

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abiraterone Krka 500 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg abiraterone acetate.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 253.2 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli vjola fil-griz għal vjola, ovali, bikonvessi, miksijin b'rita, b'dimensjonijiet ta' tul ta' madwar 20 mm u wisa' ta' 10 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Abiraterone Krka huwa indikat flimkien ma' prednisone jew prednisolone:

- għall-kura ta' kanċer metastatiku tal-prostata sensitiv għall-ormoni (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) b'riskju għoli li jkun għadu kemm ġie dijanjostikat f'irġiel adulti flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni tal-androġen (ADT, *androgen deprivation therapy*) (ara sezzjoni 5.1)
- għall-kura ta' kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (mCRPC, *metastatic castration resistant prostate cancer*) f'irġiel adulti li ma jkollhom l-ebda sintomu jew li jkollhom sintomi ħfief wara li ma tkunx ħadmet fuqhom terapija bi privazzjoni tal-androġen u li l-kimoterapija tkun għadha mhux klinikament indikata għalihom (ara s-sezzjoni 5.1).
- għall-kura ta' mCRPC f'irġiel adulti li l-marda tagħhom tkun żviluppat waqt jew wara skeda ta' kimoterapija bbażata fuq docetaxel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi ordnat b'riċetta minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa apposta.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija 1 000 mg (żewġ pilloli ta' 500 mg) bħala doża waħda kuljum li m'għandhiex tittiehed mal-ikel (ara "Metodu ta' kif għandu jingħata" taħt). Meta wiehed jieħu l-pilloli mal-ikel dan iżid l-esponiment sistemiku għal abiraterone (ara s-sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Id-dożagġ ta' prednisone jew prednisolone

Għal mHSPC, Abiraterone Krka jintuża ma' 5 mg prednisone jew prednisolone kuljum.

Għal mCRPC, Abiraterone Krka jintuża ma' 10 mg prednisone jew prednisolone kuljum.

Kastrazzjoni medika b'analogu tal-ormon li jerħi l-ormon luteinising (LHRH - luteinising hormone releasing hormone) għandha titkompla waqt il-kura f'pazjenti li ma jkunux kastrati b'operazzjoni.

Monitoraġġ rakkomandat

It-transaminases fis-serum għandhom jitkejlu qabel ma wiehed jibda kura, kull ġimagħtejn għall-ewwel tliet xhur tal-kura u kull xahar minn hemm 'il quddiem. Il-pessjoni, il-potassium fis-serum u ż-żamma tal-fluwidi għandhom jiġu mmonitorjati kull xahar. Madankollu, pazjenti b'riskju sinifikanti ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn għall-ewwel tliet xhur tal-kura u kull xahar minn hemm 'il quddiem (ara s-sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li diġà għandhom ipokalimja jew dawk li jiżviluppaw ipokalimja waqt li jkun qed jiġu kkurati b'Abiraterone Krka, qis jekk għandekx iżżomm il-livell tal-potassju tal-pazjent ≥ 4.0 mM. Għall-pazjenti li jiżviluppaw tossiċitajiet ta' Grad ≥ 3 inkluzi pressjoni għolja, ipokalimja, edima u tossiċitajiet oħra li mhumiex mineralokortikoid, il-kura għandha titwaqqaf u għandha tinbeda kura medika xierqa. Kura b'Abiraterone Krka m'għandhiex terġa' tinbeda sakemm is-sintomi ta' tossiċità ma jmorrux lura għal Grad 1 jew għal dak li kienu fil-linja bażi. F'każ li tinqabeż doża ta' kuljum ta' Abiraterone Krka, jew inkella ta' prednisone jew prednisolone, il-kura għandha titkompla fil-jum ta' wara bid-doża li tittiehed is-soltu kuljum.

Tossiċità tal-fwied

Għal pazjenti li jiżviluppaw tossiċità tal-fwied waqt il-kura (żidied ta' alanine aminotransferase [ALT] jew ta' aspartate aminotransferase [AST] aktar minn 5 darbiet oġhla mill-oġhla limitu tan-normal [ULN]) il-kura għandha titwaqqaf minnufih (ara s-sezzjoni 4.4). Kura mill-ġdid wara li r-riżultati tat-testitjiet tal-funzjoni tal-fwied tal-pazjent jirritornaw għal dawk li kienu fil-linja bażi tista' tingħata b'doża mnaqqsa ta' 500 mg (pillola waħda) darba kuljum. Għal pazjenti li qed jingħataw kura mill-ġdid, it-transaminases fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati mill-anqas kull ġimagħtejn għal tliet xhur u kull xahar minn hemm 'il quddiem. Jekk jerġa' jkun hemm tossiċità tal-fwied bid-doża mnaqqsa ta' 500 mg kuljum, il-kura għandha titwaqqaf.

Jekk il-pazjenti jiżviluppaw tossiċità qawwiya tal-fwied (ALT jew AST 20 darba aktar mill-ULN) fi kwalunkwe żmien waqt il-kura, il-kura għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhomx jerġgħu jiġu kkurati mill-ġdid.

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara s-sezzjoni 5.2). Madankollu ma hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti li għandhom kanċer tal-prostata u indeboliment qawwi tal-kliewi. F'dawn il-pazjenti hija rrakkomandata l-kawtela (ara s-sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti li diġà jkollhom indeboliment hafif tal-fwied, Child-Pugh Klassi A.

Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) intwera li jżid l-esponiment sistemiku għal abiraterone b'madwar erba' darbiet aktar wara għoti ta' dozi waħdiet ta' 1 000 mg ta' abiraterone acetate mill-ħalq (ara s-sezzjoni 5.2). Ma hemm l-ebda dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' għoti ta' hafna dozi ta' abiraterone acetate meta dawn jingħataw lil pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (Child-Pugh Klassi B jew Ċ). Ma jista' jiġi mbassar l-ebda aġġustament fid-doża. L-użu ta' Abiraterone Krka għandu jiġi stmat b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, liema benefiċċju fihom għandu jisboq b'mod ċar ir-riskju possibbli (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Abiraterone Krka m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Abiraterone Krka fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Abiraterone Krka qiegħed biex jintuża mill-ħalq.

Il-pilloli għandhom jittiehdu mill-anqas saġhtejn wara l-ikel u ma għandux jittiehed ikel għal mill-anqas siegħa wara li tieħu l-pilloli. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fis-sezzjoni 6.1.
- Nisa li huma jew jistgħu jkunu tqal (ara s-sezzjoni 4.6).
- Indeboliment qawwi tal-fwied [Klassi Ċ ta' Child-Pugh (ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2)].
- Abiraterone Krka ma' prednisone jew prednisolone huwa kontraindikata meta mogħti flimkien ma' Ra-223.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni għolja, ipokalmija, żamma tal-fluwidi u insuffiċjenza tal-qalb minhabba mineralokortikoid żejjed

Abiraterone Krka jista' jikkawża pressjoni għolja, ipokalmija u żamma tal-fluwidi (ara s-sezzjoni 4.8) konsegwenza ta' zieda fil-livelli ta' mineralokortikoid ġejja minn inibizzjoni ta' CYP17 (ara s-sezzjoni 5.1). L-għoti tiegħu flimkien ma' kortikosteroid irażżan il-forza tal-ormon adrenokortikotrofiku (ACTH – *adrenocorticotrophic hormone*) li jwassal għal tnaqqis fl-inċidenza u l-qawwa ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi. Hija meħtieġa l-kawtela fil-kura ta' pazjenti li l-kondizzjonijiet mediċi li diġà għandhom jistgħu jiġu affettwati ħazin minn ziediet fil-pressjoni, ipokalmija (eż., dawk li qegħdin jiehdu glycosides tal-qalb), jew żamma tal-fluwidi (eż., dawk li għandhom insuffiċjenza tal-qalb, angina pectoris qawwija jew mhux stabbli, infart mijokardijaku riċenti jew aritmija tal-ventrikulu u dawk b'indeboliment qawwi tal-kliewi).

Abiraterone Krka għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' mard kardjovaskulari. L-istudji tal-Fazi 3 li saru b'abiraterone acetate eskudew pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, mard tal-qalb sinifikanti b'mod kliniku skont evidenza ta' infart mijokardijaku, jew każijiet tromboemboliċi fl-arterji f'dawn l-aħħar 6 xhur, angina qawwija jew mhux stabbli, jew insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III jew IV (studju 301) jew insuffiċjenza tal-qalb minn Klassi II sa IV (studji 3011 u 302) tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA - *New York Heart Association*) jew kejl ta' < 50% fil-porzjon mitfuġh il-barra mill-qalb. Fl-istudji 3011 u 302, ġew esklużi pazjenti b'fibrillazzjoni tal-atrju, jew aritmija oħra tal-qalb li kienet teħtieġ terapija medika. Is-sigurtà f'pazjenti bi proporzjon ta' < 50% ta' tfigħ 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) jew insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III jew IV ta' NYHA (fl-istudju 301) jew insuffiċjenza tal-qalb minn Klassi II sa IV ta' NYHA (fl-istudji 3011 u 302) ma gietx stabbilita (ara s-sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Qabel ma wieħed jikkura pazjenti li għandhom riskju sinifikanti ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (eż. storja ta' insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, jew avvenimenti tal-qalb bħal mard iskemiku tal-qalb), qis jekk għandekx tikseb stima tal-funzjoni tal-qalb (eż. ekukardjogramma). Qabel kura b'Abiraterone Krka, l-insuffiċjenza tal-qalb għandha tiġi kkurata u għandu jkun hemm l-aħjar funzjoni tal-qalb. Pressjoni għolja, ipokalmija, u żamma tal-fluwidi għandhom jiġu rregolati u kkontrollati. Waqt il-kura, il-pressjoni għolja, il-potassju fis-serum, iż-żamma tal-fluwidi (zieda fil-piż, edima periferali), u sinjali u sintomi oħra ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn għal tliet xhur u kull xahar minn hemm 'il quddiem u l-anormalitajiet għandhom jiġu rregolati. Kien osservat intervall QT mtawwal f'pazjenti li kellhom ipokalmija marbuta ma' trattament b'abiraterone. Istma l-funzjoni tal-qalb skont kif indikat b'mod kliniku, ibda immaniggar xieraq u qis jekk għandekx twaqqaf din il-kura jekk hemm tnaqqis sinifikanti b'mod kliniku fil-funzjoni tal-qalb (ara s-sezzjoni 4.2).

Tossiċità tal-fwied u indeboliment tal-fwied

Zidiet kbar fl-enzimi tal-fwied li wasslu għal twaqqif tal-kura jew tibdil fid-doża seħħew fi studji kliniċi kkontrollati (ara s-sezzjoni 4.8). Livelli ta' transaminase fis-serum għandhom jitkejlu qabel ma' tinbeda l-kura, kull ġimagħtejn għall-ewwel tliet xhur ta' kura u kull xahar minn hemm 'il quddiem. Jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi kliniċi li jissuggerixxu tossiċità tal-fwied, it-transaminases fis-serum, għandhom jitkejlu minnufih. Jekk fi kwalunkwe ħin l-ALT jew l-AST jogħlew aktar minn 5 darbiet mill-ULN, il-kura għandha titwaqqaf immedjatement u l-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Kura mill-ġdid tista' ssir biss wara li r-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jerġgħu lura għal-linja bażi tal-pazjent u b'doża aktar baxxa (ara s-sezzjoni 4.2).

Jekk il-pazjenti jizviluppaw tossiċità qawwija tal-fwied (ALT jew AST 20 darba aktar mill-ULN) fi kwalunkwe żmien waqt il-kura, il-kura għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhomx jerġgħu jiġu kkurati mill-ġdid.

Pazjenti li kellhom epatite attiva jew epatite sintomatika virali ġew esklużi mill-istudji kliniċi; b'hekk ma hemm l-ebda dejta li tappoġġja l-użu ta' Abiraterone Krka f'din il-popolazzjoni.

Ma hemm l-ebda dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' ħafna dożi ta' abiraterone acetate meta dawn jingħataw lill-pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (Klassi B jew C ta' Child-Pugh). L-użu ta' Abiraterone Krka għandu jiġi stmat b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, liema benefiċċju fihom għandu jisboq b'mod ċar ir-riskju possibbli (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Abiraterone Krka m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti rari ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied u epatite fulminanti, xi wħud minnhom b'riżultat fatali (ara s-sezzjoni 4.8).

Twaqqif tal-kortikosteroidj u protezzjoni f' sitwazzjonijiet ta' stress

Hija rakkomandata l-kawtela u għandu jkun hemm monitoraġġ għal insuffiċjenza tal-adrenokortikoidj jekk il-pazjenti jitwaqqfu milli jieħdu prednisone jew prednisolone. Jekk Abiraterone Krka jitkompla wara li jkunu twaqqfu l-kortikosteroidj, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' mineralokortikoidj żejjed (ara l-informazzjoni hawn fuq).

Għal pazjenti fuq prednisone jew prednisolone li jkollhom stress mhux tas-soltu, tista' tkun indikata zieda fid-doża tal-kortikosteroidj qabel, waqt u wara is-sitwazzjoni ta' stress.

Densità tal-għadam

Tnaqqis fid-densità tal-għadam jista' jseħħ f'irġiel b'kanċer metastatiku avanzat tal-prostata. L-użu ta' Abiraterone Krka flimkien ma' glukokortikoidj jista' jżid dan l-effett.

L-użu ta' ketoconazole qabel

Rati ta' rispons aktar baxxi jistgħu jiġu mistennija f'pazjenti li qabel kienu kkurati b'ketoconazole għall-kanċer tal-prostata.

