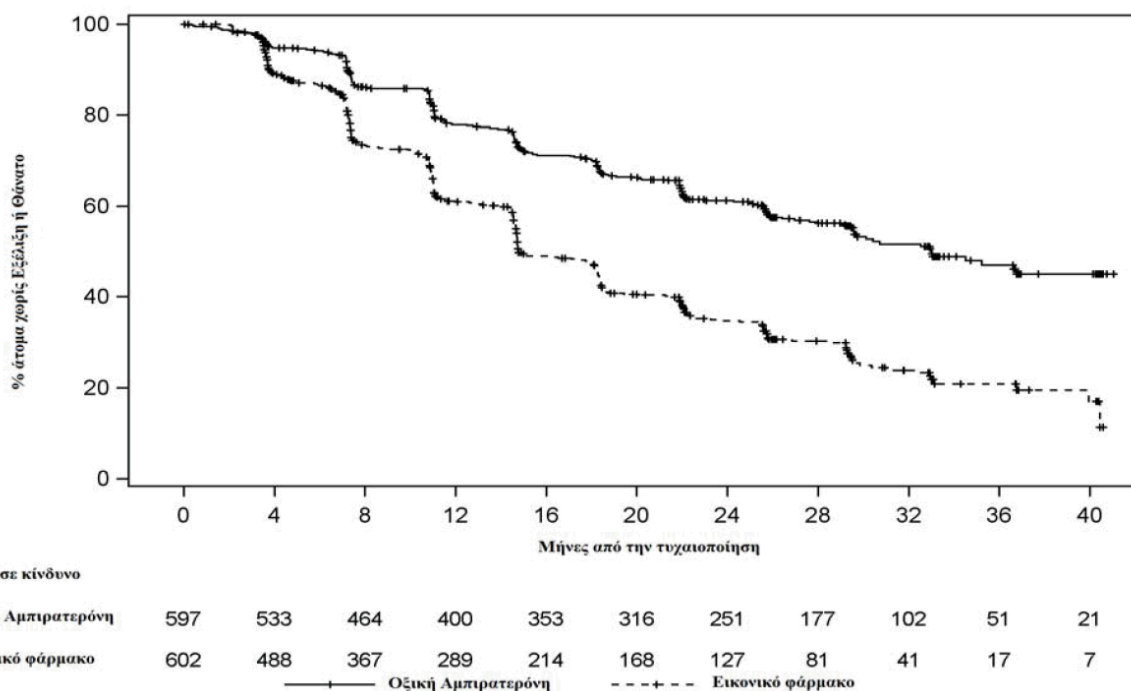
	AA-P	Εικονικό Φάρμακο
Τυχαιοποιημένοι Ασθενείς	597	602
Συμβάν	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Εξαιρέθηκαν	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Χρόνος έως το Συμβάν (μήνες)		
Διάμεση τιμή (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Εύρος	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Τιμή p <sup>α</sup>	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>β</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Σημείωση: += εξαορούμενη 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>α</sup> Η τιμή p προκύπτει από δοκιμασία log-rank διαστρωματομένη 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 διαστρωματομένο 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)**



Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS υπέρ του σκέλους AA-P συν ADT, με μία μείωση 38% στον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την ομάδα Εικονικό φάρμακο συν ADT (HR=0,621; 95% CI: 0,509, 0,756; p<0,0001), υπερβαίνοντας το προκαθορισμένο όριο για την OS στην Ενδιάμεση Ανάλυση (Interim Analysis) 1 από 0,010 (βλέπε Πίνακα 3 και Εικόνα 2).

**Πίνακας 3: Συνολική Επιβίωση, Στρωματοποιημένη Ανάλυση; Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας (Μελέτη PCR3011)**

	AA-P	Εικονικό Φάρμακο
Τυχαιοποιημένοι Ασθενείς	597	602
Συμβάν	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Εξαιρέθηκαν	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Συνολική Επιβίωση (μήνες)		

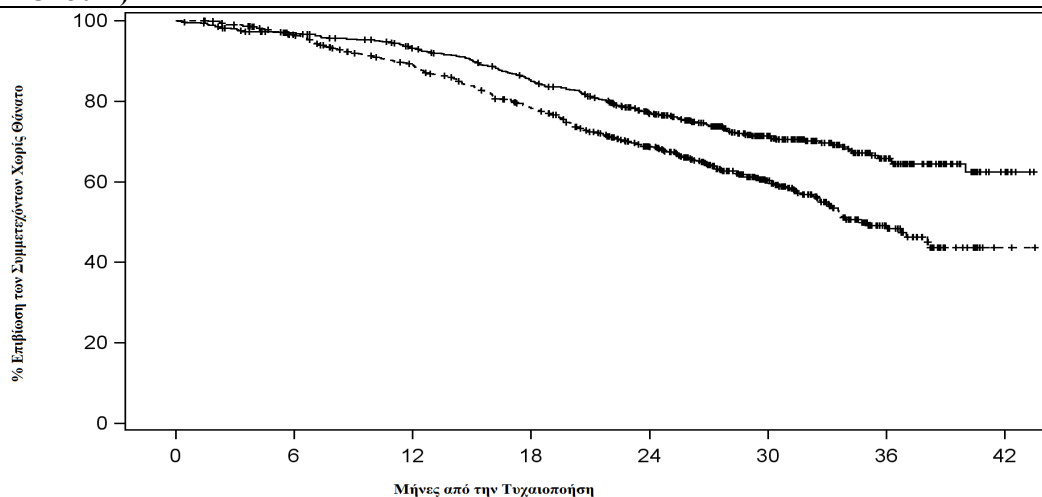
Διάμεση τιμή (95% CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Εύρος	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
Τιμή p <sup>α</sup>	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>β</sup>	0,621 (0,509, 0,756)	

Σημείωση: += εξαιρούμενη παρατήρηση, NE=μη εκτιμήσιμη. AA-P= συμμετέχοντες που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη.

<sup>α</sup> 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).

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

**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολική Επιβίωσης; Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας (Μελέτη PCR3011)**



Ατομα σε κίνδυνο	0	6	12	18	24	30	36	42
Οξική Αμπιρατερόνη	597	565	529	479	388	233	93	9
Εικονικό φάρμακο	602	564	504	432	332	172	57	2

Οι αναλύσεις υποομάδων σταθερά ευνοούν τη θεραπεία με ZYTIGA. 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 το ZYTIGA έναντι του εικονικού φαρμάκου στις μετρήσεις όλως των προοπτικά καθορισμένων δευτερεύοντων καταληκτικών σημείων, όπως φαίνεται ακολούθως:

**Χρόνος έως το σχετιζόμενο με τον σκελετό συμβάν (SRE):** Υπήρξε μία μείωση 30% στον κίνδυνο των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων (HR = 0,703; 95% CI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Ο διάμεσος χρόνος έως το SRE δεν έχει επιτευχθεί για το σκέλος του ZYTIGA ή του εικονικού φαρμάκου.

**Χρόνος έως την εξέλιξη του PSA βάσει των κριτηρίων PCWG2:** Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA ήταν 33,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ZYTIGA και 7,4 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,299; 95% CI: [0,255, 0,352], p <0,0001).

**Χρόνος έως την επόμενη θεραπεία:** Ο διάμεσος χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης δεν είχε επιτευχθεί για τους ασθενείς που λάμβαναν ZYTIGA και ήταν 21,6 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR = 0,415; 95% CI: [0,346, 0,497], p <0,0001).

**Χρόνος έως την έναρξη της χημειοθεραπείας:** Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της χημειοθεραπείας δεν είχε επιτευχθεί για τους ασθενείς που λάμβαναν ZYTIGA και ήταν 38,9 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR = 0,443; 95% CI: [0,349, 0,561],  $p < 0,0001$ ).

**Χρόνος έως την εξέλιξη του πόνου:** Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του πόνου δεν είχε επιτευχθεί για τους ασθενείς που λάμβαναν ZYTIGA και ήταν 16,6 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR = 0.695; 95% CI: [0.583, 0.829],  $p < 0.0001$ ).

Η πλειοψηφία των επεξηγηματικών καταληκτικών σημείων ευνοούσε τη θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη (AA-P) έναντι του Εικονικού φαρμάκου.

#### *Μελέτη 302 (ασθενείς που δεν έλαβαν προηγουμένως 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 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ακτινολογική εξέλιξη 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 ZYTIGA 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 (βλέπε Πίνακα 4 και Εικόνα 3).

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

	ZYTIGA (N=546)	Εικονικό φάρμακο (N=542)
<b>Ελεύθερη ακτινολογική εξέλιξη επιβίωση (rPFS)</b>		
Εξέλιξη ή θάνατος	150 (28%)	251 (46%)

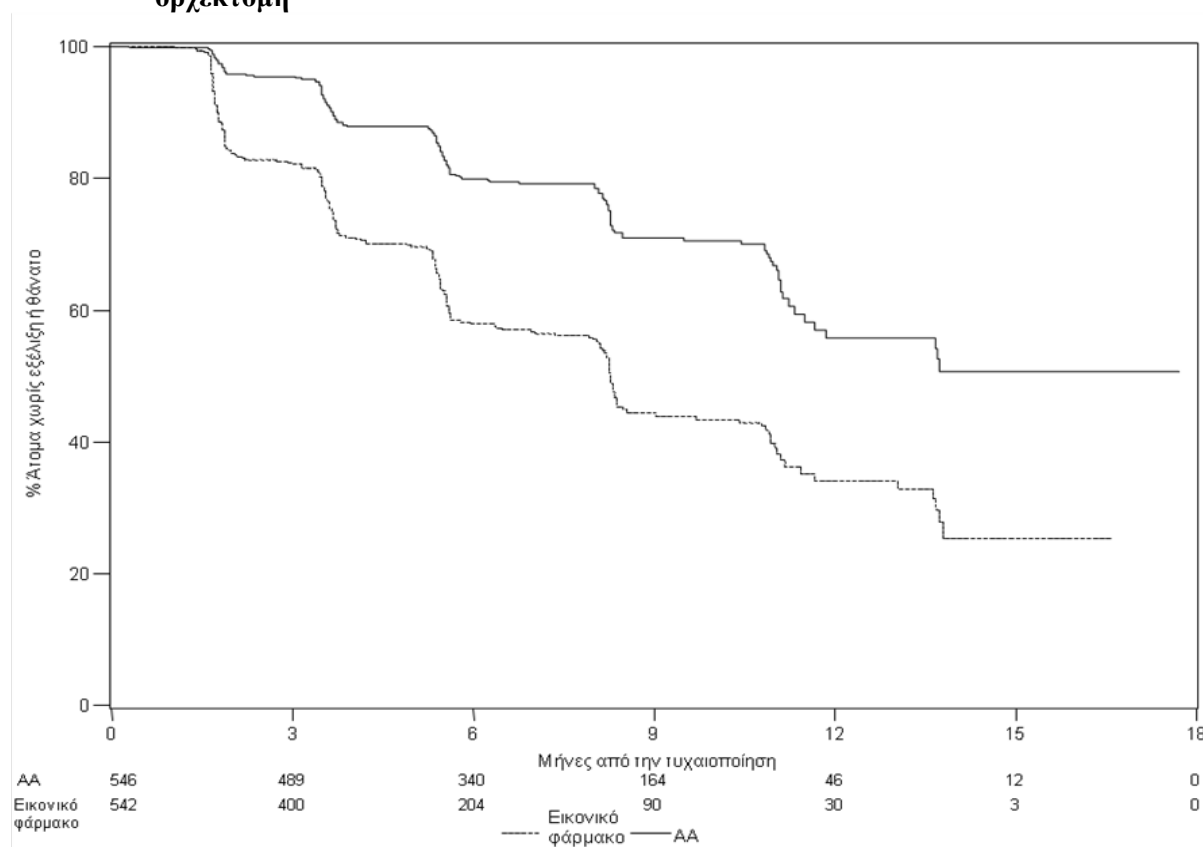
Διάμεση rPFS σε μήνες (95% CI) Τιμή p*	Δεν επετεύχθη (11,66, ΔΕ)	8,3 (8,12, 8,54)
Λόγος κινδύνου** (95% CI)	0,425 (0,347, 0,522)	

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 το ZYTIGA

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



AA=ZYTIGA

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.



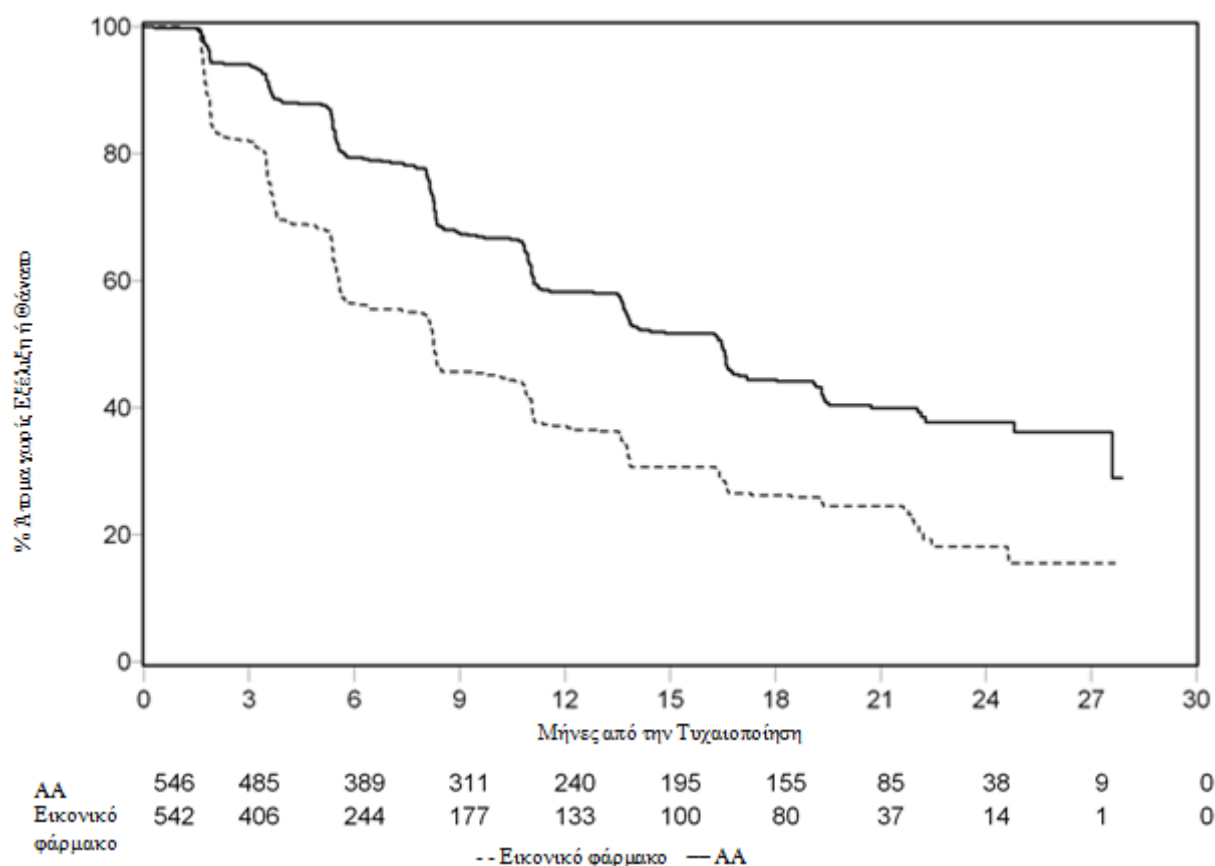
**Πίνακας 5: Μελέτη 302: Ελεύθερη ακτινολογικής εξέλιξης επιβίωση ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με ZYTIGA είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα LHRH ή προηγούμενη ορχεκτομή (Κατά τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση της ανασκόπησης των ερευνητών για τη συνολική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

	ZYTIGA (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 το ZYTIGA

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

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 ZYTIGA. Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη για το ZYTIGA 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 στατιστικήσημαντικότητα (βλέπε Πίνακα 6). 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 ZYTIGA, 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 ZYTIGA 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 (ZYTIGA 34,7 μήνες, εικονικό φάρμακο 30,3 μήνες) (βλέπε Πίνακα 6 και Εικόνα 5). Αυτή η βελτίωση καταδείχθηκε παρά το γεγονός ότι το 44% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβε ZYTIGA ως επακόλουθη θεραπεία.

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

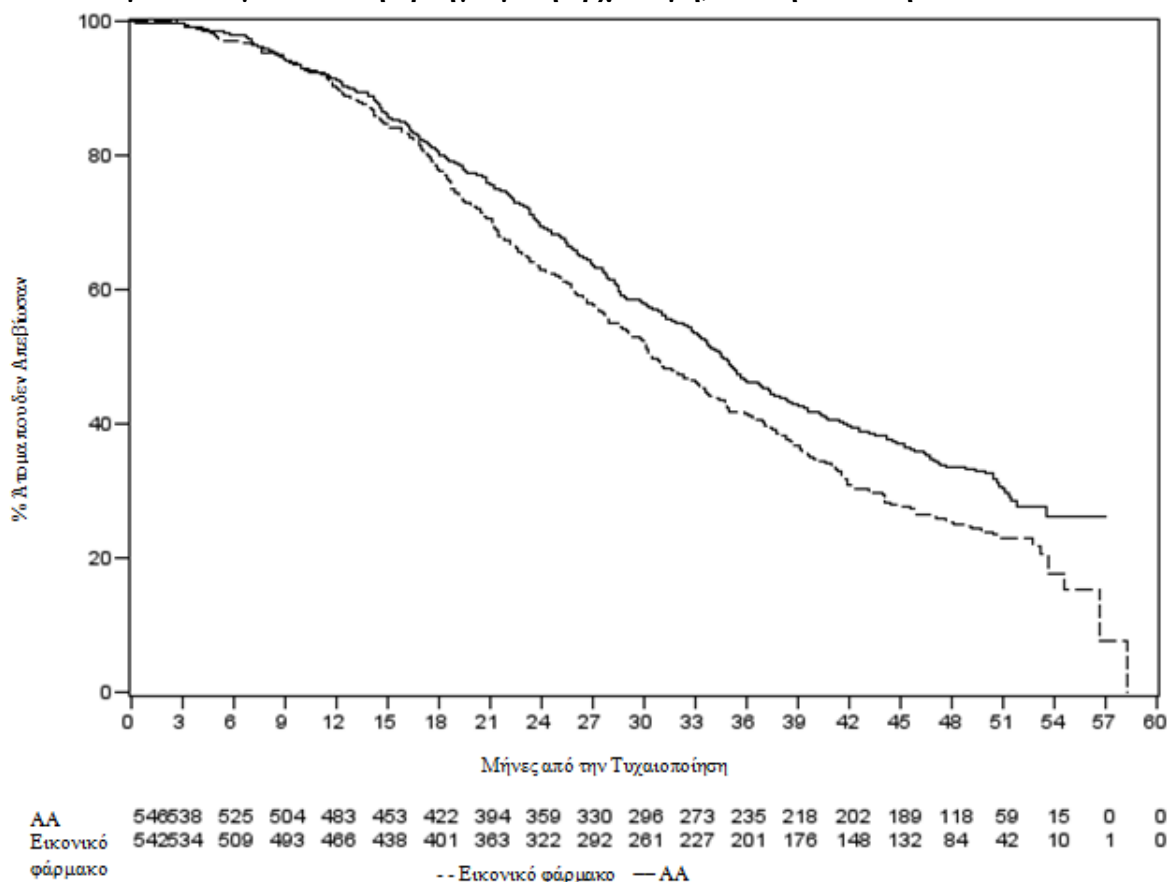
	ZYTIGA (N=546)	Εικονικό φάρμακο (N=542)
<b>Ενδιάμεση ανάλυση επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	147 (27%)	186 (34%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	Δεν επετεύχθη (ΔΕ, ΔΕ)	27,2 (25,95, ΔΕ)
Τιμή p*		0,0097
Λόγος κινδύνου**(95% CI)		0,752 (0,606, 0,934)
<b>Τελική ανάλυση επιβίωσης</b>		
Θάνατοι	354 (65%)	387 (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 το ZYTIGA

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



AA=ZYTIGA

Επιπρόσθετα των παρατηρούμενων βελτιώσεων στη συνολική επιβίωση και την rPFS, καταδείχθηκε όφελος για τη θεραπεία με το ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA (λόγος κινδύνου=0,488). Η αναλογία των ατόμων με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση του PSA ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του ZYTIGA 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 ZYTIGA.

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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA:

**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 του ZYTIGA και 16% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p<0,0001).

**Πόνος:** Η θεραπεία με το ZYTIGA 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 του ZYTIGA και 18,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

**Χρόνος μέχρι την επιδείνωση στο FACT-P (συνολική βαθμολογία):** Η θεραπεία με το ZYTIGA 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 του ZYTIGA 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 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA.

Σε μία προγραμματισμένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από την καταγραφή 552 θανάτων, το 42% (333 από τους 797) των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ZYTIGA 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 ZYTIGA (βλέπε Πίνακα 7).