Iperglicemija

L-użu ta' glukokortikoidj jista' jżid l-iperglicemija, għalhekk iz-zokkor fid-demmm għandu jitkejjel b'mod frekwenti f'pazjenti bid-dijabete.

Ipoglicemija

Ġew irrappurtati każijiet ta' ipoglicemija meta abiraterone flimkien ma' prednisone/prednisolone ingħata lill-pazjenti li diġà kellhom id-dijabete u li kienu qed jirċievu pioglitazone jew repaglinide (ara sezzjoni 4.5); għalhekk, iz-zokkor fid-demmm għandu jiġi mmonitorjat f'pazjenti bid-dijabete.

L-użu mal-kimoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' abiraterone acetate flimkien ma' kimoterapija ċitotossika għadha ma gietx determinata s'issa (ara s-sezzjoni 5.1).

Riskji possibbli

Anemija u diżfunzjoni sesswali jistgħu jseħħu f'irġiel b'kanċer metastatiku tal-prostata inkluż dawk li qed jieħdu kura b'Abiraterone Krka.

Effetti fuq muskoli skeletriċi

Każijiet ta' majopatiya u rabdomajolisi ġew rapportati f'pazjenti trattati b'abiraterone acetate. Il-maġġoranza tal-każijiet żviluppaw fl-ewwel 6 xhur ta' kura u rkupraw wara li abiraterone acetate twaqqaf. Kawtela hija rakkomandata f'pazjenti li jiġu kkurati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li huma maġħrufin li huma assoċjati b'majopatiya/rabdomajolisi.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 waqt il-kura għandhom jiġu evitati għajr meta ma jkunx hemm alternattiva terapewtika oħra, minhabba r-riskju ta' esponiment imnaqqas għal abiraterone (ara s-sezzjoni 4.5).

Il-kombinazzjoni ta' abiraterone u prednisone/prednisolone ma' Ra-223

It-trattament b'abiraterone u prednisone/prednisolone flimkien ma' Ra-223 huwa kontraindikata (ara s-sezzjoni 4.3) minhabba zieda fir-riskju ta' ksar u tendenza għal zieda fil-mortalità fost pazjenti b'kanċer tal-prostata bla sintomi jew b'sintomi ħfief kif osservat fi studji kliniċi.

Huwa rrakkomandat li trattament sussegwenti b'Ra-223 ma jinbediex għal mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar għoti ta' Abiraterone Krka flimkien ma' prednisone/prednisolone.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' żewġ pilloli, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' ikel fuq abiraterone acetate

Għoti mal-ikel iżid l-assorbiment ta' abiraterone acetate b'mod sinifikanti. L-effikaċja u s-sigurtà meta mogħti mal-ikel għadha ma ġietx stabbilita għalhekk dan il-prodott mediċinali m'għandux jingħata mal-ikel (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Il-potenzjali ta' prodotti mediċinali oħra li jaffettwaw l-esponimenti ta' abiraterone

Fi studju ta' interazzjoni farmakokinetika klinika fuq individwi b'saħħithom ikkurati minn qabel bl-induttur qawwi ta' CYP3A4 rifampicin, 600 mg kuljum għal 6 ijiem segwiti minn doża waħda ta' abiraterone acetate 1 000 mg, il-plażma medja ta' AUC_{∞} ta' abiraterone tnaqqset għal 55%.

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, rifampicin, rifabutin, rifapentine, phenobarbital, St John's wort [*Hypericum perforatum*]) waqt il-kura għandhom jiġu evitati, għajr meta m'hemmx alternattiva terapewtika.

Fi studju separat ta' interazzjoni farmakokinetika klinika fuq individwi b'saħħithom, l-għoti flimkien ta' ketoconazole, impeditur qawwi ta' CYP3A4, ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' abiraterone.

Il-potenzjal li jiġu affettwati esponimenti għal mediċini oħra

Abiraterone huwa impeditur ta' enzimi CYP2D6 u CYP2C8 li jimmetabolizzaw mediċini fil-fwied. Fi studju biex jiġu stabbiliti l-effetti ta' abiraterone acetate (flimkien ma' prednisone) fuq doża waħda tas-sottostrat ta' CYP2D6 dextromethorphan, l-esponiment sistemiku (AUC) ta' dextromethorphan żdied b'madwar 2.9 darbiet. L- AUC_{24} għal dextromethorphan, il-metabolit attiv ta' dextromethorphan, żdiedet b'madwar 33%.

Jaqbel li jkun hemm kawtela meta jiġi mogħti ma' prodotti mediċinali attivati jew immetabolizzati minn CYP2D6, b'mod partikolari ma' prodotti mediċinali li għandhom indiċi terapewtiċi stretti. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiċi stretti li jiġu metabolizzati minn CYP2D6. Eżempji ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2D6 jinkludu metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidone, propafenone, flecainide, codeine, oxycodone u tramadol (l-aħħar tlett prodotti mediċinali jeħtieġu CYP2D6 biex jiffurmaw il-metaboliti analġeżiċi attivi tagħhom).

Fi studju ta' interazzjoni bejn medicina u oħra f'individwi b'saħħithom, l-AUC ta' pioglitazone żdied b'46% u l-AUCs għal M-III u M-IV, il-metaboliti attivi ta' pioglitazone, kull wieħed naqas b'10% meta pioglitazone ngħata flimkien ma' doża waħda ta' 1 000 mg abiraterone acetate. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati għal sinjali ta' tossiċità marbuta ma' sottostrat ta' CYP2C8 b'indici terapewtika dejqa jekk jintuża fl-istess waqt. Eżempji ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C8 jinkludu pioglitazone u repaglinide (ara sezzjoni 4.4).

In vitro, il-metaboliti ewlenien abiraterone sulphate u N-oxide abiraterone sulphate ġew osservati li jimpedixxu t-teħid ta' trasportatur OATP1B1 ġol-fwied u bħala konsegwenza jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' prodotti mediċinali eliminati permezz ta' OATP1B1. M'hemmx tagħrif kliniku disponibbli biex jikkonferma l-interazzjoni bażata fuq it-trasportatur.

Użu ma' prodotti magħrufa li jtawwlu l-intervall QT

Minhabba li t-trattament b'deprivazzjoni ta' androġen jista' jtawwal l-intervall QT, hija rrakkomandata l-kawtela meta Abiraterone Krka jingħata ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawwlu l-intervall QT jew prodotti mediċinali li kapaċi jinduċu torsades de pointes bħal prodotti mediċinali antiaritmici ta' klassi IA (eż. quinidine, disopyramide) jew klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadone, moxifloxacin, antipsikotiċi, eċċ.

Użu ma' spironolactone

Spironolactone jintrabat mar-riċettur tal-androġen u jista' jżid il-livelli tal-antiġen speċifiku tal-prostata (PSA - *prostate specific antigen*). L-użu ma' Abiraterone Krka mhuwiex irrakkomandat (ara s- sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

M'hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-użu ta' abiraterone fit-tqala u dan il-prodott mediċinali mhux qiegħed għal użu f'nisa li jista' jkollhom it-tfal.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Mhux magħruf jekk abiraterone jew il-metaboliti tiegħu humiex preżenti fis-semen. Huwa meħtieġ kondom jekk il-pazjent ikollu attività sesswali ma' mara tqala. Jekk il-pazjent ikollu x'jaqsam ma' mara li jista' jkollha t-tfal, huwa meħtieġ kondom flimkien ma' metodu effettiv ieħor ta' kontraċezzjoni. Studji fl-annimali urew tossiċità riproduttiva (ara s-sezzjoni 5.3).

Tqala

Abiraterone Krka mhux qiegħed biex jintuża fin-nisa. Abiraterone acetate huwa kontraindikata f'nisa li huma tqal jew li jistgħu johorġu tqal (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigh

Abiraterone Krka mhuwiex qiegħed biex jintuża fin-nisa.

Fertilità

Abiraterone jaffettwa l-fertilità fil-firien irġiel u nisa, iżda dawn l-effetti kienu reversibbli kompletament (ara s-sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Abiraterone Krka m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'analizi ta' reazzjonijiet avversi ta' studji komposti ta' Fazi 3 b'abiraterone acetate, reazzjonijiet avversi li kienu osservati f' $\geq 10\%$ tal-pazjenti kienu edima periferali, ipokalmija, pressjoni għolja, infezzjoni fl- apparat tal-awrina u zieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase.

Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu, disturbi tal-qalb, tossiċità tal-fwied, ksur, u alveolite allergika.

Abiraterone jista' jikkawża pressjoni għolja, ipokalmija u żamma tal-fluwidi bħala konsegwenza farmakodinamika tal-mekkanizmu ta' kif huwa jaħdem. Fi studji ta' Fazi 3 reazzjonijiet avversi mistennija tal-mineralokortikojd deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate milli f'pazjenti kkurati bi placebo: ipokalmija 18% vs. 8%, pressjoni għolja 22% vs. 16% u żamma tal- fluwidi (edima periferali) 23% vs. 17%, rispettivament. F'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate versus pazjenti ttrattati bi placebo: ipokalmija tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'6% versus 1%, pressjoni għolja tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'7% versus 5%, u żamma tal-fluwidu (edima periferal) tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'1% versus 1% tal-pazjenti, rispettivament. Ġeneralment ir-reazzjonijiet tal- mineralokortikojd setgħu jiġu mmaniġġgati b'mod mediku b'suċċess. L-użu konkomitanti ta' kortikosteroid inaqas l-inkidenza u l-qawwa ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi (ara s-sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Fi studji ta' pazjenti b'kanċer metastatiku avanzat tal-prostata li kienu qed jużaw analogu ta' LHRH, jew li kienu diġà ġew ikkurati bi tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma, abiraterone acetate ingħata f'doża ta' 1 000 mg kuljum flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone (5 mg jew inkella 10 mg kuljum skont l-indikazzjoni).

Reazzjonijiet avversi osservati waqt studji kliniċi u fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma elenkati hawn taħt skont il-kategorija ta' frekwenza. Kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$) u mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi identifikati fi studji kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi u frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni ħafna: infezzjoni fl-apparat tal-awrina komuni: sepsis
Disturbi fis-sistema immuni	mhux magħruf: reazzjonijiet anafilattici
Disturbi fis-sistema endokrinarja	mhux komuni: insuffiċjenza adrenali
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	komuni ħafna: ipokalmija komuni: ipertrigliceridemija
Disturbi fil-qalb	komuni: insuffiċjenza tal-qalb*, angina pektoris, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija mhux komuni: aritmiji oħra mhux magħruf: infart mijokardjali, QT mtawwal (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	komuni ħafna: pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	rari: alveolite allergika
Disturbi gastrointestinali	komuni ħafna: dijarea komuni: dispepsja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	komuni ħafna: zieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase b rari: epatite fulminanti, insuffiċjenza akuta tal- fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni: raxx

Disturbi muskuloskeletalri u tat-tessuti konnettivi	mhux komuni: majopatija, rabdomajolisi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	komuni: ematurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	komuni ħafna: edima periferali
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali	komuni: ksur**

* *Insuffiċjenza tal-qalb tinkludi wkoll insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug u tnaqqis fil-porzjon mitfugħ 'il barra*

** *Ksur jinkludi l-osteoporozzi u l-ksur kollu bl-eċċezzjoni ta' ksur patoloġiku*

^a *Rapporti spontaneji mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq*

^b *Żieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase inkluzi zieda fl-ALT, zieda fl-AST, u funzjoni mhux normali tal-fwied.*

Ir-reazzjonijiet avversi tal-Grad 3 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) li ġejjin seħħew f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate: ipokalimja 5%; infezzjoni fl-apparat tal-awrina 2%; zieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase 4%; pressjoni għolja 6%; ksur 2%; edima periferali, insuffiċjenza tal-qalb, u fibrillazzjoni tal-atriju 1% kull waħda. Ipertrigliceridemija u angina pectoris tal-Grad 3 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) seħħew f' < 1% tal-pazjenti. Infezzjoni fl-apparat urinarju, zieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase, ipokalimja, insuffiċjenza tal-qalb, fibrillazzjoni tal-atriju, u ksur tal-Grad 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) seħħew f' < 1% tal-pazjenti.

Ġiet osservata inċidenza ogħla ta' ipertensjoni u ipokalimja fil-popolazzjoni sensittiva għall-ormoni (studju 3011). Pressjoni għolja kienet irrappurtata f' 36.7% tal-pazjenti fil-popolazzjoni sensittiva għall-ormoni (studju 3011) meta mqabbla ma' 11.8% u 20.2% fl-istudji 301 u 302, rispettivament. Ipokalimja kienet osservata f' 20.4% tal-pazjenti fil-popolazzjoni sensittiva għall-ormoni (studju 3011) meta mqabbla ma' 19.2% u 14.9% fi 301 u 302, rispettivament).

L-inċidenza u s-severità tal-avvenimenti avversi kienet ogħla fis-sottogrupp ta' pazjenti bi grad ta' stat ta' eżekuzzjoni ECOG2 fil-linja bażi u wkoll f'pazjenti anzjani (≥75 sena).