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

	ZYTIGA (N=797)	Εικονικό Φάρμακο (N=398)
<b>Κύρια Ανάλυση Επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	333 (42%)	219 (55%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% ΔΕ)	14,8 (14,1, 15,4)	10,9 (10,2, 12,0)

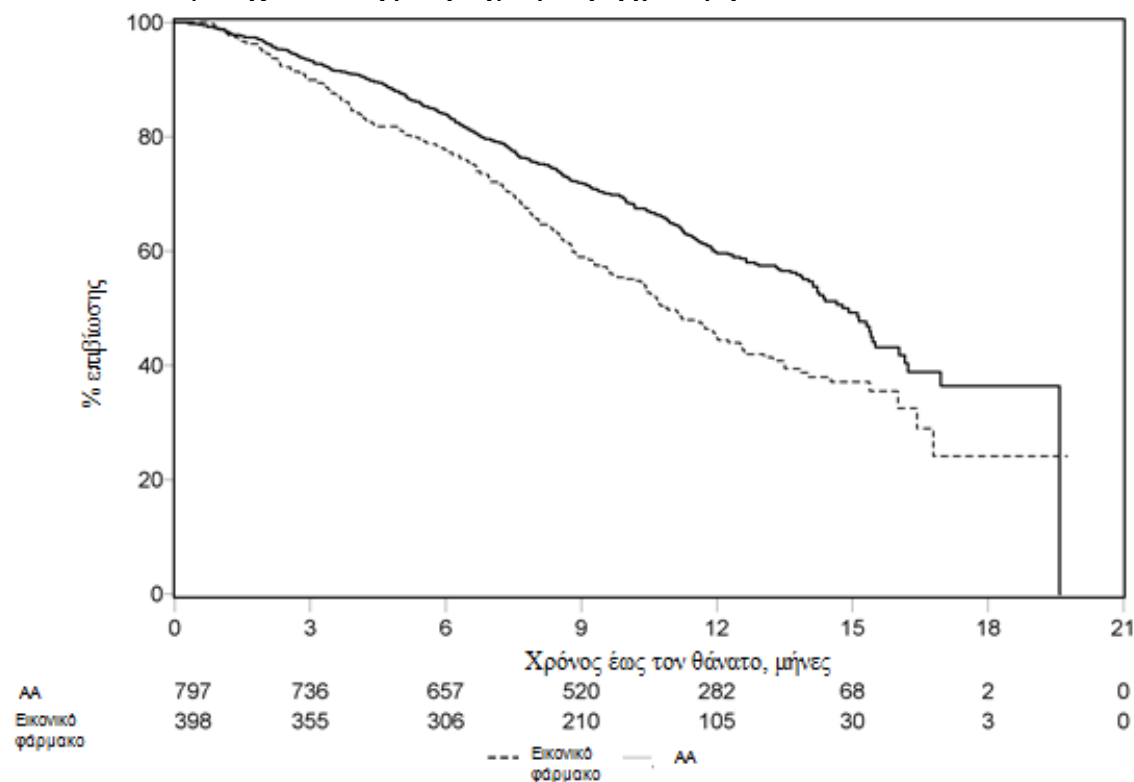
Τιμή p <sup>α</sup>	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) <sup>β</sup>	0,646 (0,543, 0,768)	
<b>Ενημερωμένη Ανάλυση Επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	501 (63%)	274 (69%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% ΔΕ)	15,8 (14,8, 17,0)	11,2 (10,4, 13,1)
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) <sup>β</sup>	0,740 (0,638, 0,859)	

<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 το ZYTIGA

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

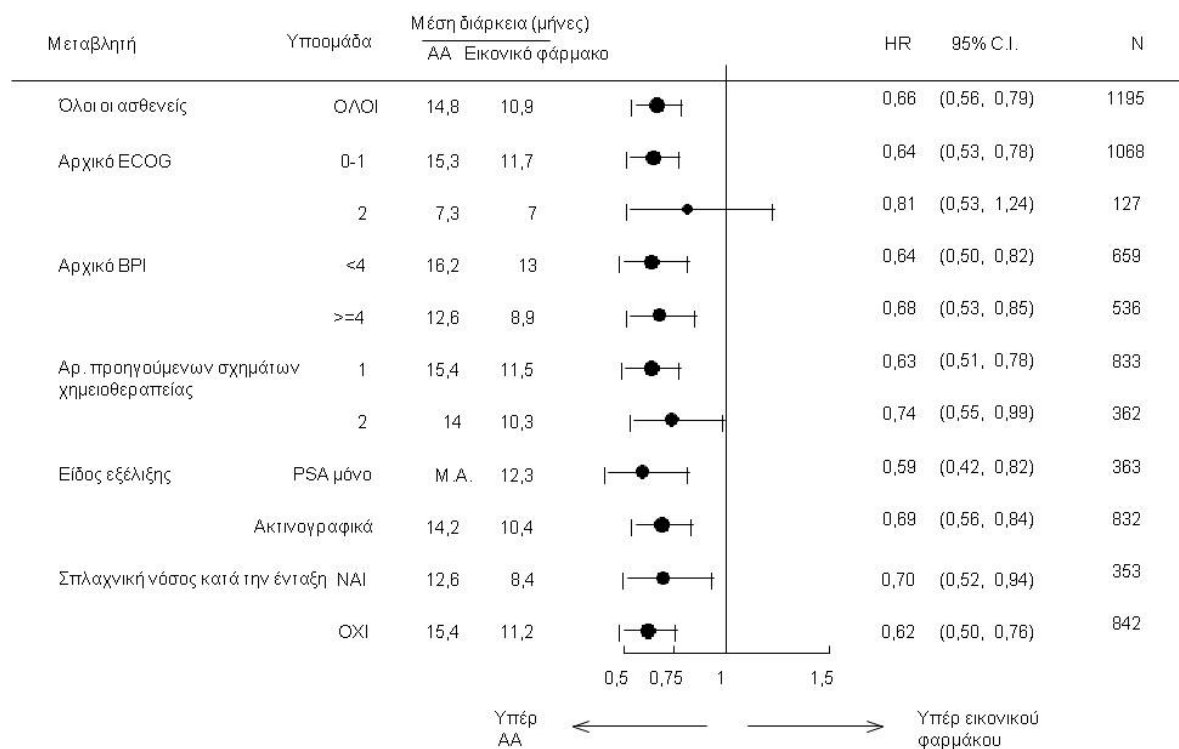
**Εικόνα 6: Καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με ZYTIGA είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα της LHRH ή με προηγούμενη ορχεκτομή**



AA=ZYTIGA

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

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



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

Οι ασθενείς που έλαβαν ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 του ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο ήταν 7,4 μήνες στην ομάδα του ZYTIGA έναντι 4,7 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Σχετιζόμενα με τον σκελετό συμβάματα

Μικρότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του ZYTIGA 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 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο στην ομάδα του ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 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 (βλέπε 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 του ZYTIGA μαζί με γεύμα μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σημαντικά διαφορετικές εκθέσεις. Επομένως, το ZYTIGA δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες μετά από τη λήψη τροφής ενώ δεν πρέπει να καταναλωθεί τροφή για διάστημα τουλάχιστον μίας ώρας μετά από τη λήψη του ZYTIGA. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Κατανομή

Η δέσμευση της <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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, αντιστοίχα) 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, αντιστοίχα. 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 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Η οξική αμπιρατερόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Ποβιδόνη (K29/K32)  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Λαουρυλοθειϊκό νάτριο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **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**

Στρογγυλές λευκές φιάλες HDPE (πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, που περιέχουν 120 δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

### **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 (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

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

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

EU/1/11/714/001

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Σεπτεμβρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαΐου 2016

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

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZYTIGA επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 500 mg

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Το κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 253,2 mg λακτόζης και 13,5 mg νατρίου.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Μοβ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ωοειδούς σχήματος (20 mm μήκος με 10 mm πλάτος), με χαραγμένη την ένδειξη "AA" στη μία πλευρά και την ένδειξη "500" στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZYTIGA ενδείκνυται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για:

- τη θεραπεία του νεοδιαγνωσθέντος υψηλού κινδύνου μεταστατικού ορμονοεαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε ενήλικες άνδρες σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) (βλέπε 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 (βλέπε 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 (δύο δισκία των 500 mg) ως εφάπαξ ημερήσια δόση, η οποία δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλέπε «Τρόπος χορήγησης» παρακάτω). Η λήψη των δισκίων με τροφή αυξάνει τη συστηματική έκθεση στην αμπιρατερόνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

#### *Δοσολογία πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης*

Για τον mHSPC, το ZYTIGA χρησιμοποιείται με 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης ημερησίως.

Για τον mCRPC, το ZYTIGA 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 (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία ή σε εκείνους που εμφανίζουν υποκαλιαιμία ενώ λαμβάνουν θεραπεία με ZYTIGA, 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA, 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 (βλέπε 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 (ένα δισκίο) 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 (βλέπε 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 του ZYTIGA πρέπει να αξιολογείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Το ZYTIGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ZYTIGA στον παιδιατρικό πληθυσμό.

### Τρόπος χορήγησης

Το ZYTIGA είναι για από στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και δεν πρέπει να καταναλώνεται καμία τροφή για τουλάχιστον μία ώρα μετά τη λήψη των δισκίων. Αυτά πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα 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 (βλέπε παράγραφο 4.6).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία [Κατηγορία C κατά Child-Pugh (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)].
- Το ZYTIGA 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 ZYTIGA μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, υποκαλιαιμία και κατακράτηση υγρών (βλέπε παράγραφο 4.8) ως συνέπεια αυξημένων επιπέδων αλατοκορτικοειδών που προκύπτουν από την αναστολή του CYP17 (βλέπε 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).

Το ZYTIGA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Από τις μελέτες Φάσης 3 οι οποίες διεξήχθησαν με το ZYTIGA 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 (βλέπε 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 ZYTIGA, 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 ZYTIGA. 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 του ZYTIGA 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 του ZYTIGA πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, στους οποίους το όφελος θα πρέπει σαφώς να αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Το ZYTIGA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε 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 (βλέπε 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 το ZYTIGA συνεχιστεί μετά από την απόσυρση των κορτικοστεροειδών, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα περίσσειας αλατοκορτικοειδών (βλέπε 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 του ZYTIGA 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.

### Χρήση με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του ZYTIGA με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Δυσανεξία σε έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει περισσότερο από 1,18 mmol (ή 27 mg) νατρίου ανά δόση των δύο δισκίων. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενες ποσότητες νατρίου.

### Πιθανοί κίνδυνοι

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

### Επιδράσεις στους σκελετικούς μύες

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

### 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 (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Η θεραπεία με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε συνδυασμό με Ra-223 αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) λόγω ενός αυξημένου κινδύνου καταγμάτων και μίας τάσης για αυξημένη θνητότητα μεταξύ των ασυμπτωματικών ή ηπιώς 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 ZYTIGA 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 (βλέπε 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., φαιντοϊνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερικό/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 δεξτρομεθορφάνης, 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, 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 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. Αν και τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αυξήσεις στην έκθεση όταν το ZYTIGA συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που αποβάλλονται κυρίως από το CYP2C8, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας που σχετίζονται με ένα υπόστρωμα του CYP2C8 με ένα στενό θεραπευτικό δείκτη εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

*In vitro*, οι κύριοι μεταβολίτες θειϊκή αμπιρατερόνη και N-όξινη θειϊκή αμπιρατερόνη φάνηκε ότι αναστέλλουν τον 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1)

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του ZYTIGA 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 (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κύηση

Το ZYTIGA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες και αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι ή μπορεί να είναι έγκυες (βλέπε παράγραφο 4.3 και 5.3).



## Θηλασμός

Το ZYTIGA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.

## Γονιμότητα

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

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το ZYTIGA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε μία ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών στο σύνολο των μελετών Φάσης 3 με το ZYTIGA, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε  $\geq 10\%$  των ασθενών ήταν περιφερικό οίδημα, υποκαλιαιμία, υπέρταση, ουρολοιμώξη και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και / ή αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν καρδιακές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα, κατάγματα και αλλεργική κυψελιδίτιδα.

Το ZYTIGA 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, παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) στο 6% και το 2% των ασθενών, υπέρταση Βαθμών 3 και 4 κατά CTCAE (έκδοση 4.0) παρατηρήθηκε στο 8% και 5% των ασθενών και κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα) Βαθμών 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 1% και 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 (βλέπε 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, το ZYTIGA 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**

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	πολύ συχνές: ουρολοιμώξη συχνές: σηψαιμία
<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 (βλέπε 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 ασπαρτική αμινοτρανσφεράση <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, ραβδομύλυση
<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 εξώθησης

\*\* 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 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. Υπερτριγλυκεριδαιμία 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 ZYTIGA. Δέκα ασθενείς που λάμβαναν ZYTIGA 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 (βλέπε 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 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 ασθενούς είχαν επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα (βλέπε 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 στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία στον άνθρωπο σχετικά με την υπερδοσολογία με το ZYTIGA 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 (ZYTIGA) 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 (βλέπε 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 το ZYTIGA 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 ZYTIGA 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, το ZYTIGA 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 το ZYTIGA 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, το ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 εγχείριση 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 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 (βλέπε 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%)

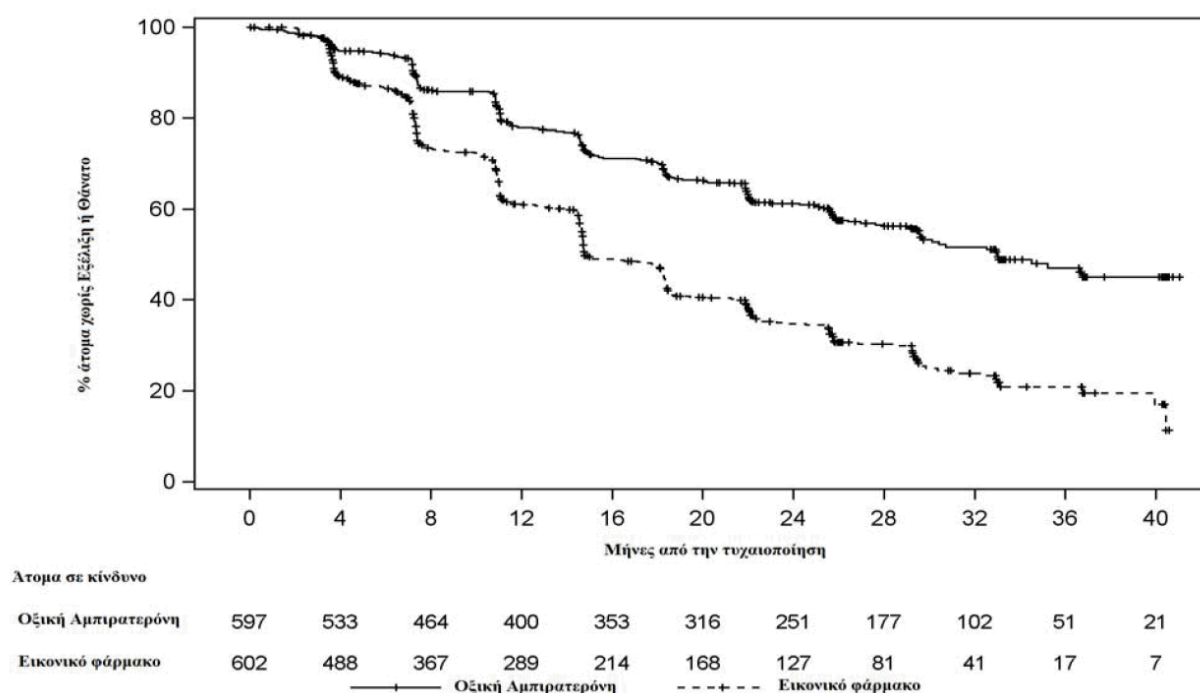
Χρόνος έως το Συμβάν (μήνες)		
Διάμεση τιμή (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Εύρος	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Τιμή p <sup>α</sup>	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>β</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Σημείωση: += εξαιρούμενη 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>α</sup> 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).

<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)**



Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS υπέρ του σκέλους AA-P συν ADT, με μία μείωση 38% στον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με την ομάδα Εικονικό φάρμακο συν ADT (HR=0,621; 95% CI: 0,509, 0,756; p<0,0001), υπερβαίνοντας το προκαθορισμένο όριο για την OS στην Ενδιάμεση Ανάλυση (Interim Analysis) 1 από 0,010 (βλέπε Πίνακα 3 και Εικόνα 2).

**Πίνακας 3: Συνολική Επιβίωση, Στρωματοποιημένη Ανάλυση: Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας (Μελέτη PCR3011)**

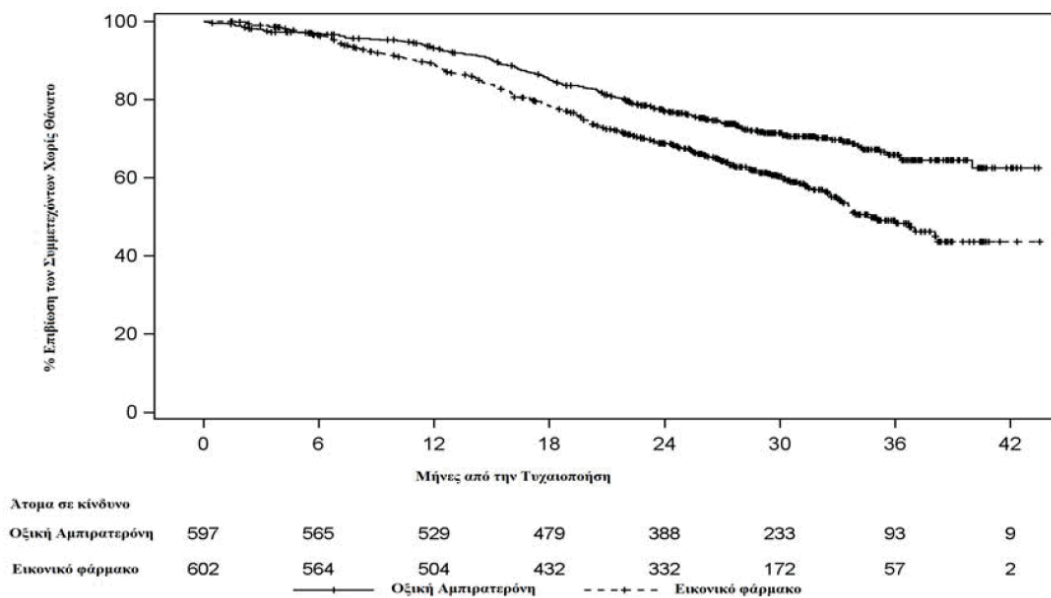
	AA-P	Εικονικό Φάρμακο
Τυχαιοποιημένοι Ασθενείς	597	602
Συμβάν	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Εξαιρέθηκαν	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Συνολική Επιβίωση (μήνες)		
Διάμεση τιμή (95% CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Εύρος	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
Τιμή p <sup>α</sup>	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% CI) <sup>β</sup>	0,621 (0,509, 0,756)	

Σημείωση: += εξααιρούμενη παρατήρηση, NE=μη εκτιμήσιμη. AA-P= συμμετέχοντες που έλαβαν οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη.

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

β Ο λόγος κινδύνου προκύπτει από διαστρωματομένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου <1 ευνοεί το AA-P.

**Εικόνα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier της Συνολική Επιβίωσης: Πληθυσμός Πρόθεσης Θεραπείας (Μελέτη PCR3011)**



Οι αναλύσεις υποομάδων σταθερά ευνοούν τη θεραπεία με ZYTIGA. 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 το ZYTIGA έναντι του εικονικού φαρμάκου στις μετρήσεις όλως των προοπτικά καθορισμένων δευτερεύοντων καταληκτικών σημείων, όπως φαίνεται ακολούθως:

**Χρόνος έως το σχετιζόμενο με τον σκελετό συμβάν (SRE):** Υπήρξε μία μείωση 30% στον κίνδυνο των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων (HR = 0,703; 95% CI: [0,539, 0,916], p = 0,0086). Ο διάμεσος χρόνος έως το SRE δεν έχει επιτευχθεί για το σκέλος του ZYTIGA ή του εικονικού φαρμάκου.

**Χρόνος έως την εξέλιξη του PSA βάσει των κριτηρίων PCWG2:** Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του PSA ήταν 33,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν ZYTIGA και 7,4 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,299; 95% CI: [0,255, 0,352], p < 0,0001).

**Χρόνος έως την επόμενη θεραπεία:** Ο διάμεσος χρόνος έως την επόμενη θεραπεία κατά τη στιγμή της ενδιάμεσης ανάλυσης δεν είχε επιτευχθεί για τους ασθενείς που λάμβαναν ZYTIGA και ήταν 21,6 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR = 0,415; 95% CI: [0,346, 0,497], p < 0,0001).

**Χρόνος έως την έναρξη της χημειοθεραπείας:** Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της χημειοθεραπείας δεν είχε επιτευχθεί για τους ασθενείς που λάμβαναν ZYTIGA και ήταν 38,9 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR = 0,443; 95% CI: [0,349, 0,561], p < 0,0001).

**Χρόνος έως την εξέλιξη του πόνου:** Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του πόνου δεν είχε επιτευχθεί για τους ασθενείς που λάμβαναν ZYTIGA και ήταν 16,6 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR = 0.695; 95% CI: [0.583, 0.829], p <0.0001).

Η πλειοψηφία των επεξηγηματικών καταληκτικών σημείων ευνοούσε τη θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη (AA-P) έναντι του Εικονικού φαρμάκου.

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

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενως 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 (βλέπε Πίνακα 4 και Εικόνα 3).