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet kardjovaskulari

It-tliet studji tal-Faži 3 eskludew pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, mard tal-qalb sinifikanti b'mod kliniku skont evidenza ta' infart mijokardijaku, jew każijiet tromboemboliċi fl-arterji f'dawn l-aħħar 6 xhur, angina qawwija jew mhux stabbli, jew insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III jew IV tal-NYHA (studju 301) jew insuffiċjenza tal-qalb minn Klassi II sa IV (studji 3011 u 302) jew kejl ta' < 50% fil-porzjon mitfugħ il-barra mill-qalb. Il-pazjenti kollha mdaħħla fl-istudju (kemm il-pazjenti kkurati b'mod attiv jew bi placebo) fl-istess hin kienu kkurati b'terapija ta' ċaħda tal-androgen, il-bičċa l-kbira permezz tal-użu ta' analogi ta' LHRH, li kienu assoċjati ma' dijabete, infart mijokardijaku, inċident ċerebrovaskulari u mewt zoptu ġejja mill-qalb. L-inċidenza ta' reazzjonijiet kardjovaskulari avversi fl-istudji tal-Faži 3 f'pazjenti li kienu qed jieħdu abiraterone acetate kontra pazjenti li kienu qed jieħdu placebo kienet kif ġej: fibrillazzjoni tal-atriju 2.6% vs. 2.0%, takikardija 1.9% vs. 1.0%, angina pectoris 1.7% vs. 0.8%, insuffiċjenza tal-qalb 0.7% vs. 0.2%, u aritmija 0.7% vs. 0.5%.

Tossicità tal-fwied

Tossicità tal-fwied b'livelli għoljin tal-ALT, AST u bilirubin totali kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate. Fuq il-firxa tal-istudji kliniċi kollha ta' Faži 3, tossicità tal-fwied ta' gradi 3 u 4 (eż., židiet ta' > 5 x l-ULN fl-ALT jew l-AST jew židiet ta' > 1.5 x l-ULN fil-bilirubin) kienu rrapportati f'madwar 6% tal-pazjenti li rċiew abiraterone acetate, is-soltu waqt l-ewwel 3 xhur wara li tinbeda l-kura. Fl-istudju 3011, tossicità tal-fwied ta' grad 3 jew 4 ġiet osservata fi 8.4% tal-pazjenti trattati b'abiraterone. Għaxar pazjenti li rċiew abiraterone twaqqfu minħabba tossicità tal-fwied; tnejn kellihom tossicità tal-fwied ta' Grad 2, sitta kellihom tossicità tal-fwied ta' Grad 3 u tnejn kellihom tossicità tal-fwied ta' Grad 4. Ma miet l-ebda pazjent minħabba tossicità tal-fwied fl-istudju 3011. Fl-istudji kliniċi tal-Faži 3, pazjenti li fil-linja bażi l-ALT jew l-AST tagħhom kien għoli kellihom aktar probabbiltà li

jkollhom riżultati għoljin tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied minn dawk li jkunu bdew b'valuri normali. Meta kienu osservati ziediet ta' $> 5 \times$ l-ULN fl-ALT jew fl-AST, jew zidiet ta' $> 3 \times$ l-ULN fil-bilirubin, l-għoti ta' abiraterone acetate twaqqaf għal ftit żmien jew għalkollox. F'żewġ każijiet kien hemm zieda kbira fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ara s-sezzjoni 4.4). Dawn iż-żewġ pazjenti li kellhom funzjoni tal-fwied normali fil-linja bażi, kellhom ziediet ta' bejn 15 u 40 x l-ULN fil-livelli tal-ALT jew tal-AST u zidiet ta' bejn 2 u 6 x l-ULN fil-bilirubin. Meta abiraterone acetate twaqqaf, ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied reġgħu ġew lura għan-normal fiż-żewġ pazjenti u pazjent minnhom reġa' ġie kkurat mill-ġdidmingħajr ma reġgħu għolewlu l-livelli. Fl-istudju 302, kienu osservati ziedet tal-grad 3 jew 4 fl-ALT jew l-AST f'35 (6.5%) pazjent ikkurat b'abiraterone acetate. Żidiet fl-aminotransferase marru lura għal li kienu fil-pazjenti kollha minbarra 3 (2 b'metastasi multipli ġodda fil-fwied u 1 b'AST li għola madwar 3 ġimghat wara l-aħħar doża ta' abiraterone acetate). Fi studji kliniċi ta' Fażi 3, it-twaqqif tal-kura minhabba zidiet fl-ALT u l-AST jew funzjoni mhux normali tal-fwied ġew irrappurtati f'1.1% tal-pazjenti kkurati b'abiraterone acetate u f'0.6% tal-pazjenti kkurati bi placebo; ma kienu rrappurtati l-ebda mwiet minhabba każijiet ta' tossiċità fil-fwied.

Fi studji kliniċi, ir-riskju ta' tossiċità tal-fwied tnaqqas permezz tal-esklużjoni ta' pazjenti li fil-linja bażi kellhom epatite jew anormalitajiet sinifikanti fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Fl-istudju 3011, pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST $> 2.5 \times$ ULN, bilirubin $> 1.5 \times$ ULN jew dawk b'epatite virali attiva jew bis-sintomi jew mard kroniku tal-fwied; axxite jew disturbi ta' hrug ta' demm minhabba funzjoni hażina tal-fwied ġew esklużi. Fl-istudju 301, pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST $\geq 2.5 \times$ l-ULN meta ma kienx hemm metastasi tal-fwied u $> 5 \times$ l-ULN meta kien hemm metastasi tal-fwied ġew esklużi. Fl-istudju 302, pazjenti li kellhom metastasi fil-fwied ma kinux eliġibbli u pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST $\geq 2.5 \times$ l-ULN ġew esklużi. Riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied li żviluppaw f'pazjenti li kienu qed jipparteċipaw fl-istudji kliniċi kienu mmaniġġati malajr billi kien jehtieg li titwaqqaf il-kura u li l-kura tkun tista' terġa' tinbeda mill-ġdid biss jekk ir-riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied imorru lura għal dawk li l-pazjent kellu fil-linja bażi (ara s-sezzjoni 4.2). Pazjenti li l-livelli tal-ALT jew tal-AST tagħhom ziedu $> 20 \times$ l-ULN ma reġgħux ingħataw il-kura. Is-sigurtà ta' għoti ta' kura mill-ġdid lil dawn il-pazjenti mhijiex magħrufa. Il-mekkaniżmu ta' tossiċità tal-fwied għadu mhux mifhum.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' doża eċċessiva ta' abiraterone fuq il-bniedem hija limitata.

M'hemm l-ebda antidot speċifiku. F'każ ta' doża eċċessiva, l-għoti għandu jitwaqqaf u għandhom jittiehdu miżuri ġenerali ta' support, inkluż il-monitoraġġ għal aritmiji, ipokalimija u għal sinjali ta' sintomi ta' żamma tal-fluwidi. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi stmata wkoll.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: terapija endokrinarja, antagonisti oħra tal-ormoni u sustanzi oħra marbuta magħhom, Kodiċi ATC: L02BX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

In vivo abiraterone acetate jinbidel f'abiraterone, impeditur tal-biosintesi tal-androġen. B'mod speċifiku, abiraterone jimpedixxi b'mod selettiv l-enzima 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Din l-enzima tiġi espressa fi u hija meħtieġa għal biosintesi tal-androġen fit-tessuti ta' tumuri tat-

testikoli, tal-glandoli adrenali u tal-prostata. CYP17 tikkatalizza il-bidla ta' pregnenolone u progesterone f'prekursuri ta' testosterone, DHEA u androstenedione, rispettivament, permezz ta' 17 α -hydroxylation u qsim tar-rabta C17,20. Impediment ta' CYP17 twassal ukoll għal żieda fil-produzzjoni ta' mineralokortikoidj permezz tal-glandoli adrenal (ara s-sezzjoni 4.4).

Kanċer tal-prostata sensitiv għall-androgen jirrispondi għal kura li tnaqqas il-livelli ta' androgen. Terapiji ta' privazzjoni ta' androgen, bħal ma hija kura b'analogi ta' LHRH jew tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma, inaqqsu l-produzzjoni tal-androgen fit-testikoli iżda ma' jaffettwawx il-produzzjoni tal-androgen permezz tal-glandoli adrenal jew fit-tumur. Kura bi abiraterone acetate tnaqqas it-testosterone fis-serum għal livelli li ma jistgħux jitkejlu (bl-użu ta' analiżi kummerċjali) meta jingħata ma' analogi ta' LHRH (jew tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma).

Effetti farmakodinamiċi

Abiraterone acetate inaqqs it-testosterone u androgeni ohra fis-serum għal livelli anqas minn dawk li jinkisbu permezz ta' analogi ta' LHRH wahedhom jew ta' tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma. Dan jiġi minn impediment selettiv tal-enzima CYP17 li hija meħtieġa għall-biosintesi tal-androgen. PSA jservi ta' biomarkatur f'pazjenti b'kanċer tal-prostata. Fi studju kliniku ta' Fazi 3 ta' pazjenti li fuqhom diġà ma ħadmitx kimoterapija b'taxanes, 38% tal-pazjenti kkurati bi abiraterone acetate, versus 10% tal-pazjenti kkurati bi placebo, kellhom tal-anqas tnaqqis ta' 50% mill-linja bażi fil-livelli ta' PSA.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja għet stabbilita fi tlett studji kliniċi randomised, ikkontrollati bi placebo multiċentriċi ta' Fazi 3 (studji 3011, 302 u 301) ta' pazjenti b'mHSPC u mCRPC. L-istudju 3011 irregistra fih pazjenti li kienu għadhom kemm ġew dijanjostikati (fi żmien 3 xhur mill-għażla arbitrarja) b'mHSPC li kellhom fatturi pronjostiċi ta' riskju għoli. Pronjosi ta' riskju għoli kienet iddefinita li wiehed ikollu mill-inqas 2 mit-3 fatturi ta' riskju li ġejjin: (1) Puntegġ ta' Gleason ta' ≥ 8 ; (2) il-preżenza ta' 3 leżjonijiet jew aktar fuq skan tal-għadam; (3) preżenza ta' metastasi fil-vixxi (li teskludi mard tal-għoqod tal-limfa) li tista' titkejjel. Fil-fergħa attiva, abiraterone acetate ngħata b'doża ta' 1 000 mg kuljum flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone 5 mg darba kuljum flimkien ma' ADT (agonist ta' LHRH jew orkiektomija), li kien it-trattament standard ta' kura. Pazjenti fil-fergħa ta' kontroll irċievew ADT u placebo kemm għal abiraterone acetate kif ukoll għall-prednisone. L-istudju 302 għabar fih pazjenti li qatt ma kienu ħadu docetaxel; filwaqt li l-studju 301 għabar fih pazjenti li kienu rċievew docetaxel qabel. Il-pazjenti kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew kienu ġew ikkurati qabel permezz ta' tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma. Fil-fergħa ta' kura attiva, abiraterone acetate ingħata f'doża ta' 1 000 mg kuljum flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum. Pazjenti ta' kontroll irċievew placebo u doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum.

Tibdillet fil-konċentrazzjonijiet ta' PSA fis-serum b'mod indipendenti mhux dejjem ibassru benefiċċju kliniku. Għalhekk, fl-istudji kollha kien rrakkomandat li l-pazjenti jinżammu fuq il-kura tagħhom tal-istudju sakemm jintlaħqu l-kriterji biex dawn jitwaqqfu kif speċifikat taht għal kull studju.

Fl-istudji kollha l-użu ta' spironolactone ma kienx permiss minħabba li spironolactone jintrabat marriċettur tal-androgen u jista' jżid il-livelli ta' PSA.

Studju 3011 (pazjenti b'mHSPC b'riskju għoli li tkun għadha kemm għet dijanjostikata)

Fl-istudju 3011, (n=1199) il-medjan tal-età tal-pazjenti rreġistrati fl-istudju kien 67 sena. In-numru ta' pazjenti ttrattati b'abiraterone acetate skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 832 (69.4%), Asjatiċi 246 (20.5%), Suwed jew Amerikani Afrikani 25 (2.1%), oħrajn 80 (6.7%), mhux magħrufa/mhux irrappurtata 13 (1.1%), u Indjani Amerikani jew Indiġeni tal-Alaska 3 (0.3%). L-istat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG kien 0 jew 1 għal 97% tal-pazjenti. Pazjenti li kellhom metastasi magħrufa fil-moħħ, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, mard sinifikanti tal-qalb, jew insuffiċjenza tal-qalb ta' Klassi II-IV ta' NYHA ġew esklużi. Il-pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel b'farmakoterapija, b'terapija ta' radjazzjoni, jew kirurgija għall-kanċer metastatiku tal-prostata ġew esklużi hlief għal trattament sa 3 xhur ta' ADT jew kors wiehed ta' radjazzjoni paljattiva jew terapija kirurgika biex jiġu ttrattati s-sintomi li jkunu ġejjin minn mard metastatiku. L-iskopijiet finali ta' effikaċja koprimarja kienu

sopravivenza globali (OS, *overall survival*) u sopravivenza mingħajr progressjoni radjugrafika (rPFS, *radiographic progression-free survival*). Il-puntegġ medjan ta' uġiġh fil-linja bażi, imkejjejl permezz tal-Formola l-Qasira tal- Inventarju fil-Qosor tal-Uġiġh (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*) kien 2.0 kemm fil-gruppi tat-trattament kif ukoll tal-Placebo. Barra mill-kejl tal-iskopijiet finali koprimarji, il-benefiċċju ġie stmat ukoll bl-użu taż-żmien sa avveniment marbut mal-iskelettu (SRE, *skeletal-related event*), żmien sa terapija sussegwenti għall-kanċer tal-prostata, żmien għall-bidu tal-kimoterapija, żmien għall- progressjoni tal-uġiġh u żmien għall-progressjoni tal-PSA. It-trattament kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, waqfien tal-kunsens, l-okkorrenza ta' tossiċità mhux aċċettabbli, jew mewt.

Sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika giet iddefinita bhala ż-żmien mill-għażla arbitrarja sal-okkorrenza ta' progressjoni radjugrafika jew mewt minn kull kawża. Progressjoni radjugrafika kienet tinkludi progressjoni permezz ta' skan tal-għadam (skont PCWG2 modifikat) jew progressjoni ta' leżjonijiet fit-tessuti rotob permezz ta' CT jew MRI (skont RECIST 1.1).

Kienet osservata differenza sinifikanti fl-rPFS bejn il-gruppi tat-trattament (ara Tabella 2 u Figura 1).

Tabella 2: Sopravivenza Hielsa Minn Progressjoni Radjugrafika – Analizi Stratifikata; Popolazzjoni bl- Intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)

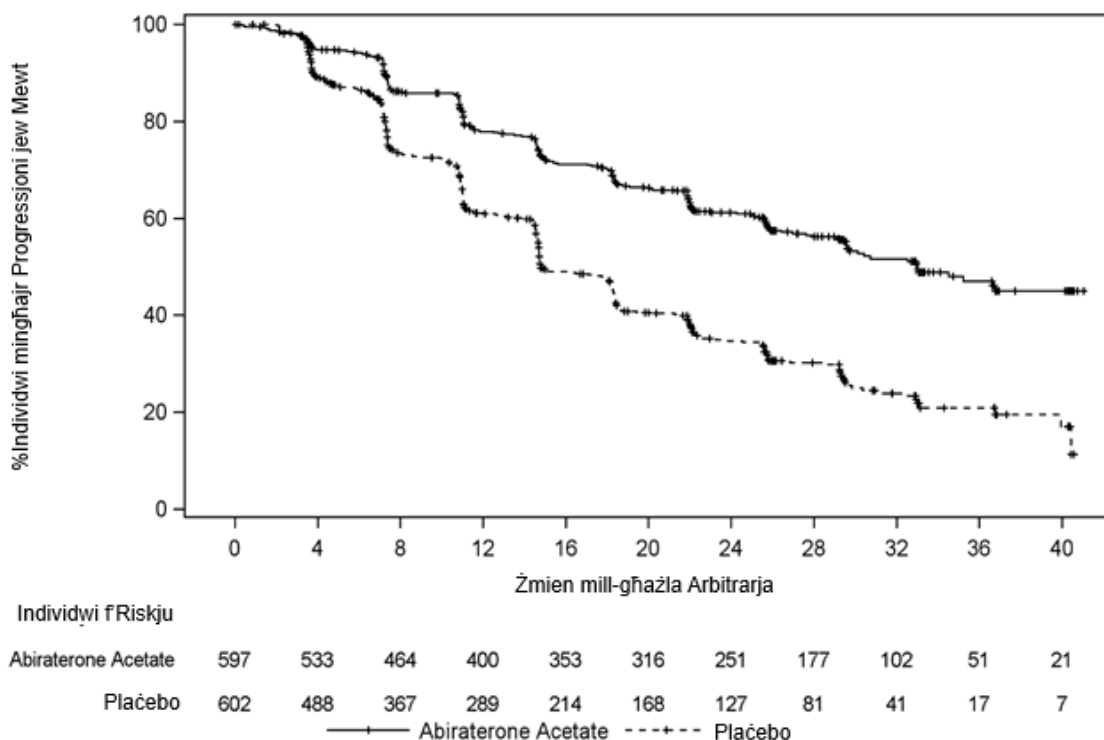
	AA-P	Placebo
Individwi li ntagħzlu b' mod arbitrarju	597	602
Avveniment	239 (40.0%)	354 (58.8%)
Iċċensurati	358 (60.0%)	248 (41.2%)
Żmien għall-avveniment (xhur)		
Medjan (95% CI)	33.02 (29.57, NE)	14.78 (14.69, 18.27)
Firxa	(0.0+, 41.0+)	(0.0+, 40.6+)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.466 (0.394, 0.550)	

Nota: += osservazzjoni iċċensurata, NE=ma tistax tiġi stmata. Il-progressjoni radjugrafika u mewt huma kkunsidrati fid- definizzjoni tal-avveniment rPFS. AA-P= individwi li rċievew abiraterone acetate u prednisone.

a Il-valur p huwa minn test log-rank stratifikat permezz tal-puntegġ PS ECOG (0/1 jew 2) u leżjoni fil-vixxri (nieqsa jew prezenti).

b Proporzjon ta' periklu huwa minn mudell stratifikat ta' proporzjonijiet ta' periklu. Proporzjon ta' periklu <1 jiffavorixxi AA-P.

Figura 1: Plot Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Hielsa minn Progressjoni Radjugrafika; Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata (Studju PCR3011)



Tiġib sinifikanti b' mod statistiku f' OS favur AA-P flimkien ma' ADT kien osservat bi tnaqqis ta' 34% fir-riskju ta' mewt meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma' ADT (HR=0.66; 95% CI: 0.56, 0.78; $p < 0.0001$), (ara Tabella 3 u Figura 2).

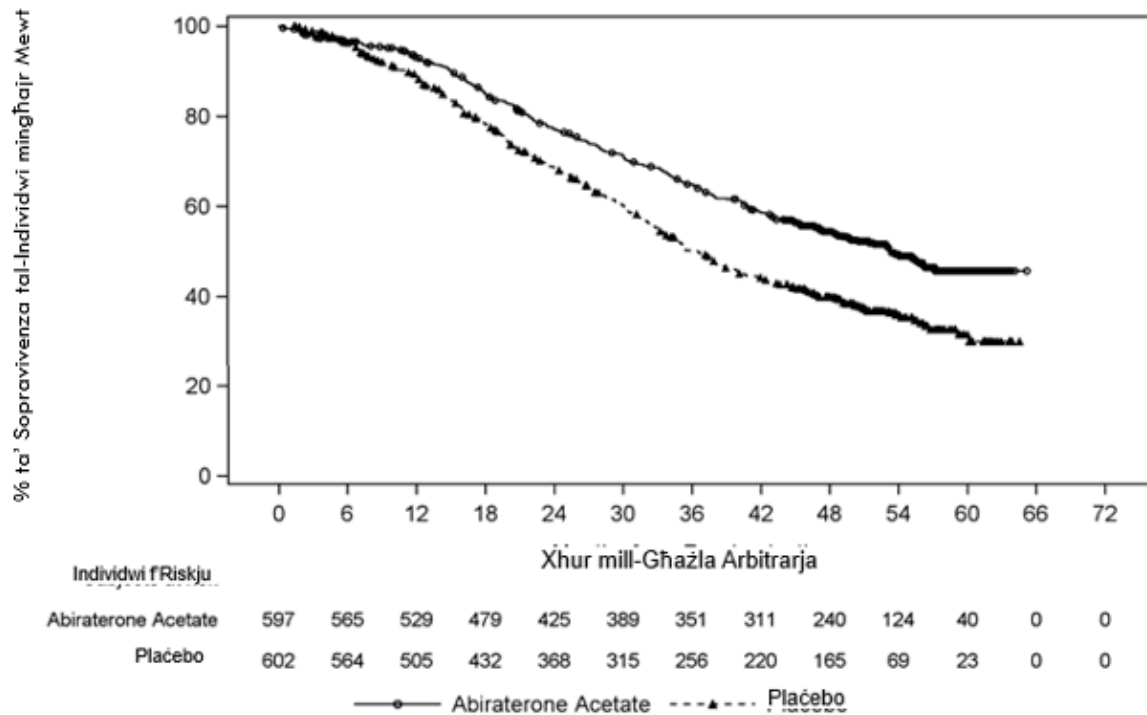
Tabella 3: Sopravivenza Totali ta' Pazjenti trattati jew b' Abiraterone Krka jew bi Plaċebos fl-Istudju PCR3011 (Analizi tal-popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Trattata)

Sopravivenza Totali	Abiraterone acetate ma' Prednisone (N=597)	Plaċebos (N=602)
Imwiet(%)	275 (46%)	343 (57%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur)	53.3	36.5
(CI ta' 95%)	(48.2, NE)	(33.5, 40.0)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ¹	0.66 (0.56, 0.78)	

NE, *Not estimable*—ma tistax tiġi stmata

¹ Proporzjon ta' periklu inkiseb minn mudell stratifikat ta' proporzjonijiet ta' periklu. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi abiraterone acetate ma' prednisone.

Figura 2: Plot Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Totali; Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Trattata fl-Analizi tal-Istudju PCR3011



Analiżi ta' sottogruppi tiffavorixxi trattament b'abiraterone acetate b'mod konsistenti. L-effett tat-trattament ta' AA-P fuq rPFS u OS fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel kien favorevoli u konsistenti mal- popolazzjoni totali tal-istudju, hlief għas-sottogrupp tal-punteġġ ta' 2 ta' ECOG fejn ma kienet osservata l-ebda tendenza lejn benefiċċju, madankollu in-numru żgħir tal-kampjun (n=40) jillimita li tingħbed xi konklużjoni ta' sinifikat.

Barra t-titjib osservat fis-sopravivenza globali u f'rPFS, intwera benefiċċju għal abiraterone acetate vs. trattament bi placebo fl-iskopijiet sekondarji kollha ddefiniti b'mod prospettiv.

Studju 302 (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija)

Dan l-istudju ġabar fih pazjenti li qatt ma kienu ħadu kimoterapija qabel li ma kellhom l-ebda sintomi jew kellhom sintomi ħfief u li l-kimoterapija kien għandha mhijiex indikata b'mod kliniku għalihom. Punteġġ minn 0-1 fuq l-Inventarju Qasir tal-Ugħigh-Formola Qasira (BPI-SF - *Brief Pain Inventory-Short Form*) għall-aġar ugħigh fl-aħħar 24 siegħa kien ikkunsidrat mingħajr sintomi, u punteġġ ta' 2-3 kien ikkunsidrat bħala sintomi ħfief.

Fl-istudju 302, (n=1088) l-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta' 71 sena għall-pazjenti kkurati b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone jew prednisolone u 70 sena għall-pazjenti kkurati bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone. In-numru ta' pazjenti kkurati b'abiraterone acetate skont il- grupp tar-razza kien Kawkasiċi 520 (95.4%), Suwed 15 (2.8%), Asjatiċi 4 (0.7%) u razez oħra 6 (1.1%). L-istat ta' prestazzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkoloġija tal-Lvant (ECOG) kien ta' 0 għal 76% tal-pazjenti, u 1 għal 24% tal-pazjenti fiż-żewġ fergħat. Hamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam biss, 31% oħra tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam, fit-tessuti rotob jew fl- għoqiedi tal-limfa u 19% tal-pazjenti kellhom metastasi biss fit-tessut artab jew fl-għoqda tal-limfa. Pazjenti b'metastasi fil-vixxi ġew esklużi. Il-ko-skopijiet prinċipali finali ta' effikaċja kienu sopravivenza globali (*overall survival*) u sopravivenza hielsa minn progressjoni radjografika tal-marda (rPFS *radiographic progression-free survival*). Apparti l-kejl tal-ko-skopijiet prinċipali finali, il- benefiċċju kien smat ukoll billi ntuża ż-żmien sa ma ntużaw l-opjati għall-ugħigh tal-kanċer, iż-żmien biex tinbeda l-kimoterapija ċitotossika, iż-żmien biex ikun hemm deterjorament ta' \geq punt 1 fil- punteġġ ta' prestazzjoni tal-ECOG u ż-żmien għall-progressjoni tal-marda b'PSA ibbażat fuq il-kriterji tal-Grupp ta' Hidma tal-Kanċer tal-Prostata-2 (PCWG2- *Prostate Cancer Working Group-2*). Il-kuri tal-istudju twaqqfu fiż-żmien fejn kien hemm bla ebda dubju progressjoni klinika tal-marda. Il- kuri jistgħu jitwaqqfu wkoll fiż-żmien meta tkun ikkonfermata l-progressjoni radjografika tal-marda skont kif jiddeċiedi l-investigatur.

Sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda (rPFS - *radiographic progression free survival*) ġiet stmata bl-użu ta' studji ta' immaġini sekwenzjali kif iddefinit mill-kriterji PCWG2 (għall-leżjonijiet fl-għadam) u l-kriterji modifikati tal-Kriterji għall-iStima tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST- *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (għall-leżjonijiet fit-tessut artab). L-analiżi ta' rPFS użat stima radjugrafika ta' progressjoni tal-marda eżaminata mill-ġdid b'mod ċentrali.

Fl-analiżi rPFS ippjanata kien hemm 401 każ, 150 (28%) tal-pazjenti kkurati b'abiraterone acetate u 251 (46%) tal-pazjenti kkurati bi placebo kellhom xhieda radjugrafika ta' progressjoni tal-marda jew kienu mietu. Kienet osservata differenza sinifikanti fl-rPFS bejn il-gruppi ta' kura (ara Tabella 4 u Figura 3).