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

	ZYTIGA (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 επιτεύχθη (11,66, ΔΕ)	8,3 (8,12, 8,54)
Τιμή p*	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου** (95% CI)	0,425 (0,347, 0,522)	

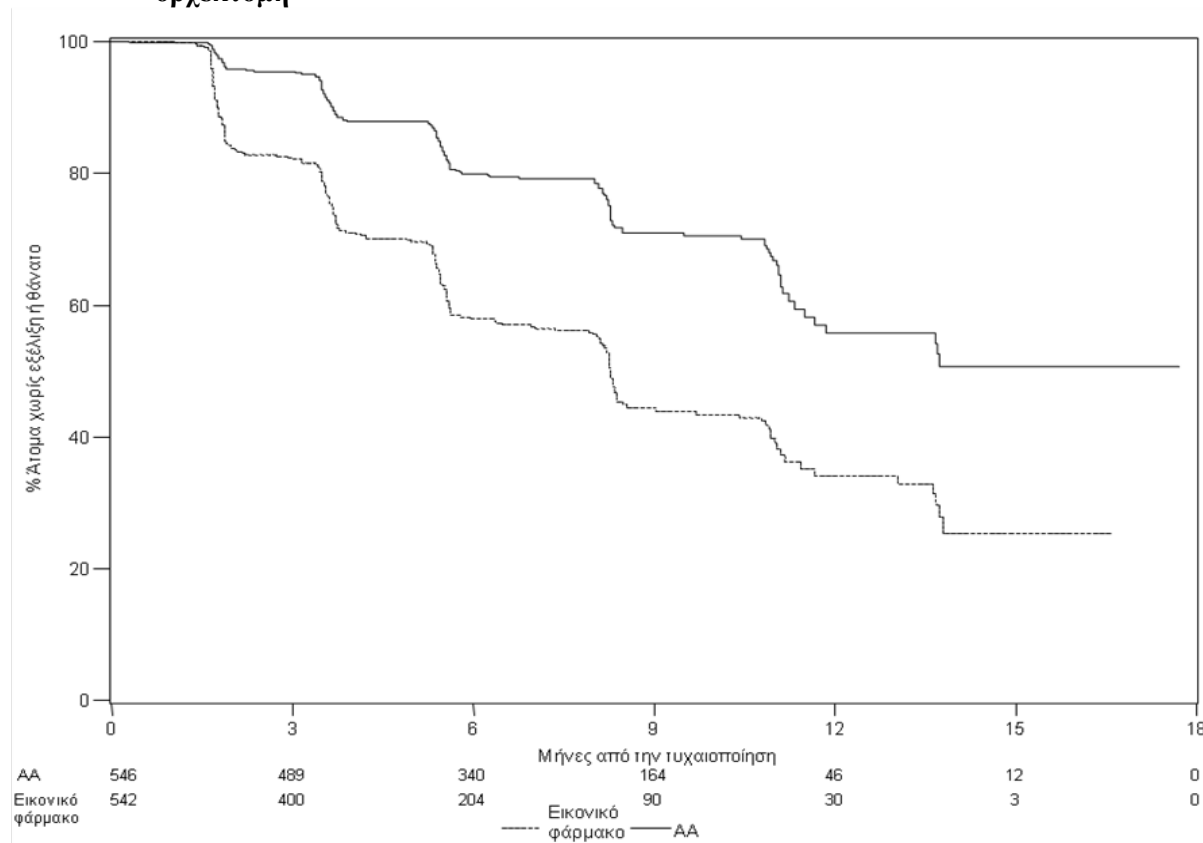


ΔΕ= Δεν εκτιμήθηκε

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

\*\* Λόγος κινδύνου < 1 ευνοεί το ZYTIGA

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



AA=ZYTIGA

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 ZYTIGA 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)**

	ZYTIGA (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)

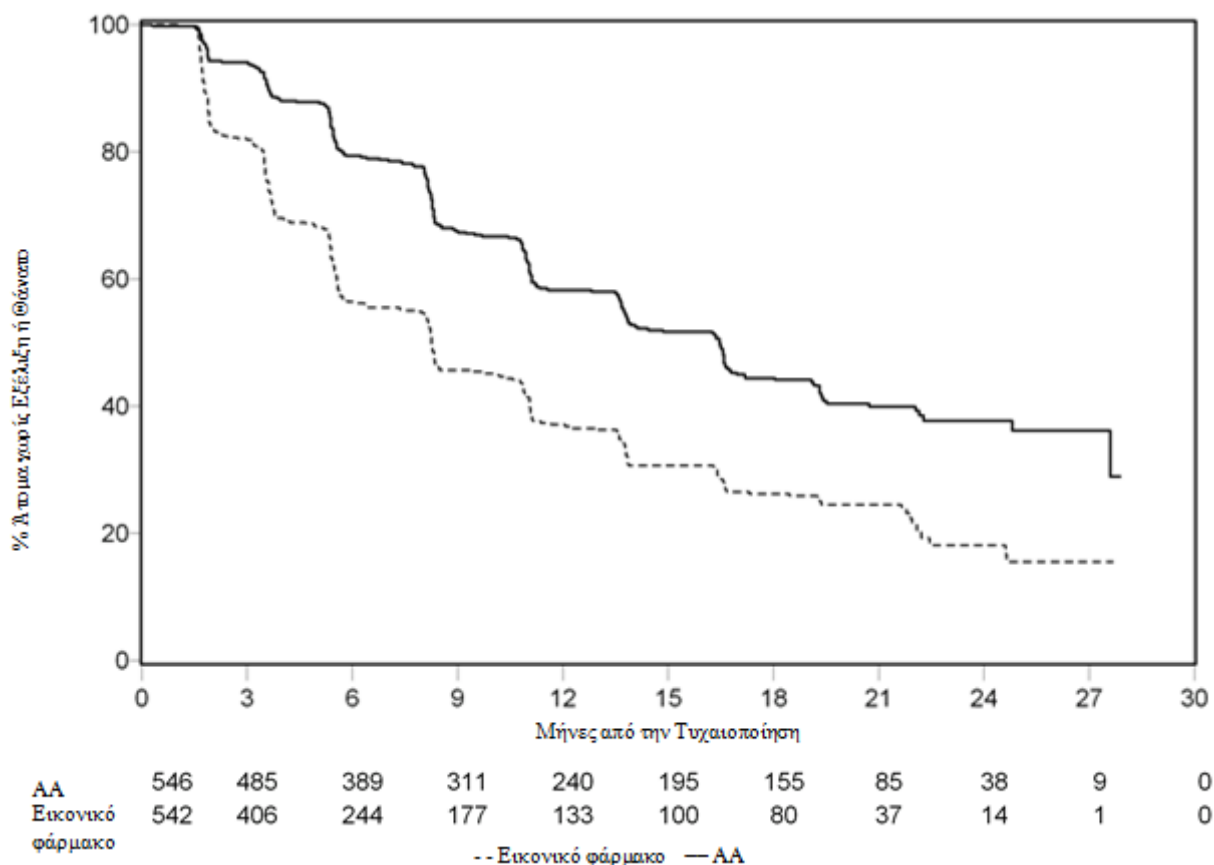
Τιμή p\*  
Λόγος κινδύνου\*\*  
(95% CI)

< 0,0001  
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 το ZYTIGA

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

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 ZYTIGA. Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη για το ZYTIGA 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 στατιστικήσημαντικότητα (βλέπε Πίνακα 6). 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 ZYTIGA, 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 ZYTIGA 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 (ZYTIGA 34,7 μήνες, εικονικό φάρμακο 30,3 μήνες) (βλέπε Πίνακα 6 και Εικόνα 5). Αυτή η βελτίωση καταδείχθηκε παρά το

γεγονός ότι το 44% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβε ZYTIGA ως επακόλουθη θεραπεία.

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

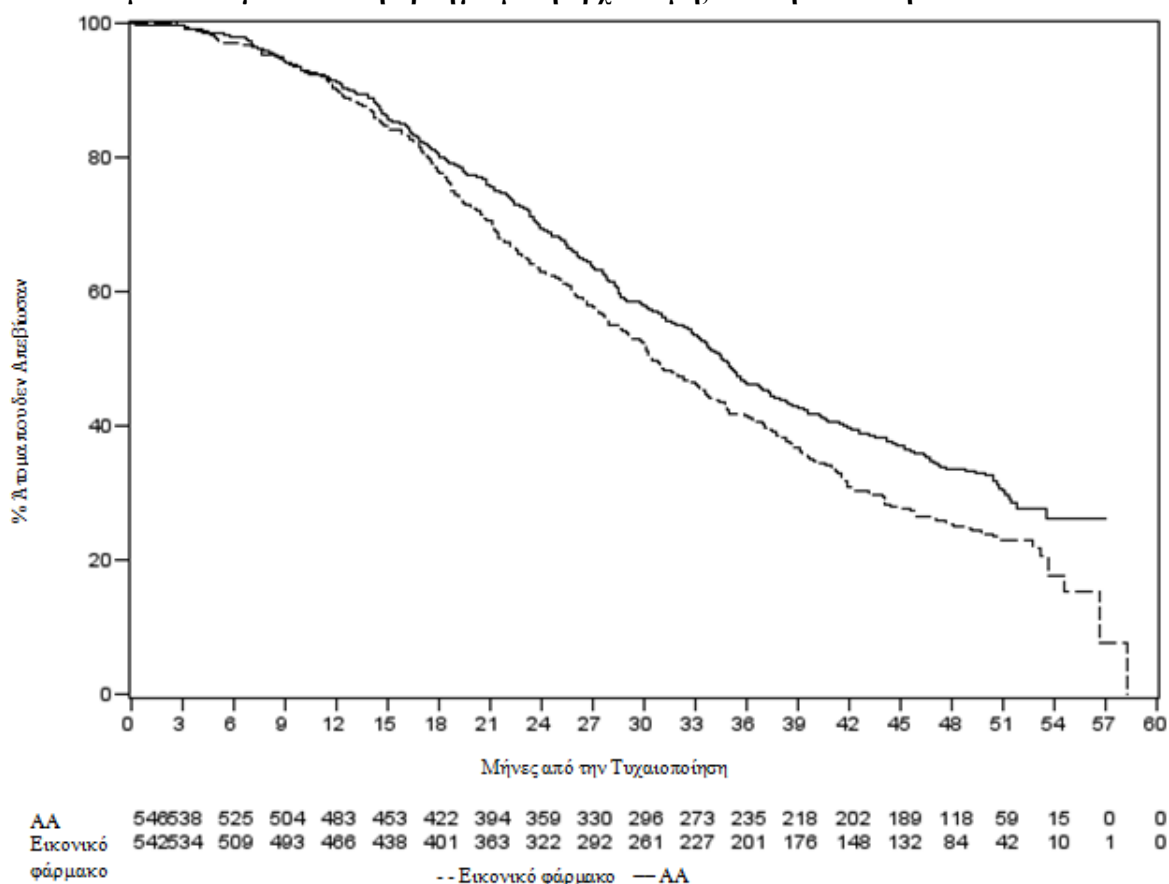
	ZYTIGA (N=546)	Εικονικό φάρμακο (N=542)
<b>Ενδιάμεση ανάλυση επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	147 (27%)	186 (34%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	Δεν επετεύχθη (ΔΕ, ΔΕ)	27,2 (25,95, ΔΕ)
Τιμή p*	0,0097	
Λόγος κινδύνου**(95% CI)	0,752 (0,606, 0,934)	
<b>Τελική ανάλυση επιβίωσης</b>		
Θάνατοι	354 (65%)	387 (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 το ZYTIGA

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



AA=ZYTIGA

Επιπρόσθετα των παρατηρούμενων βελτιώσεων στη συνολική επιβίωση και την rPFS, καταδείχθηκε όφελος για τη θεραπεία με το ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA (λόγος κινδύνου=0,488). Η αναλογία των ατόμων με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση του PSA ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του ZYTIGA 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 ZYTIGA.

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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA:

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

Πόνος: Η θεραπεία με το ZYTIGA 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 του ZYTIGA και 18,4 μήνες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Χρόνος μέχρι την επιδείνωση στο FACT-P (συνολική βαθμολογία): Η θεραπεία με το ZYTIGA 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 του ZYTIGA 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 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA.

Σε μία προγραμματισμένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από την καταγραφή 552 θανάτων, το 42% (333 από τους 797) των ασθενών που έλαβε θεραπεία με ZYTIGA 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 ZYTIGA (βλέπε Πίνακα 7).

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

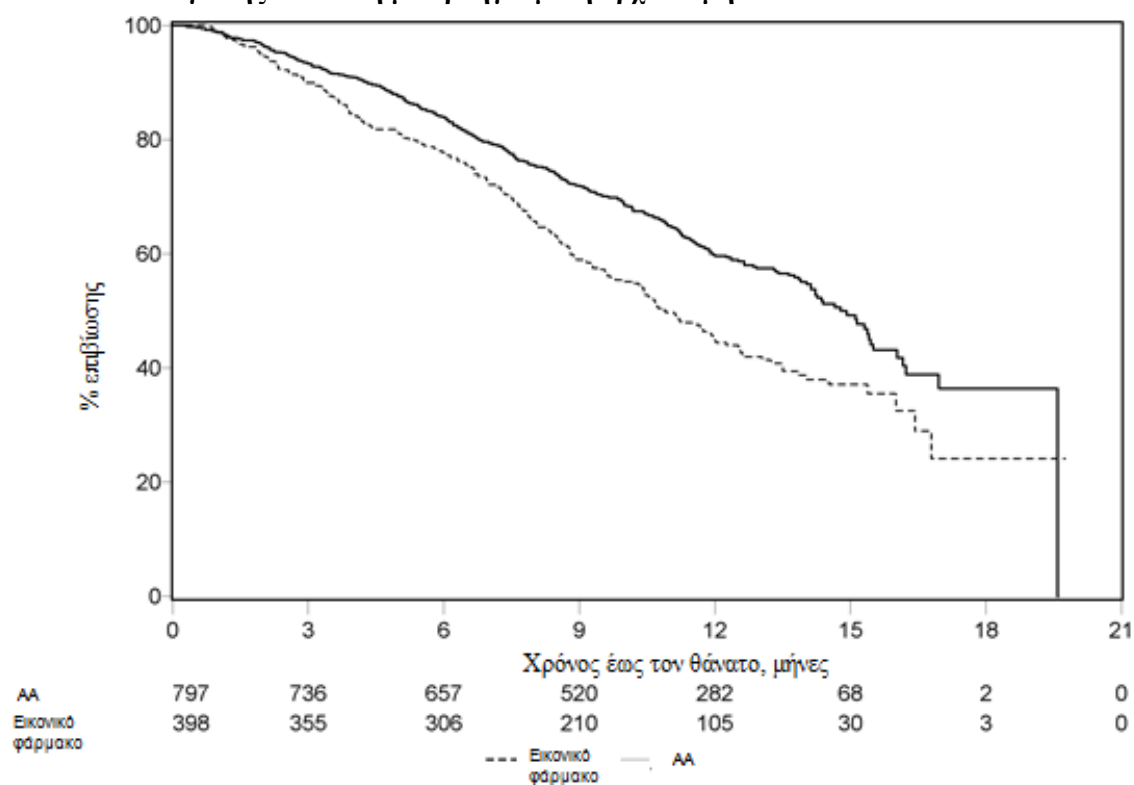
	ZYTIGA (N=797)	Εικονικό Φάρμακο (N=398)
<b>Κύρια Ανάλυση Επιβίωσης</b>		
Θάνατοι (%)	333 (42%)	219 (55%)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% ΔΕ)	14,8 (14,1, 15,4)	10,9 (10,2, 12,0)
Τιμή p <sup>α</sup>	< 0,0001	
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) <sup>β</sup>	0,646 (0,543, 0,768)	
<b>Ενημερωμένη Ανάλυση Επιβίωσης</b>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

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

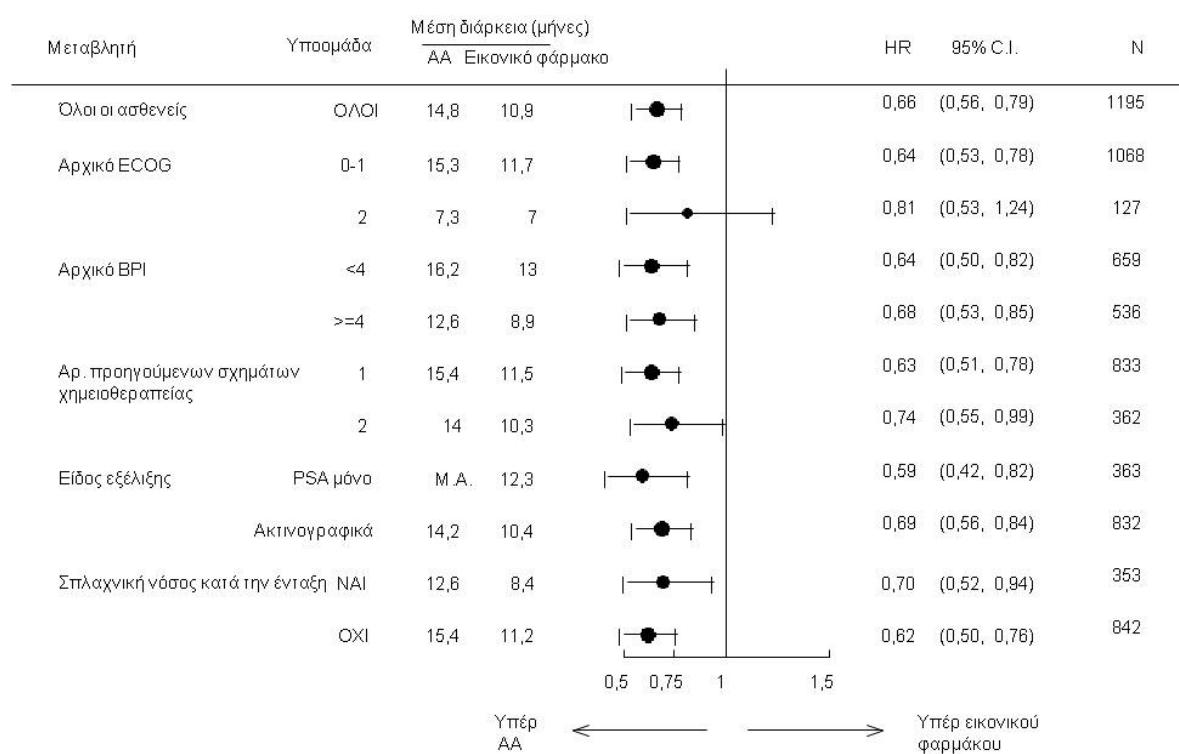
**Εικόνα 6: Καμπύλες επιβίωσης Kaplan Meier ασθενών που έλαβαν θεραπεία είτε με ZYTIGA είτε με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και με ανάλογα της LHRH ή με προηγούμενη ορχεκτομή**



AA=ZYTIGA

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

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



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

Οι ασθενείς που έλαβαν ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 του ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο ήταν 7,4 μήνες στην ομάδα του ZYTIGA έναντι 4,7 μηνών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

### Σχετιζόμενα με τον σκελετό συμβάματα

Μικρότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του ZYTIGA 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 25<sup>ο</sup> εκατοστημόριο στην ομάδα του ZYTIGA 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 ZYTIGA 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 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 (βλέπε 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 του ZYTIGA μαζί με γεύμα μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε σημαντικά διαφορετικές εκθέσεις. Επομένως, το ZYTIGA δεν πρέπει να λαμβάνεται με τροφή. Πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες μετά από τη λήψη τροφής ενώ δεν πρέπει να καταναλωθεί τροφή για διάστημα τουλάχιστον μίας ώρας μετά από τη λήψη του ZYTIGA. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό (βλέπε 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 Ν-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 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 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 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Η οξική αμπιρατερόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε 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 (βλέπε 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 (βλέπε 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

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (επικαλυμμένη με οξείδιο του πυριτίου)  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Υπρομελλόζη 2910 (15 mPa.S)  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Στεατικό μαγνήσιο  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Λαουρυλοθειικό νάτριο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο  
Μέλαν οξειδίου του σιδήρου (E172)  
Ερυθρό οξειδίου του σιδήρου (E172)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Πολυβινυλαλκοόλη  
Τάλκης  
Διοξείδιο του τιτανίου

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

## **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**

Κυψέλες από PVdC/PE/PVC/αλουμίνιο των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες. Κάθε κουτί περιέχει (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
4 αναδιπλούμενες θήκες.

Κυψέλες από PVdC/PE/PVC/αλουμίνιο των 12 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες. Κάθε κουτί περιέχει (60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
5 αναδιπλούμενες θήκες.

## **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 (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

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

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

EU/1/11/714/002 - 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες αναδιπλούμενων θηκών των 14)

EU/1/11/714/003 - 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (5 συσκευασίες αναδιπλούμενων θηκών των 12)

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Σεπτεμβρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαΐου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ 250 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZYTIGA 250 mg δισκία  
οξική αμπιρατερόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg οξικής αμπιρατερόνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο.  
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

120 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε το ZYTIGA τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μη φάτε τίποτα για τουλάχιστον μία ώρα αφού πάρετε το ZYTIGA.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται το ZYTIGA χωρίς γάντια.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κατάλληλα το αχρησιμοποίητο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/714/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ZYTIGA 250 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ 250 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZYTIGA 250 mg δισκία  
οξική αμπιρατερόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg οξικής αμπιρατερόνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο.  
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

120 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε το ZYTIGA τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μη φάτε τίποτα για τουλάχιστον μία ώρα αφού πάρετε το ZYTIGA.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Γυναίκες που είναι έγκυες ή μπορεί να είναι έγκυες δεν πρέπει να χειρίζονται το ZYTIGA χωρίς γάντια.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κατάλληλα το αχρησιμοποίητο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/714/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ 500 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZYTIGA 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
οξική αμπιρατερόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο.  
Για περισσότερες πληροφορίες διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Πάρτε το ZYTIGA τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μη φάτε τίποτα για τουλάχιστον μία ώρα αφού πάρετε το ZYTIGA.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κατάλληλα το αχρησιμοποίητο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/714/002 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/11/714/003 (60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ZYTIGA 500 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ 500 mg (30 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZYTIGA 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
οξική αμπιρατερόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Συμπληρώστε τις ημέρες της εβδομάδας

Ημερομηνία έναρξης:

Ημέρα

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Πάρτε το ZYTIGA τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μη φάτε τίποτα για τουλάχιστον μία ώρα αφού πάρετε το ZYTIGA.

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό.

Μη σπάτε τα δισκία.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κατάλληλα το αχρησιμοποίητο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/714/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ZYTIGA 500 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ 500 mg (28 ημέρες)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZYTIGA 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
οξική αμπιρατερόνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Πάρτε το ZYTIGA τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μη φάτε τίποτα για τουλάχιστον μία ώρα αφού πάρετε το ZYTIGA.

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό.

Μη σπάτε τα δισκία.