Tabella 4: Studju 302: Sopravivenza, minghajr progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti ikkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma

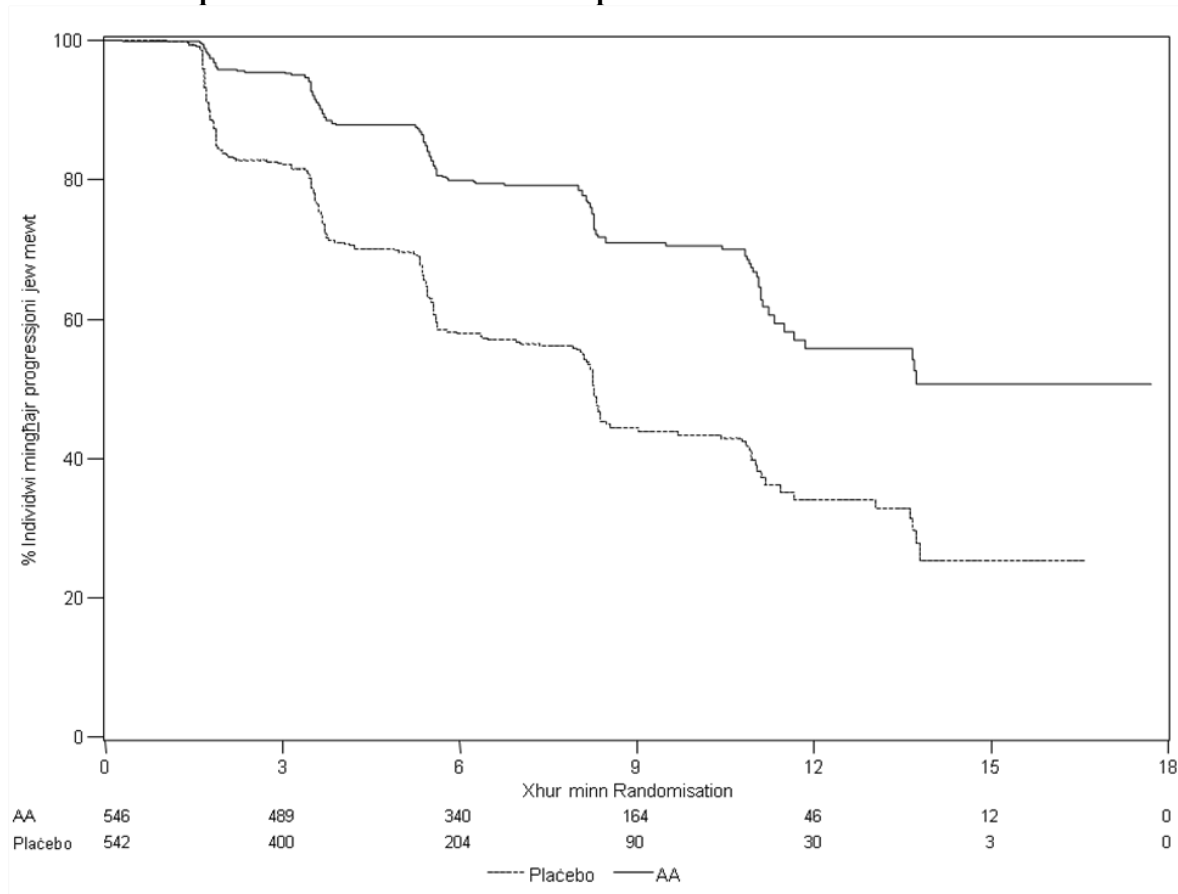
	Abiraterone acetate	Placebo
	(N = 546)	(N = 542)
Sopravivenza hielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)		
Progressjoni tal-marda jew mewt	150 (28%)	251 (46%)
Medjan ta' rPFS f'xhur	Ma ntlahaqx	8.3
(95% CI)	(11.66; NE)	(8.12; 8.54)
valur p*	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.425 (0.347; 0.522)	

NE= Ma ġiex stmat (*Not estimated*)

* Il-valur p jinkiseb minn test ta' log-rank stratifikat skont il-punteġġ tal-ECOG (0 jew 1) fil-linja bażi

** Proporzjon ta' periklu < 1 huwa favur abiraterone acetate

Figura 3: Kurvi Kaplan Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti kkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bil-plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u anaolgi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma



AA= abiraterone acetate

Madankollu, dejta fuq l-individwi komplet tingabar permezz tad-data tat-tieni analiżi interim ta' Sopravivenza globali (OS- *Overall Survival*). L-eżami radjugrafiku mill-ġdid tal-investigatur ta' rPFS li saret biex l-analiżi ta' sensitività tkompli tiġi segwita hija ppreżentata f'Tabella 5 u Figura 4.

Sitt mija u seba' (607) individwi kellhom progressjoni radjugrafika tal-marda jew mietu: 271 (50%) fil-grupp ta' abiraterone acetate u 336 (62%) fil-grupp tal-plaċebo. Kura b'abiraterone acetate naqqset ir-risjku ta' progressjoni radjugrafika jew mewt b'47% meta mqabbla mal-plaċebo (HR=0.530; 95% CI: [0.451; 0.623], $p < 0.0001$). Il-medjan ta' rPFS kien 16.5 xhur fil-grupp ta' abiraterone acetate u 8.3 xhur fil-grupp tal-plaċebo.

Tabella 5: Studju 302: Sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti ikkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bi plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma (fit-tieni analiżi interim ta' OS –eżaminata mill-ġdid mill-investigatur)

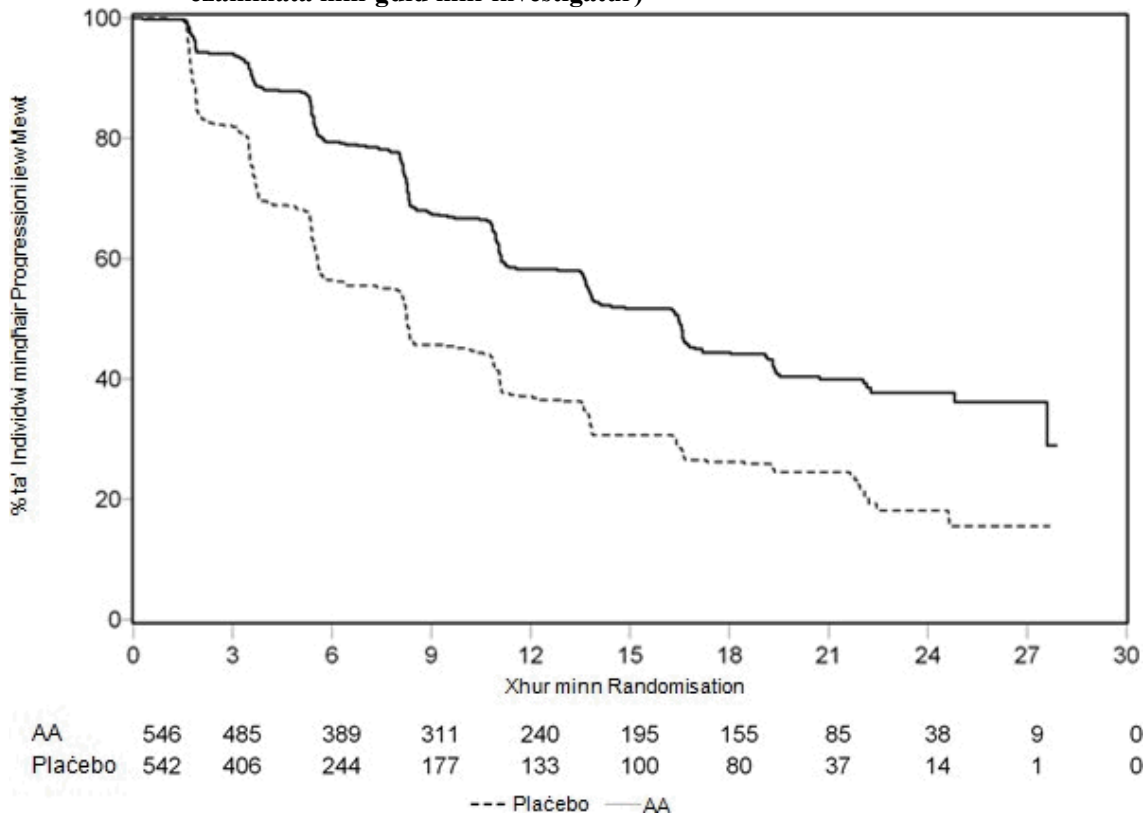
	Abiraterone acetate (N = 546)	Plaċebo (N = 542)
Sopravivenza hielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)		
Progressjoni jew mewt	271 (50%)	336 (62%)
Medjan ta' rPFS f'xhur	16.5	8.3

(95% CI)	(13.80; 16.79)	(8.05; 9.43)
valur p*	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.530 (0.451; 0.623)	

* Il-valur p jinkiseb minn test ta' log-rank stratifikat skont il-puntegġ tal-ECOG (0 jew 1) fil-linja bażi

** Proporzjon ta' periklu < 1 huwa favur abiraterone acetate

Figura 4: Kurvi Kaplan Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni radjografika tal-marda f'pazjenti kkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bil-plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u anaolgi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma (fit-tieni analiżi interim ta' OS - eżaminata mill-ġdid mill-investigatur)



AA= abiraterone acetate

Analiżi interim (IA - *interim analysis*) ipplanata ta' OS saret wara li ġew osservati 333 mewt. L-istudju ma kienx blinded abbażi tal-kobor tal-benefiċċju kliniku li kien osservat u l-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo ġew offruti kura b'abiraterone acetate. Is-sopravivenza globali kienet itwal għal abiraterone acetate milli għall-plaċebo bi tnaqqis ta' 25% fir-risku ta' mewt (HR=0.752; 95% CI: [0.606; 0.934], p=0.0097), iżda OS ma kinitx matura u r-riżultati interim ma laħqux il-konfini ta' waqfien speċifikati minn qabel għal sinifikat statistiku (ara Tabella 6). Is-sopravivenza kompliet tigi segwita wara din l-IA.

L-analiżi finali ppjanata għal OS saret wara li kienu osservati 741 mewt (medjan ta' segwiment ta' 49 xahar). Hamsa u sittin fil-mija (354 minn 546) ta' pazjenti kkurati b'abiraterone acetate, mqabbla ma' 71% (387 minn 542) ta' pazjenti kkurati bi plaċebo, kienu mietu. Intwera benefiċċju sinifikanti b'mod statistiku ta' OS favur il-grupp ikkurat b'abiraterone bi tnaqqis ta' 19.4% fir-riskju ta' mewt (HR=0.806; 95% CI: [0.697; 0.931], p=0.0033) u titjib fil-medjan ta' OS 4.4 xhur (abiraterone acetate 34.7 xahar, plaċebo 30.3 xahar) (ara Tabella 6 u Figura 5). Dan it-titjib intwera anke jekk 44% tal-pazjenti fil-fergħa tal-plaċebo rċievew abiraterone acetate bhala terapija sussegwenti.

Tabella 6: Studju 302: Sopravivenza globali ta' pazjenti kkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bi plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma

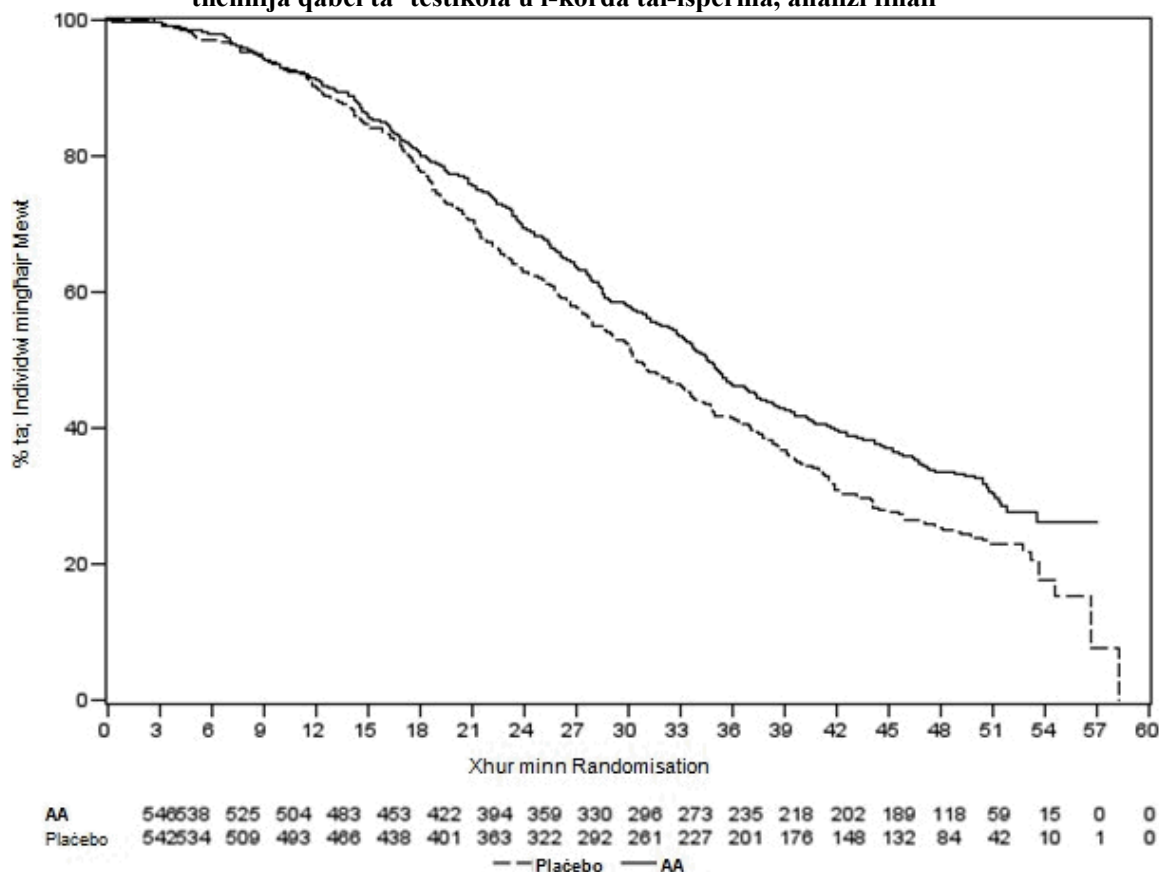
	Abiraterone acetate (N = 546)	Plaċebo (N = 542)
Analizi interim ta' sopravivenza		
Imwriet (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	Not reached (NE; NE)	27.2 (25.95; NE)
valur p*	0.0097	
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.752 (0.606; 0.934)	
Analizi finali ta' sopravivenza		
Imwriet (%)	354 (65%)	387 (71%)
Medjan ta' sopravivenza f'xhur (95% CI)	34.7 (32.7; 36.8)	30.3 (28.7; 33.3)
valur p*	0.0033	
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.806 (0.697; 0.931)	

NE= Ma Ġiex Stmat (*Not Estimated*)

* Il-valur p jinkiseb minn test ta' log-rank stratifikat skont il-punteġġ tal-ECOG (0 jew 1) fil-linja bażi

** Proporzjon ta' periklu < 1 huwa favur abiraterone acetate

Figura 5: Kurvi Kaplan Meier ta' pazjenti kkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bil-plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analgi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma, analizi finali



AA= abiraterone acetate

Apparti t-titjib osservat fis-sopravivenza globali u fl-rPFS, intwera benefiċċju tal-kura b'abiraterone acetate kontra kura bil-plaċebo f'kull wiehed mill-kejl tal-iskopijiet sekondarji finali kif ġej:

Żmien għall-progressjoni indikata b'PSA abbażi tal-kriterji PCWG2: Iż-żmien medjan għall-progressjoni indikata b'PSA kien ta' 11.1 xahar għall-pazjenti li kienu qed jingħataw abiraterone acetate u 5.6 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw plaċebo (HR=0.488; 95% CI: [0.420; 0.568], p < 0.0001). Iż-żmien għall-progressjoni indikata b'PSA ġie bejn wiehed u ieħor irduppjat b'kura b'abiraterone acetate (HR=0.488). Il-proporzjon ta' individwi b'rispons ikkonfermat fil-PSA kien

akbar fil- grupp ta' abiraterone mill-grupp ta' placebo (62% vs. 24%; $p < 0.0001$). F'individwi b'mard fit-tessut artab li jista' jitkejjel, deheru židiet sinifikanti fin-numru ta' risponsi shaħ u parzjali tat-tumur bil-kura ta' abiraterone acetate.

Žmien sabiex jibdeu jintużaw l-opjati għall-uġiġħ tal-kanċer: Iż-żmien medjan sabiex jibdeu jintużaw l-opjati għall-uġiġħ tal-kanċer tal-prostata fiż-żmien tal-analiżi finali kien 33.4 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu abiraterone acetate u ta' 23.4 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (HR=0.721; 95% CI: [0.614; 0.846], $p < 0.0001$).

Žmien sabiex inbdiet kimoterapija ċitotossika: Iż-żmien medjan sabiex inbdiet il-kimoterapija ċitotossika kien ta' 25.2 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw abiraterone acetate u 16.8 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw placebo (HR=0.580; 95% CI: [0.487; 0.691], $p < 0.0001$).

Žmien sabiex ikun hemm deterjorament ta' ≥ 1 punt wiehed fil-prestazzjoni tal-ECOG: Iż-żmien medjan sabiex ikun hemm deterjorament ta' ≥ 1 punt wiehed fil-prestazzjoni tal-ECOG kien ta' 12.3 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw abiraterone acetate u 10.9 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw il-placebo (HR=0.821; 95% CI: [0.714; 0.943], $p=0.0053$).

L-iskopijiet finali tal-istudju li ġejjin urew vantaġġ sinifikanti b'mod statistiku favur il-kura b'abiraterone acetate:

Rispons oġġettiv: Rispons oġġettiv ġie ddefinit bħala l-proporzjon ta' individwi b'mard li jista' jitkejjel li jiksbu rispons shiħ jew parzjali skont il-kriterji RECIST (id-daqs tal-ġhoqda tal-limfa fil-linja baži kien jeħtieġ li jkun ≥ 2 ċm biex jitqies bħala leżjoni fil-mira). Il-proporzjon ta' individwi b'mard li jista' jitkejjel fil-linja baži li kellhom rispons oġġettiv kien ta' 36% fil-grupp ta' abiraterone u 16% fil-grupp ta' placebo ($p < 0.0001$).

Uġiġħ: Il-kura b'abiraterone acetate naqqset b'mod sinifikanti r-riskju tal-progressjoni tal-intensità medja tal- uġiġħ bi 18% meta mqabbla mal-placebo ($p=0.0490$). Iż-żmien medjan għall-progressjoni kien ta' 26.7 xhur fil-grupp ta' abiraterone u 18.4 xhur fil-grupp ta' placebo.

Žmien sabiex ikun hemm degradazzjoni fil-FACT-P (punteġġ totali): Kura b'abiraterone acetate naqqset ir- riskju ta' degradazzjoni fil-FACT-P (punteġġ totali) bi 22% meta mqabbla mal-placebo ($p=0.0028$). Iż-żmien medjan għad-degradazzjoni f'FACT-P (Punteġġ Totali) kien ta' 12.7 xhur fil-grupp ta' abiraterone u 8.3 xhur fil-grupp ta' placebo.

Studju 301 (pazjenti li kienu kienu ħadu kura bil-kimoterapija qabel)

Studju 301 daħħal fih pazjenti li qabel kienu rċiew docetaxel. Il-pazjenti ma kinux jeħtieġu li juru progressjoni tal-marda waqt kura b'docetaxel, minħabba li tossiċità minn din il-kimoterapija setgħet wasslet biex din titwaqqaf.

Il-pazjenti inżammu fuq il-kuri tal-istudju sakemm kien hemm żvilupp fil-PSA (żieda kkonfermata ta' 25% fuq il-linja baži/fuq l-aktar punt baxx li kellu l-pazjent) flimkien ma' żvilupp radjografiku ddefinit mill-protokoll u żvilupp sintomatiku jew kliniku. Pazjenti li qabel kienu ngħataw kura b'ketoconazole għall-kanċer tal-prostata ġew esklużi minn dan l-istudju. L-iskop finali prinċipali ta' effikaċja kien it-total ta' sopravivenza.

L-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta' 69 sena (firxa 39-95). In-numru ta' pazjenti kkurati b' abiraterone acetate skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 737 (93.2%), Suwed 28 (3.5%), Asjatiċi 11 (1.4%) u razez oħra 14 (1.8%). Ħdax fil-mija tal-pazjenti li ddaħħlu fl-istudju kellhom punteġġ ta' kapacià ECOG ta' 2; 70% kellhom evidenza radjografika ta' żvilupp tal-marda bi żvilupp fil-PSA jew mingħajru; 70% kienu rċiew kimoterapija ċitotossika waħda u 30% kienu rċiew tnejn. Metastasi tal- fwied kienet preżenti fi 11% tal-pazjenti kkurati b'abiraterone acetate.

F'analizi ppjanata li saret wara li kienu osservati 552 mewt, 42% (333 minn 797) tal-pazjenti kkurati bi abiraterone acetate imqabbla ma' 55% (219 minn 398) tal-pazjenti kkurati bi placebo, kienu mietu. Titjib sinifikanti b'mod statistiku fit-total medjan ta' sopravivenza deher f'pazjenti kkurati bi abiraterone acetate (ara Tabella 7).

Tabella 7: Total ta' sopravivenza ta' pazjenti kkurati jew bi abiraterone acetate jew inkella bi plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma

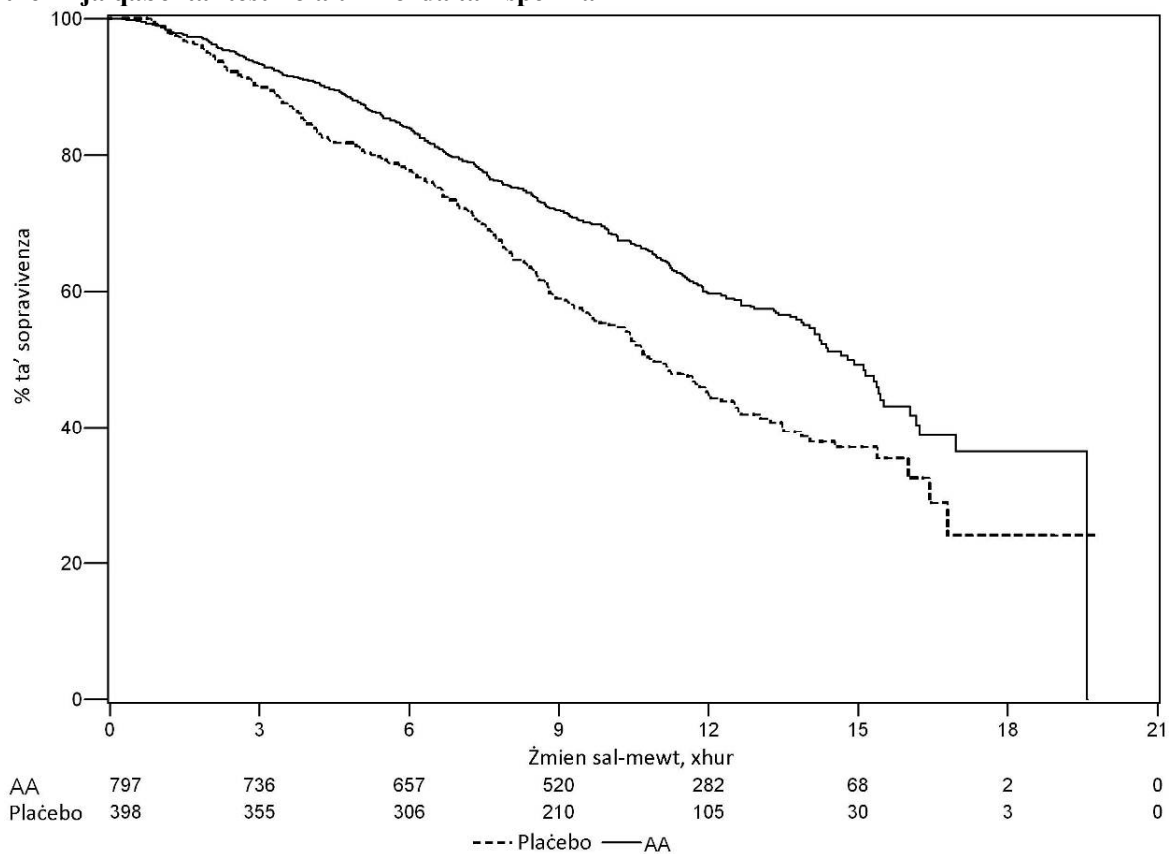
	Abiraterone acetate (N = 797)	Plaċebo (N = 398)
Analizi ta' sopravivenza primarja		
Mwiet (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	14.8 (14.1; 15.4)	10.9 (10.2; 12.0)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.646 (0.543; 0.768)	
Analizi ta' sopravivenza aġġornata		
Mwiet (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	15.8 (14.8; 17.0)	11.2 (10.4; 13.1)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.740 (0.638; 0.859)	

^a Il-valur p jiġi kkalkulat permezz ta' test *log-rank* stratifikat minn punteġġ ta' status ta' prestazzjoni ECOG (0-1 vs. 2), punteġġ ta' uġiġh (nieqes vs. preżenti), l-ġhadd ta' skedi ta' kimoterpija li nġhataw qabel (1 vs. 2), u t-tip ta' żvilupp tal-marda (PSA biss vs. radjografiku).

^b Il-proporzjon ta' periklu jiġi kkalkulat permezz ta' mudell tal-periklu proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi abiraterone acetate

Fil-punti ta' żmien kollha ta' evalwazzjoni wara l-ewwel ftit xhur ta' kura, proporzjon akbar ta' pazjenti kkurati bi abiraterone acetate baqgħu ħajjin, meta mqabbla mal-proporzjon ta' pazjenti kkurati bi plaċebo (ara Figura 6).

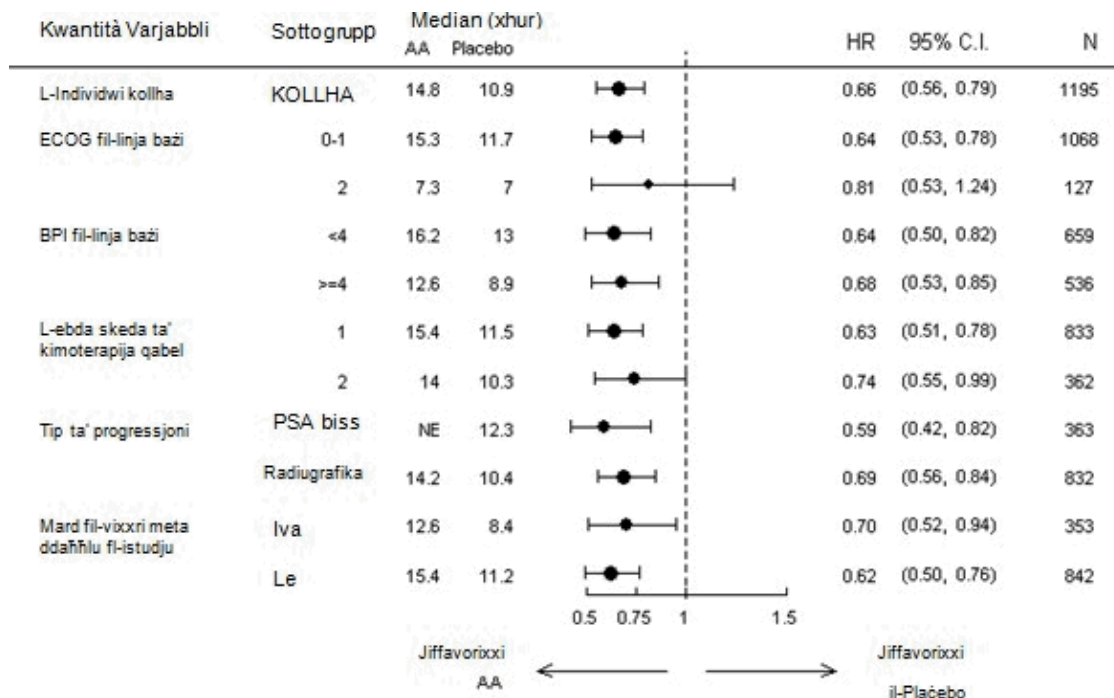
Figura 6: Kurvi ta' sopravivenza Kaplan Meier ta' pazjenti kkurati bi abiraterone acetate jew inkella bi plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma



AA= abiraterone acetate

Analizi ta' sottogrupp għal sopravivenza urew benefiċċju konsistenti ta' sopravivenza għal kura b' abiraterone acetate (ara Figura 7).