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**



**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Απορρίψτε κατάλληλα το αχρησιμοποίητο περιεχόμενο σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/714/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ZYTIGA 500 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ 500 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZYTIGA 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
οξική αμπιρατερόνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag International NV

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### ZYTIGA 250 mg δισκία οξική αμπιρατερόνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το ZYTIGA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ZYTIGA
3. Πώς να πάρετε το ZYTIGA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZYTIGA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το ZYTIGA και ποια είναι η χρήση του**

Το ZYTIGA περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται οξική αμπιρατερόνη. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες άνδρες για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη που έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος. Το ZYTIGA σταματά την παραγωγή της τεστοστερόνης στο σώμα σας, πράγμα το οποίο μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη.

Όταν το ZYTIGA συνταγογραφείται για το πρώιμο στάδιο της νόσου, όπου ακόμα ανταποκρίνεται στην ορμονική θεραπεία, χρησιμοποιείται μαζί με μία θεραπεία που μειώνει την τεστοστερόνη (θεραπεία στέρησης ανδρογόνων).

Όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει επίσης ένα ακόμα φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, για να μειώσει την πιθανότητα για υψηλή αρτηριακή πίεση, υπερβολικά υψηλά επίπεδα ύδατος στο σώμα σας (κατακράτηση υγρού) ή μειωμένα επίπεδα μίας χημικής ουσίας που είναι γνωστή ως κάλιο στο αίμα σας.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ZYTIGA**

**Μην πάρετε το ZYTIGA:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οξική αμπιρατερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είστε γυναίκα, ιδιαίτερα αν είστε έγκυος. Το ZYTIGA προορίζεται για χρήση μόνο σε άνδρες ασθενείς.
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική βλάβη.
- σε συνδυασμό με Ra-223 (το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη).

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παραπάνω στην περίπτωσή σας. Αν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν σας έχουν πει ότι έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση ή καρδιακή ανεπάρκεια ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο προβλημάτων καρδιακού ρυθμού)
- εάν είχατε άλλα καρδιολογικά προβλήματα ή προβλήματα με τα αιμοφόρα αγγεία
- εάν έχετε ακανόνιστο ή γρήγορο καρδιακό ρυθμό
- εάν λαχανιάζετε
- εάν είχατε γρήγορη αύξηση βάρους
- εάν έχετε πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους ή τα πόδια
- εάν είχατε πάρει στο παρελθόν ένα φάρμακο για τον καρκίνο του προστάτη που είναι γνωστό ως κετοκοναζόλη
- για την ανάγκη να πάρετε αυτό το φάρμακο με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη
- για τις πιθανές επιδράσεις στα οστά σας
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σας έχουν πει ότι έχετε οποιεσδήποτε νόσους της καρδιάς ή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (αρρυθμία), ή εάν λαμβάνετε θεραπεία με φάρμακα για αυτές τις νόσους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα, ή σοβαρή ναυτία ή έμετο, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία ή συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί αποτυχία λειτουργίας του ήπατος (που ονομάζεται οξεία ηπατική ανεπάρκεια), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.

Μπορεί να εμφανιστεί μείωση στα ερυθροκύτταρα, μειωμένη σεξουαλική ορμή (λίμπιντο), μυϊκή αδυναμία και/ή μυϊκός πόνος.

Το ZYTIGA δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με Ra-223 λόγω μίας πιθανής αύξησης του κινδύνου για κάταγμα ή θάνατο.

Αν σχεδιάζετε να λάβετε Ra-223 μετά τη θεραπεία με ZYTIGA και πρεδνιζόνη / πρεδνιζολόνη, θα πρέπει να περιμένετε 5 ημέρες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ra-223.

Εάν δεν είστε βέβαιος ότι κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων**

Το ZYTIGA μπορεί να επηρεάσει το συκώτι σας (ήπαρ), και μπορεί να μην έχετε οποιοδήποτε σύμπτωμα. Κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα για να διαπιστώσει αν επηρεάζει το συκώτι σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Αν το ZYTIGA καταποθεί κατά λάθος από ένα παιδί ή έναν έφηβο, πηγαίνετε στο νοσοκομείο αμέσως και πάρτε μαζί σας το φύλλο οδηγιών για να το δείξετε στο γιατρό των επειγόντων περιστατικών.

### **Άλλα φάρμακα και ZYTIGA**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι σημαντικό επειδή το ZYTIGA μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις ενός αριθμού φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων για την καρδιά, ηρεμιστικών, φυτικών σκευασμάτων (π.χ. υπερίκο/βαλσαμόχορτο) και άλλα. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να αλλάξει τη δόση αυτών των φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις

επιδράσεις του ZYTIGA. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες ή στο να μη δράσει το ZYTIGA όπως θα έπρεπε να δράσει.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων καρδιακού ρυθμού. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα που

- χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιωδαρόνη και σοταλόλη)
- είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για προβλήματα καρδιακού ρυθμού [π.χ. μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου και ως μέρος της αποτοξίνωσης από εθισμό στα ναρκωτικά), μοξιφλοξασίνη (ένα αντιβιοτικό), αντιψυχωσικά (χρησιμοποιούνται για σοβαρές ψυχικές ασθένειες)].

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

#### **Το ZYTIGA με τροφές**

- Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 3, «Λήψη του φαρμάκου»).
- Η λήψη του ZYTIGA μαζί με τροφή μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **Κύηση και θηλασμός**

**Το ZYTIGA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.**

- Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες.
- Οι γυναίκες που είναι έγκυες, ή που μπορεί να είναι έγκυες πρέπει να φορούν γάντια εάν χρειαστεί να ακουμπήσουν ή να χειριστούν το ZYTIGA.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μία γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και άλλη μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.
- Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για να προστατέψετε το αγέννητο παιδί.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και τη χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων.

#### **Το ZYTIGA περιέχει λακτόζη και νάτριο**

- Το ZYTIGA περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Αυτό το φάρμακο επίσης περιέχει περίπου 27 mg νατρίου στην ημερήσια δόση των τεσσάρων δισκίων. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενες ποσότητες νατρίου.

### **3. Πώς να πάρετε το ZYTIGA**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Πόση δόση πρέπει να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.000 mg (τέσσερα δισκία) μία φορά την ημέρα.

#### **Λήψη του φαρμάκου**

- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- **Μην παίρνετε το ZYTIGA μαζί με τροφή.**
- **Πάρτε το ZYTIGA τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μη φάτε τίποτα για τουλάχιστον μία ώρα αφού πάρετε το ZYTIGA (βλέπε παράγραφο 2, «Το ZYTIGA με τροφές»).**
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό.

- Μην σπάτε τα δισκία.
- Το ZYTIGA λαμβάνεται μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Λαμβάνετε πάντα την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Πρέπει να παίρνετε πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη καθημερινά ενώ παίρνετε το ZYTIGA.
- Η ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης που παίρνετε μπορεί να πρέπει να αλλάξει εάν σας παρουσιασθεί επείγον ιατρικό περιστατικό. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν πρέπει να αλλάξετε την ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, που παίρνετε. Μη διακόπτετε τη λήψη της πρεδνιζόνης ή της πρεδνιζολόνης εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας, επίσης, μπορεί να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα ενώ παίρνετε το ZYTIGA και την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ZYTIGA από την κανονική**

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως στο νοσοκομείο.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ZYTIGA**

- Αν ξεχάσετε να πάρετε το ZYTIGA ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, πάρτε τη συνήθη σας δόση την επόμενη ημέρα.
- Αν ξεχάσετε να πάρετε το ZYTIGA ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για περισσότερες από μία ημέρες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας χωρίς καθυστέρηση.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ZYTIGA**

Μην σταματήσετε να παίρνετε ZYTIGA ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Σταματήστε να παίρνετε το ZYTIGA και επισκεφτείτε αμέσως ένα γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- Μυϊκή αδυναμία, μυϊκούς σπασμούς ή έντονο καρδιακό χτύπο (αίσθημα παλμών). Τα παραπάνω μπορεί να είναι σημεία χαμηλών επιπέδων καλίου στο αίμα σας.

#### **Στις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

Υγρό στα πόδια ή τα πέλματα, χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, υψηλή αρτηριακή πίεση, ουρολοίμωξη, διάρροια.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός χτύπος (κολπική μαρμαρυγή), καρδιακή ανεπάρκεια, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, σοβαρές λοιμώξεις γνωστές ως σηψαιμία, κατάγματα στα οστά, δυσπείνια, αίμα στα ούρα, εξάνθημα.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

Προβλήματα στα επινεφρίδια (σχετίζονται με προβλήματα με το αλάτι και το νερό), μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία), μυϊκή αδυναμία και/ή μυϊκός πόνος.

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Ερεθισμός του πνεύμονα (γνωστός επίσης ως αλλεργική κυψελίτιδα).

Αποτυχία λειτουργίας του ήπατος (που επίσης ονομάζεται οξεία ηπατική ανεπάρκεια).

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Καρδιακό επεισόδιο, αλλαγές στο ΗΚΓ - ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT).

Οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη μπορεί να εμφανίσουν απώλεια οστικής μάζας. Το ZYTIGA σε συνδυασμό με την πρεδνιζόνη ή την πρεδνιζολόνη μπορεί να αυξήσει την απώλεια οστικής μάζας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το ZYTIGA**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα της φιάλης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το ZYTIGA**

- Η δραστική ουσία είναι η οξική αμπιρατερόνη. Το κάθε δισκίο περιέχει 250 mg οξικής αμπιρατερόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, ποβιδόνη (K29/K32), άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο και λαουρυλοθειικό νάτριο (βλέπε παράγραφο 2, «Το ZYTIGA περιέχει λακτόζη και νάτριο»).

#### **Εμφάνιση του ZYTIGA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

- Τα δισκία του ZYTIGA έχουν λευκό έως υπόλευκο χρώμα, ωοειδές σχήμα (15,9 mm μήκος x 9,5 mm πλάτος) και φέρουν την ένδειξη “AA250” στη μία πλευρά.
- Τα δισκία διατίθενται σε πλαστική φιάλη με πώμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 120 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

#### **Παρασκευαστής**

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



Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Walterovo náměstí 329/1  
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice  
Tel. +420 227 012 227

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Am Mangion Ltd.  
Mangion Building,  
Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 9  
2740-262 Porto Salvo  
Portugal  
Tel: +351 214 368 600

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### ZYTIGA 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία οξική αμπιρατερόνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ZYTIGA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ZYTIGA
3. Πώς να πάρετε το ZYTIGA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZYTIGA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το ZYTIGA και ποια είναι η χρήση του

Το ZYTIGA περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται οξική αμπιρατερόνη. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες άνδρες για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη που έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος. Το ZYTIGA σταματά την παραγωγή της τεστοστερόνης στο σώμα σας, πράγμα το οποίο μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη.

Όταν το ZYTIGA συνταγογραφείται για το πρώιμο στάδιο της νόσου, όπου ακόμα ανταποκρίνεται στην ορμονική θεραπεία, χρησιμοποιείται μαζί με μία θεραπεία που μειώνει την τεστοστερόνη (θεραπεία στέρησης ανδρογόνων).

Όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει επίσης ένα ακόμα φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, για να μειώσει την πιθανότητα για υψηλή αρτηριακή πίεση, υπερβολικά υψηλά επίπεδα ύδατος στο σώμα σας (κατακράτηση υγρού) ή μειωμένα επίπεδα μίας χημικής ουσίας που είναι γνωστή ως κάλιο στο αίμα σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ZYTIGA

##### Μην πάρετε το ZYTIGA:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οξική αμπιρατερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είστε γυναίκα, ιδιαίτερα αν είστε έγκυος. Το ZYTIGA προορίζεται για χρήση μόνο σε άνδρες ασθενείς.
- εάν έχετε σοβαρή ηπατική βλάβη.
- σε συνδυασμό με Ra-223 (το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη).

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν ισχύει οτιδήποτε από τα παραπάνω στην περίπτωσή σας. Αν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν σας έχουν πει ότι έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση ή καρδιακή ανεπάρκεια ή χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο προβλημάτων καρδιακού ρυθμού)
- εάν είχατε άλλα καρδιολογικά προβλήματα ή προβλήματα με τα αιμοφόρα αγγεία
- εάν έχετε ακανόνιστο ή γρήγορο καρδιακό ρυθμό
- εάν λαχανιάζετε
- εάν είχατε γρήγορη αύξηση βάρους
- εάν έχετε πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους ή τα πόδια
- εάν είχατε πάρει στο παρελθόν ένα φάρμακο για τον καρκίνο του προστάτη που είναι γνωστό ως κετοκοναζόλη
- για την ανάγκη να πάρετε αυτό το φάρμακο με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη
- για τις πιθανές επιδράσεις στα οστά σας
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σας έχουν πει ότι έχετε οποιεσδήποτε νόσους της καρδιάς ή των αιμοφόρων αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (αρρυθμία), ή εάν λαμβάνετε θεραπεία με φάρμακα για αυτές τις νόσους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα, ή σοβαρή ναυτία ή έμετο, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία ή συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί αποτυχία λειτουργίας του ήπατος (που ονομάζεται οξεία ηπατική ανεπάρκεια), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.

Μπορεί να εμφανιστεί μείωση στα ερυθροκύτταρα, μειωμένη σεξουαλική ορμή (λίμπιντο), μυϊκή αδυναμία και/ή μυϊκός πόνος.

Το ZYTIGA δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με Ra-223 λόγω μίας πιθανής αύξησης του κινδύνου για κάταγμα ή θάνατο.

Αν σχεδιάζετε να λάβετε Ra-223 μετά τη θεραπεία με ZYTIGA και πρεδνιζόνη / πρεδνιζολόνη, θα πρέπει να περιμένετε 5 ημέρες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ra-223.

Εάν δεν είστε βέβαιος ότι κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Παρακολούθηση των αιματολογικών παραμέτρων**

Το ZYTIGA μπορεί να επηρεάσει το συκώτι σας (ήπαρ), και μπορεί να μην έχετε οποιοδήποτε σύμπτωμα. Κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας σε τακτά χρονικά διαστήματα για να διαπιστώσει αν επηρεάζει το συκώτι σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Αν το ZYTIGA καταποθεί κατά λάθος από ένα παιδί ή έναν έφηβο, πηγαίνετε στο νοσοκομείο αμέσως και πάρτε μαζί σας το φύλλο οδηγιών για να το δείξετε στο γιατρό των επειγόντων περιστατικών.

### **Άλλα φάρμακα και ZYTIGA**

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι σημαντικό επειδή το ZYTIGA μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις ενός αριθμού φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων για την καρδιά, ηρεμιστικών, φυτικών σκευασμάτων (π.χ. υπερίκο/βαλσαμόχορτο) και άλλα. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να αλλάξει τη δόση αυτών των φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις

επιδράσεις του ZYTIGA. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες ή στο να μη δράσει το ZYTIGA όπως θα έπρεπε να δράσει.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων καρδιακού ρυθμού. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα που

- χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη, αμιωδαρόνη και σοταλόλη)
- είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για προβλήματα καρδιακού ρυθμού [π.χ. μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου και ως μέρος της αποτοξίνωσης από εθισμό στα ναρκωτικά), μοξιφλοξασίνη (ένα αντιβιοτικό), αντιψυχωσικά (χρησιμοποιούνται για σοβαρές ψυχικές ασθένειες)].

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

#### **Το ZYTIGA με τροφές**

- Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 3, «Λήψη του φαρμάκου»).
- Η λήψη του ZYTIGA μαζί με τροφή μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **Κύηση και θηλασμός**

**Το ZYTIGA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες.**

- **Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί εάν ληφθεί από γυναίκες που είναι έγκυες.**
- **Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μία γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό και άλλη μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης.**
- **Εάν έχετε σεξουαλική επαφή με μία έγκυο γυναίκα, χρησιμοποιήστε προφυλακτικό για να προστατέψετε το αγέννητο παιδί.**

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και τη χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων.

#### **Το ZYTIGA περιέχει λακτόζη και νάτριο**

- Το ZYTIGA περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Αυτό το φάρμακο επίσης περιέχει περίπου 27 mg νατρίου στην ημερήσια δόση των δύο δισκίων. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενες ποσότητες νατρίου.

### **3. Πώς να πάρετε το ZYTIGA**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Πόση δόση πρέπει να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι 1.000 mg (δύο δισκία) μία φορά την ημέρα.

#### **Λήψη του φαρμάκου**

- Να παίρνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- **Μην παίρνετε το ZYTIGA μαζί με τροφή.**
- **Πάρτε το ZYTIGA τουλάχιστον δύο ώρες μετά το φαγητό και μη φάτε τίποτα για τουλάχιστον μία ώρα αφού πάρετε το ZYTIGA (βλέπε παράγραφο 2, «Το ZYTIGA με τροφές»).**
- Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό.
- Μην σπάτε τα δισκία.

- Το ZYTIGA λαμβάνεται μαζί με ένα φάρμακο που ονομάζεται πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Λαμβάνετε πάντα την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.
- Πρέπει να παίρνετε πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη καθημερινά ενώ παίρνετε το ZYTIGA.
- Η ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης που παίρνετε μπορεί να πρέπει να αλλάξει εάν σας παρουσιασθεί επείγον ιατρικό περιστατικό. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν πρέπει να αλλάξετε την ποσότητα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, που παίρνετε. Μη διακόπτετε τη λήψη της πρεδνιζόνης ή της πρεδνιζολόνης εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας, επίσης, μπορεί να σας συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα, ενώ παίρνετε το ZYTIGA και την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ZYTIGA από την κανονική**

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως στο νοσοκομείο.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ZYTIGA**

- Αν ξεχάσετε να πάρετε το ZYTIGA ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, πάρτε τη συνήθη σας δόση την επόμενη ημέρα.
- Αν ξεχάσετε να πάρετε το ZYTIGA ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη για περισσότερες από μία ημέρες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας χωρίς καθυστέρηση.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ZYTIGA**

Μην σταματήσετε να παίρνετε ZYTIGA ή την πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Σταματήστε να παίρνετε το ZYTIGA και επισκεφτείτε αμέσως ένα γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:**

- Μυϊκή αδυναμία, μυϊκούς σπασμούς ή έντονο καρδιακό χτύπο (αίσθημα παλμών). Τα παραπάνω μπορεί να είναι σημεία χαμηλών επιπέδων καλίου στο αίμα σας.

#### **Στις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

Υγρό στα πόδια ή τα χέρια, χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα, αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, υψηλή αρτηριακή πίεση, ουρολοίμωξη, διάρροια.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός χτύπος (κολπική μαρμαρυγή), καρδιακή ανεπάρκεια, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, σοβαρές λοιμώξεις γνωστές ως σηψαιμία, κατάγματα στα οστά, δυσπεψία, αίμα στα ούρα, εξάνθημα.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

Προβλήματα στα επινεφρίδια (σχετίζονται με προβλήματα με το αλάτι και το νερό), μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία), μυϊκή αδυναμία και/ή μυϊκός πόνος.

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Ερεθισμός του πνεύμονα (γνωστός επίσης ως αλλεργική κυψελίτιδα).

Αποτυχία λειτουργίας του ήπατος (που επίσης ονομάζεται οξεία ηπατική ανεπάρκεια).

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Καρδιακό επεισόδιο, αλλαγές στο ΗΚΓ - ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT).

Οι άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη μπορεί να εμφανίσουν απώλεια οστικής μάζας. Το ZYTIGA σε συνδυασμό με την πρεδνιζόνη ή την πρεδνιζολόνη μπορεί να αυξήσει την απώλεια οστικής μάζας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το ZYTIGA**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη χάρτινη αναδιπλούμενη θήκη και τη συσκευασία κυψέλης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το ZYTIGA**

- Η δραστική ουσία είναι η οξική αμπιρατερόνη. Το κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg οξικής αμπιρατερόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (επικαλυμμένη με οξείδιο του πυριτίου), διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπομελλόζη 2910 (15 mPa.S), μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο και λαουρυλοθειικό νάτριο (βλέπε παράγραφο 2, «Το ZYTIGA περιέχει λακτόζη και νάτριο»). Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, πολυβινυλαλκοόλη, τάλη και διοξείδιο του τιτανίου.

#### **Εμφάνιση του ZYTIGA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

- Τα δισκία του ZYTIGA είναι μωβ, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20 mm μήκος με 10 mm πλάτος) και φέρουν την ένδειξη “AA” στη μία πλευρά και την ένδειξη “500” στην άλλη πλευρά.  
Κάθε κουτί των 28 ημερών περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 4 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.  
Κάθε κουτί των 30 ημερών περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε 5 χάρτινες αναδιπλούμενες θήκες των 12 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων η κάθε μία.

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

#### **Παρασκευαστής**

Janssen-Cilag SpA.  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele

I-04100 Latina, Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Walterovo náměstí 329/1  
CZ158 00 Praha 5 – Jinonice  
Tel. +420 227 012 227

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.  
Lagoas Park - Edifício 9  
2740-262 Porto Salvo  
Portugal  
Tel: +351 214 368 600

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 00

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αμπιρατερόνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Βάσει μίας συγκεντρωτικής επισκόπησης των δεδομένων σχετικά με περιστατικά ραβδομύλωσης/μυοπάθειας σε λανθάνουσα κατάσταση, σχεδόν τα μισά από αυτά τα περιστατικά προέκυψαν μεταξύ 1 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με οξική αμπιρατερόνη (AA). Βάσει αυτής της παρατηρούμενης τάσης, οι πληροφορίες του προϊόντος (ΠΧΠ Παράγραφος 4.4) θα πρέπει να επικαιροποιηθούν προκειμένου να αντικατοπτρίζουν ότι ραβδομύλωση/μυοπάθεια μπορεί να προκύψουν μεταξύ 1 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με AA.

Επιπλέον, οι παράγραφοι 4.3. και 4.4 της ΠΧΠ θα πρέπει να διορθωθούν προκειμένου να αντικατοπτρίζουν την αντένδειξη της χρήσης του Xofigo (Radium-223) σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη και τον αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα και θνητότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Radium-223 σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αμπιρατερόνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αμπιρατερόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.