Figura 7: Sopravivenza totali ta' skont is-sottogrupp: proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%



AA= abiraterone acetate; BPI=Inventarju Qasir tal-Ugħigh; C.I.=intervall ta' kunfidenza; ECOG=puntegġ ta' kapacità tal-Koperattiva tal-Grupp tal-Onkologija tal-Lvant; HR=proporzjon ta' periklu; NE=ma setax jiġi stmat

Apparti t-titjib osservat fis-sopravivenza totali, l-iskopijiet sekondarji kollha tal-aħħar tal-istudju iffavorixxew abiraterone acetate u kienu sinifikanti b' mod statistiku wara li kienu aġġustati għal ittestjar multiplu kif ġej:

Pazjenti li rċew abiraterone acetate urew rata ogħla b' mod sinifikanti fir-rispons tal-PSA totali (ddefinit bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mill-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċew placebo, 38% vs. 10%,
 $p < 0.0001$.

Iż-żmien medjan għal żvilupp ta' PSA kien ta' 10.2 xhur għal pazjenti kkurati bi abiraterone acetate u 6.6 xhur għal pazjenti kkurati bi placebo (HR=0.580; 95% CI: [0.462; 0.728], $p < 0.0001$).

Is-sopravivenza medjana mingħajr żvilupp radjografiku kienet ta' 5.6 xhur għal pazjenti kkurati bi abiraterone acetate u 3.6 xhur għal pazjenti li rċew placebo (HR=0.673; 95% CI: [0.585; 0.776], $p < 0.0001$).

Ugħigh

Il-proporzjon ta' pazjenti li taffielhom l-ugħigh kien sinifikament ogħla b' mod statistiku fil-grupp ta' abiraterone milli fil-grupp ta' placebo (44% vs. 27%, $p=0.0002$). Wiehed li taffielu l-ugħigh kien iddefinit bħala pazjent li ħass tnaqqis ta' mill-anqas 30% mill-linja bażi fil-puntegġ BPI-SF tal-qawwa tal-aġħar ugħigh fl-aħħar 24 siegħa mingħajr kwalunkwe żieda fil-puntegġ tal-użu ta' analgeziċi osservat f' żewġ stimi konsekuttivi erba' ġimgħat bogħod minn xulxin. Dawk il-pazjenti b'puntegġ ta' ugħigh ta' ≥ 4 fil-linja bażi u mill-anqas puntegġ wiehed ta' ugħigh wara l-linja bażi biss kienu analizzati (N=512) għal ugħigh li taffa.

Proporzjon aktar baxx ta' pazjenti kkurati bi abiraterone acetate kellhom żvilupp fl-ugħigh meta mqabbel ma' pazjenti li ħadu placebo fix-xhur 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) u 18 (35% vs.

46%). Żvilupp fl- uġiġh kien iddefinit bhala żieda ta' $\geq 30\%$ mil-linja bażi fil-punteġġ BPI-SF tal-qawwa tal-aġġar uġiġh fl-aħħar 24 sieġha mingħajr tnaqqis fil-punteġġ tal-użu ta' analġeżiċi osservat f'żewġ visti konsekuttivi, jew żieda ta' $\geq 30\%$ fil-punteġġ ta' użu ta' analġeżiċi osservat f'żewġ visti konsekuttivi. Iż-żmien għall-iżvilupp fl-uġiġh fit-25th percentile kien ta' 7.4 xhur fil-grupp ta' abiraterone, versus 4.7 xhur fil-grupp ta' placebo.

Każijiet b'rabta skeletrika

Proporzjon aktar baxx ta' pazjenti fil-grupp ta' abiraterone kellhom każijiet skeletriċi meta mqabbla mal-grupp ta' placebo fix-xhur 6 (18% vs. 28%), 12 (30% vs. 40%), u 18 (35% vs. 40%). Iż-żmien għall-ewwel każ skelettriku fit-25th percentile tal-grupp ta' abiraterone kien id-doppju ta' dak fil-grupp ta' kontroll b'9.9 xhur versus 4.9 xhur. Każ b'rabta skeletrika kien iddefinit bhala ksur patoloġiku, tagħfis fuq is-sinsla, radjazzjoni tal-għadam bhala kura li ttaffi l-uġiġh jew operazzjoni fl-għadam.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini neħhiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih abiraterone acetate fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika b'kanċer avanzat tal-prostata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti ta' abiraterone acetate, il-farmakokinetika ta' abiraterone u abiraterone acetate kienet studjata f'individwi b'saħħithom, f'pazjenti b'kanċer metastatiku avanzat tal-prostata u f'individwi mingħajr kanċer b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi. *In vivo* abiraterone acetate jinbidel malajr f'abiraterone, impeditur biosintetiku tal-androġen (ara s-sezzjoni 5.1).

Assorbiment

Wara ġhoti ta' abiraterone acetate mill-ħalq fi stat ta' sawm, iż-żmien biex tintlaħaq l-oġġla konċentrazzjoni ta' abiraterone fil-plażma huwa ta' madwar sagħtejn.

L-ġhoti ta' abiraterone acetate mal-ikel, meta mqabbel ma' ġhoti fi stat ta' sawm, iwassal għal żieda sa 10 darbiet [AUC] u sa 17-il darba [C_{max}] fl-esponiment sistemiku medju għal abiraterone, skont il-kontenut ta' xaħam tal-ikla. Meta titqies id-differenza normali fil-kontenut u l-kompożizzjoni tal-iklet, it-teħid ta' abiraterone acetate mal-ikel għandu l-possibbiltà li jwassal għal esponiment li jvarjaw ħafna. Għalhekk, Abiraterone Krka m'għandux jittieħed mal-ikel. Għandu jittieħed mill-anqas sagħtejn wara l-ikel u m'għandux jittiekel ikel għal mill-anqas sieġha wara li tieħu l-pilloli. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma (ara s-sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

L-irbit tal-proteini tal-plażma ma' abiraterone ¹⁴C fil-plażma tal-bnedmin huwa ta' 99.8%. Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa ta' madwar 5,630 l, li jissuġġerixxi li abiraterone jiġi ddistribwit b'mod estensiv fit-tessuti periferali.

Bijotrasformazzjoni

Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' abiraterone acetate ¹⁴C bhala kapsuli, abiraterone acetate jiġi idrolizzat f'abiraterone, li mbagħad jgħaddi minn metabolizmu li jinkludi sulfazzjoni, idroksilazzjoni u ossidazzjoni l-aktar fil-fwied. Il-parti l-kbira tar-radjuattività li tiċċirkola (madwar 92%) tinstab f'forma ta' metaboliti ta' abiraterone. Mill-15-il metabolit li setgħu jitkejlu, 2 metaboliti prinċipali, abiraterone sulphate u N-oxide abiraterone sulphate, kull wieħed minnhom jirrappreżenta madwar 43% tar-radjuattività totali.

Eliminazzjoni

Il-half-life medja ta' abiraterone fil-plażma hija ta' madwar 15-il sieġha fuq bażi ta' dejta minn individwi f'saħħithom. Wara ġhoti mill-ħalq ta' 1 000 mg abiraterone acetate ¹⁴C, madwar 88% tad-doża radjuattiva tiġi rkuprata fl-ippurgar u madwar 5% fl-awrina. Il-komposti prinċipali preżenti fl-ippurgar huma abiraterone acetate u abiraterone mhux mibdula (madwar 55% u 22% tad-doża mogħtija, rispettivament).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' abiraterone acetate tqabblet f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq skeda stabbli ta' dijalisi versus individwi mqabbla ta' kontroll b'funzjoni normali tal-kliewi. L-esponiment sistemiku għal abiraterone wara doża orali waħda ta' 1 000 mg mill-halq ma żdiedx f'individwi b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju fuq id-dijalisi. L-għoti lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, li jinkludi indeboliment qawwi tal-kliewi, ma jehtieġx tnaqqis fid-doża (ara s-sezzjoni 4.2). Madankollu ma hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti li għandhom kanċer tal-prostata u indeboliment qawwi tal-kliewi. F'dawn il-pazjenti hija rrakkomandata l-kawtela.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' abiraterone acetate kienet eżaminata f'individwi li diġà kellhom indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi A u B, rispettivament) u f'individwi f'saħħithom li servew ta' kontroll. Esponiment sistemiku għal abiraterone wara doża waħda ta' 1 000 mg mill-halq żdied b'madwar 11% u 260% f'individwi li diġà kellhom indeboliment tal-fwied ħafif u moderat, rispettivament. Il-half-life medja ta' abiraterone titwal għal madwar 18-il siegħa f'individwi b'indeboliment ħafif tal-fwied u għal madwar 19-il siegħa f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied.

Fi studju ieħor, il-farmakokinetika ta' abiraterone kienet eżaminata f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever (n=8) li kien jeżisti minn qabel (Child-Pugh Klassi C) u fi 8 individwi b'saħħithom bħala kontroll b'funzjoni tal-fwied normali. L-AUC ta' abiraterone żdied b'madwar 600% u l-porzjon ta' mediċina libera żdied bi 80% f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever meta mqabbel ma individwi b'funzjoni tal-fwied normali.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti li diġà għandhom indeboliment ħafif tal-fwied. L-użu ta' abiraterone acetate għandu jiġi stmat b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, liema benefiċċju fihom għandu jisboq b'mod ċar ir-riskju possibbli (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Abiraterone acetate m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Għal pazjenti li jiżviluppaw tossiċità tal-fwied waqt il-kura, jista' jkun meħtieġ it-twaqqif tal-kura aġġustament fid-doża (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fl-istudji kollha ta' tossiċità fl-annimali, il-livelli ta' testosterone li jiċċirkulaw tnaqqsu b'mod sinifikanti. B'riżultat ta' dan, kien osservat tnaqqis fil-piżijiet tal-organi u tibdil istopatoloġiku u/jew morfoloġiku fl-organi tar-riproduzzjoni, u fil-glandoli adrenali, pitwitarji u mammarji. It-tibdiliet kollha wrew li kienu kompletament jew parzjalment reversibbli. It-tibdiliet fl-organi tar-riproduzzjoni u fl-organi sensitivi għall-androġen huma konsistenti mal-farmakoloġija ta' abiraterone. It-tibdiliet kollha fl-ormoni marbuta mal-kura ntwerew li marru lura għal li kienu jew li qed imorru għall-aħjar wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat.

Fi studji ta' fertilità kemm fil-firien irġiel kif ukoll fil-firien nisa, abiraterone acetate naqqas il-fertilità, li kienet reversibbli kompletament fi żmien 4 ġimgħat sa 16-il ġimgħa wara li twaqqaf abiraterone.

Fi studju ta' tossiċità fuq l-iżvilupp fil-far, abiraterone acetate affettwa t-tqala inkluż tnaqqis fil-piż tal-fetu u sopravivenza. Kienu osservati effetti fuq il-ġenitali esterni għalkemm abiraterone acetate ma kienx teratoġeniku.

F'dawn l-istudji ta' tossiċità fuq il-fertilità u l-iżvilupp li saru fil-far, l-effetti kollha kienu marbuta mal-attività farmakoloġika ta' abiraterone.

Apparti t-tibdiliet fl-organi riproduttivi li deheru fl-istudji kollha ta' tossiċità fl-annimali, informazzjoni mhux klinika magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Abiraterone acetate ma kienx karċinoġeniku fi studju li dam sejjer 6 xhur fil-ġurdien transġeniku

(Tf, rasH2). Fi studju ta' karċinogeniċità ta' 24 xahar fil-far, abiraterone acetate żied l-inċidenza ta' neoplażmi fiċ-ċelluli interstizzjali, fit-testikoli. Dan ir-riżultat hu meqjus relatat mal-azzjoni farmakoloġika ta' abiraterone u hu speċifiku għal firien. Abiraterone acetate mhux karċinogeniku f'firien nisa.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Is-sustanza attiva, abiraterone, turi riskju ambjentali għall-ambjent akwatiku, speċjalment għall-ħut.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Sodium laurilsulfate
Croscarmellose sodium (E468)
Silicified microcrystalline cellulose
Silica colloidal anhydrous
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita:

Macrogol
Poly(vinyl alcohol)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja (PVC/PE/PVDC//Karta/Alu): 56, 60 pillola miksija b'rita, f'kaxxa.

Folja (PVC/PE/PVDC//Karta/Alu), pakkett kalendarju: 56 pillola miksija b'rita, f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, dan il-prodott mediċinali jista' jagħmel ħsara lill-fetu li jkun qed jiżviluppa; għalhekk, nisa li huma tqal jew li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx imissuh mingħajr protezzjoni, eż., ingwanti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent akwatiku (ara sezzjoni 5.3).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

56 pillola miksija b'rita: EU/1/21/1553/001

60 pillola miksija b'rita: EU/1/21/1553/002

56 pillola miksija b'rita (pakkett kalendarju): EU/1/21/1553/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Ġunju 2021

Data tal-aħħar tiġdid: {JJ xahar SSSS}

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

<{JJ/XX/SSSS}>

<{JJ xahar SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Il-Ġermanja

KRKA-FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Il-Kroazja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abiraterone Krka 500 mg pilloli miksijin b'rita

abiraterone acetate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg abiraterone acetate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Ħu Abiraterone Krka mill-anqas siegħa qabel jew mill-anqas sagħtejn wara li tiekol.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nisa li huma jew li jistgħu jkunu tqal m'għandhomx imissu Abiraterone Krka mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1553/001 56 pillola miksija b'rita
EU/1/21/1553/002 60 pillola miksija b'rita
EU/1/21/1553/003 56 pillola miksija b'rita (pakkett kalendarju)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Abiraterone Krka 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Abiraterone Krka 500 mg pilloli miksijin b'rita

abiraterone acetate

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Pakkett kalendarju

T

TL

E

HAM

G

S

HAD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Abiraterone Krka 500 mg pilloli miksjin b'rita abiraterone acetate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Abiraterone Krka u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Abiraterone Krka
3. Kif għandek tiehu Abiraterone Krka
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Abiraterone Krka
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Abiraterone Krka u għalxiex jintuża

Abiraterone Krka fih medicina msejha abiraterone acetate. Huwa jintuża biex jikkura l-kanċer tal-prostata fl-irġiel adulti li jkun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem. Abiraterone Krka jwaqqaf lil ġismek milli jagħmel it- testosterone; dan jista' jwassal għal tkabbir aktar bil-mod tal-kanċer tal-prostata.

Meta Abiraterone Krka jiġi ordnat għall-istadju bikri ta' mard fejn ikun għadu qed jirrispondi għal terapija tal-ormoni, huwa jintuża flimkien ma' trattament li jbaxxi t-testosterone (terapija ta' deprivazzjoni tal-androġen).

Meta inti tiehu din il-medicina it-tabib tiegħek se jordnalek ukoll medicina oħra msejha prednisone jew prednisolone. Dan biex inaqqas il-probabbiltà li inti jkollok pressjoni għolja, wisq ilma f'ġismek (żamma tal-fluwidu), jew li jkollok livelli mnaqqsa ta' kimika magħrufa bħala potassium fid-demm tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Abiraterone Krka

Tihux Abiraterone Krka

- jekk inti allergiku għal abiraterone acetate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti mara, speċjalment jekk inti tqila. Abiraterone Krka qiegħed biex jintuża biss f'pazjenti rġiel.
- jekk inti għandek ħsara qawwijja fil-fwied.
- flimkien ma' Ra-223 (li jintuża biex jitratta kanċer tal-prostata).

Tihux din il-medicina jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Abiraterone Krka:

- jekk inti għandek problemi fil-fwied.

- jekk qalulek li għandek pressjoni għolja jew insuffiċjenza tal-qalb jew livell baxx ta' potassium fid-demm (livell baxx ta' potassium fid-demm jista' jżid ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb).
- jekk inti kellek problemi ohra fil-qalb jew fl-arterji jew fil-vini.
- jekk inti għandek qalb tħabbat irregolari jew tgħaġġel.
- jekk inti għandek qtugħ ta' nifs.
- jekk inti żdidt f'daqqa fil-piż.
- jekk inti għandek nefha fis-saqajn, fl-egħkiesi, jew fir-riglejn.
- jekk inti hadt mediċina magħrufa bħala ketoconazole fil-passat għal kanċer fil-prostata.
- fuq il-bżonn li tieħu din il-mediċina ma prednisone jew prednisolone.
- fuq effetti possibbli fuq l-għadam tiegħek.
- jekk inti għandek livell għoli ta' zokkor fid-demm.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qalulek li għandek xi kundizzjonijiet tal-qalb jew tal-kanali tad-demm, inklużi problemi bir-ritmu tal-qalb (arritmija), jew jekk qed tiġi ttrattat/a b'mediċini għal dawn il-kundizzjonijiet.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek il-gilda jew l-abjad tal-għajnejn jisfaru, l-awrina tiskura, jew nawsja jew rimettar severi, minhabba li dawn jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta' problemi fil-fwied. B'mod rari, jista' jiġri li l-fwied ma jibqax jaħdem (imsejha insuffiċjenza akuta tal-fwied), li jista' jwassal għall-mewt.

Jista' jsehh tnaqqis fiċ-ċelluli homor tad-demm, tnaqqis fil-gibda sesswali (libido), dgħufija fil-muskoli u/jew ugiġh fil-muskoli.

Abiraterone Krka m'għandux jingħata flimkien ma' Ra-223 minhabba zieda possibbli fir-riskju ta' ksur fl-għadam jew mewt.

Jekk tippjana li tieħu Ra-223 wara trattament b'Abiraterone Krka u prednisone/prednisolone, inti għandek tistenna 5 ijiem qabel tibda trattament b'Ra-223.

Jekk m'initx ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplikax għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Monitoraġġ tad-demm

Abiraterone Krka jista' jaffettwalek il-fwied, u inti jista' ma jkollokx sintomi. Meta inti tkun qed tieħu din il-mediċina, kull tant żmien it-tabib tiegħek se jiċċekkja id-demm biex jara jekk hemmx xi effetti fuq il-fwied tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina mhijiex qegħda biex tintuża fit-tfal u l-adolexxenti. Jekk Abiraterone Krka jinbela' bi żball minn tfal jew adolexxenti, mur l-isptar immedjatament u hu l-fuljett ta' tagħrif miegħek biex turih lit-tabib tal-emergenza.

Mediċini ohra u Abiraterone Krka

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, dan l-aħħar hadt jew stajt hadt xi mediċini ohra. Dan huwa importanti għaliex Abiraterone Krka jista' jżid l-effetti ta' numru ta' mediċini li jinkludu mediċini għall-qalb, trankwillanti, xi mediċini għad-dijabete, mediċini magħmulin minn hxejjex (eż. St John's wort) u oħrajn. Jista' jkun li t-tabib tiegħek ibiddel id-doża ta' dawn il-mediċini. Ukoll, ċertu mediċini jistgħu jżidu jew inaqqsu l-effetti ta' Abiraterone Krka. Dan jista' jwassal għal effetti sekondarji jew biex Abiraterone Krka ma' jaħdimx tajjeb daqs kemm wiehed jistenna.

It-trattament b'deprivazzjoni ta' androgen jista' jżid ir-riskju ta' problemi tar-ritmu tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu xi mediċina

- li tintuża għat-trattament ta' problemi tar-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, procainamide, amiodarone u sotalol);
- magħrufa li żżid ir-riskju ta' problemi tar-ritmu tal-qalb [eż. methadone (li jintuża għal serħan mill-uġiġh u bħala parti minn detossifikazzjoni għall-vizzju tad-droga), moxifloxacin (antibijotiku), antipsikotiċi (li jintużaw għal mard mentali serju)].

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini elenkati hawn fuq.

Abiraterone Krka ma' ikel

- Din il-mediċina m'għandhiex tittiehed mal-ikel (ara s-sezzjoni 3. "Kif għandek tieħu din il-mediċina").
- Meta tieħu Abiraterone Krka mal-ikel dan jista' jikkawża effetti sekondarji.

Tqala u treddiġh

Abiraterone Krka mhux qieghed biex jintuża minn nisa.

- **Din il-mediċina tista' tikkawża hsara lit-tarbija li għadha ma twilditx jekk tittiehed minn nisa tqal.**
- **Nisa li huma jew li jistgħu jkunu tqal għandhom jilbsu l-ingwanti jekk ikollhom bżonn imisu jew jużaw Abiraterone Krka.**
- **Jekk inti qed ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toqroġ tqila uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontroll tat-tqala.**
- **Jekk qed ikollok x'taqsam ma' mara tqila, uża kondom sabiex tiproteġi lit-tarbija li għadha ma twilditx.**

Sewqan u thaddim ta' magni

X'aktarx li din il-mediċina ma taffettwax il-ħila li ssuq u li tuża xi għodod jew thaddem magni.

Abiraterone Krka fih lactose u sodium

Din il-mediċina fiha lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' żewġ pilloli, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Abiraterone Krka

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

Id-doża rakkomandata hija ta' 1 000 mg (żewġ pilloli) darba kuljum.

Meta tieħu din il-mediċina

- Ħu din il-mediċina mill-ħalq.
- **Tiħu Abiraterone Krka mal-ikel.**
- **Ħu Abiraterone Krka mill-anqas sagħtejn wara li tiekol u tiekol xejn għal mill-anqas siegħa wara li tieħu Abiraterone Krka (ara s-sezzjoni 2, "Abiraterone Krka mal-ikel").**
- Ibla' l-pilloli sħaħ mal-ilma.
- Tfarrakx il-pilloli.
- Abiraterone Krka jittiehed ma' mediċina msejja prednisone jew prednisolone. Ħu il-prednisone jew prednisolone skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.
- Inti jkollok bżonn tieħu prednisone jew prednisolone kuljum waqt li tkun qed tieħu Abiraterone Krka.
- L-ammont ta' prednisone jew prednisolone li inti tieħu jista' jkollu bżonn jinbidel jekk inti jkollok emergenza medika. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk inti għandekx bżonn tibdel l-ammont ta' prednisone jew prednisolone li inti tieħu. Tiqafx tieħu prednisone jew prednisolone sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek ukoll mediċini oħra waqt li inti tkun qed tiegħu Abiraterone Krka u prednisone jew prednisolone.

Jekk tiegħu Abiraterone Krka aktar milli suppost

Jekk tiegħu aktar milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar minnufih.

Jekk tinsa tiegħu Abiraterone Krka

- Jekk tinsa tiegħu Abiraterone Krka jew prednisone jew prednisolone, hu d-doża tiegħek tas-soltu l-għada.
- Jekk tinsa tiegħu Abiraterone Krka jew prednisone jew prednisolone għal aktar minn jum wieħed, kellem lit-tabib tiegħek mingħajr dewmien.

Jekk tieqaf tiegħu Abiraterone Krka

Tiqafx tiegħu Abiraterone Krka jew prednisone jew prednisolone sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Abiraterone Krka u ara tabib minnufih jekk inti tinnotta xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- dgħufija fil-muskoli, ċaqlieq involuntarju tal-muskoli jew qalb thabbat tgħaġġel (palpitazzjonijiet). Dawn jistgħu jkunu sinjali li l-livell tal-potassium fid-demm tiegħek huwa baxx.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni hafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- ilma fir-riglejn jew fis-saqajn,
- livell baxx tal-potassium fid-demm,
- żidiet fir-riżultat tat-test tal-funzjoni tal-fwied,
- pressjoni għolja,
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina,
- dijarea.

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10):

- livelli għoljin ta' xaħam fid-demm tiegħek,
- uġiġh fis-sider,
- qalb thabbat irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju),
- insuffiċjenza tal-qalb,
- rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb,
- infezzjonijiet severi msejha sepsis,
- ksur fl-għadam,
- indiġestjoni,
- demm fl-awrina,
- raxx.

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100):

- problemi bil-glandoli adrenali (marbuta ma' problemi tal-melħ u l-ilma),
- ritmu ta' taħbit tal-qalb mhux normali (arritmija),
- debbulizza muskolari u/jew uġiġh muskolari.

Rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 f'1,000):

- irritazzjoni pulmonari (li tissejjaħ ukoll alveolite allergika),
- il-fwied ma jibqax jaħdem (li tissejjaħ ukoll insuffiċjenza akuta tal-fwied).

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- attakk ta' qalb, bidliet fl-ECG – elettrokardjogram (intervall QT mtawwal)
- reazzjonijiet allergiċi serji b'diffikultà biex tibla' jew biex tieħu n-nifs; wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma minfuħin, jew raxx bil-ħakk.

Jista' jseħħ telf tal-ghadam f'irġiel ikkurati għall-kanċer tal-prostata. Abiraterone Krka flimkien ma' prednisone jew prednisolone jista' jżid it-telf tal-ghadam.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Abiraterone Krka

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Abiraterone Krka

- Is-sustanza attiva hi abiraterone acetate. Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg abiraterone acetate.
- L-ingredjenti l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, hypromellose (E464), sodium laurilsulfate, croscarmellose sodium (E468), silicified microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate (E470b).
Kisja tar-rita: macrogol, poly(vinyl alcohol), talc (E553b), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172).
Ara sezzjoni 2 "Abiraterone Krka fih lactose u sodium".

Kif jidher Abiraterone Krka u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli vjola fil-griż għal vjola, ovali, bikonvessi, miksijin b'rita (pilloli), b'dimensjonijiet ta' tul ta' madwar 20 mm u wisa' ta' 10 mm.

Abiraterone Krka jiġi f'kaxex li fihom:

- 56 jew 60 pillola miksija b'rita f'folji,
- 56 pillola miksija b'rita f'folji, pakkett kalendarju.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja
KRKA-FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Il-Kroazja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

123 Acurae Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 590910

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: + 30 210 8009111 – 120

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.