Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall- Abiraterone Accord, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/005408/N/0006) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abiraterone-accord>

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Abiraterone Accord 250 mg pilloli

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 250 mg abiraterone acetate.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull pillola fiha 189 mg ta’ lactose monoidrat.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola

Pillola ovali, minn bajda sa offwajt, twila madwar 16-il mm u wiesgħa madwar 9.5 mm, imnaqqxa b’“ATN”fuq naħa waħda u “250” fuq in-naħa l-oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Abiraterone Accord huwa indikat flimkien ma’ prednisone jew prednisolone:

* għall-kura ta’ kanċer metastatiku tal-prostata sensittiv 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 1000 mg (erba’ pilloli ta’ 250 mg) bħala doża waħda kuljum li m’għandhiex tittieħed mal-ikel (ara “Metodu ta’ kif għandu jingħata” taħt). Meta wieħed jieħu l-pilloli mal-ikel dan iżid l-esponiment sistemiku għal abiraterone (ara s-sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

*Id-dożaġġ ta’ prednisone jew prednisolone*

Għal mHSPC, Abiraterone Accord jintuża ma’ 5 mg prednisone jew prednisolone kuljum.

Għal mCRPC, Abiraterone Accord 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 wieħed jibda kura, kull ġimagħtejn għall-ewwel tliet xhur tal-kura u kull xahar minn hemm ’il quddiem. Il-pressjoni, il-potassium fis-serum u ż-żamma tal-fluwidi għandhom jiġu mmonitorjati kull xahar. Madankollu, pazjenti b’riskju sinifikanti ta’ insuffiċjenza konġestiva 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 jkunu qed jiġu kkurati b’abiraterone acetate, qis jekk għandekx iżżomm il-livell tal-potassju tal-pazjent ≥ 4.0 mM.

Għall-pazjenti li jiżviluppaw tossiċitajiet ta’ Grad ≥ 3 inklużi pressjoni għolja, ipokalimja, edima u tossiċitajiet oħra li mhumiex mineralokortikojd, il-kura għandha titwaqqaf u għandha tinbeda kura medika xierqa. Kura b’abiraterone acetate 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 Accord, jew inkella ta’ prednisone jew prednisolone, il-kura għandha titkompla fil-jum ta’ wara bid-doża li tittieħed 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 ogħla mill-ogħla 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 (żewġ pilloli) 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 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.

*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 ħafif tal-fwied, Child‑Pugh Klassi A.

Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) intwera li jżid l-esponiment sistemiku għal abiraterone acetate b’madwar erba’ darbiet aktar wara għoti ta’ dożi waħdiet ta’ 1000 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’ ħafna dożi 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 Accord 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 Accord 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 acetate fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Abiraterone Accord qiegħed biex jintuża mill-ħalq.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-anqas siegħa qabel jew mill-anqas sagħtejn wara l-ikel. Dawn għandhom jinbelgħu sħaħ 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 acetate ma’ prednisone jew prednisolone huwa kontraindikat meta mogħti flimkien ma’ Ra‑223.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Pressjoni għolja, ipokalimja, żamma tal-fluwidi u insuffiċjenza tal-qalb minħabba mineralokortikojd żejjed

Abiraterone acetate jista’ jikkawża pressjoni għolja, ipokalimja u żamma tal-fluwidi (ara s-sezzjoni 4.8) konsegwenza ta’ żieda fil-livelli ta’ mineralokortikojd ġejja minn inibizzjoni ta’ CYP17 (ara s-sezzjoni 5.1). L-għoti tiegħu flimkien ma’ kortikosterojd 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 ħażin minn żiediet fil-pressjoni, ipokalimja (eż., dawk li qegħdin jieħdu glycosides tal-qalb), jew żamma tal-fluwidi (eż., dawk li għandhom insuffiċjenza tal-qalb, anġina pectoris qawwija jew mhux stabbli, infart mijokardijaku riċenti jew arritmija tal-ventrikulu u dawk b’indeboliment qawwi tal-kliewi).

Abiraterone acetate għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti bi storja ta’ mard kardjovaskulari. L-istudji tal-Fażi 3 li saru b’abiraterone acetate 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, anġina qawwija jew mhux stabbli, jew insuffiċenzja tal-qalb tal-Klassi III jew IV (studju 301) jew insuffiċenzja 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 mitfugħ il-barra mill-qalb. Fl-istudji 3011 u 302, ġew esklużi pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju, jew arritmija 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 insuffiċenzja tal-qalb minn Klassi II sa IV ta’ NYHA (fl-istudji 3011 u 302) ma ġietx stabbilita (ara s-sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Qabel ma wieħed jikkura pazjenti li għandhom riskju sinifikanti ta’ insuffiċjenza konġestiva 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 acetate, l-insuffiċjenza tal-qalb għandha tiġi kkurata u għandu jkun hemm l-aħjar funzjoni tal-qalb. Pressjoni għolja, ipokalimja, u żamma tal-fluwidi għandhom jiġu rregolati u kkontrollati. Waqt il-kura, il-pressjoni għolja, il-potassju fis-serum, iż-żamma tal-fluwidi (żieda fil-piż, edima periferali), u sinjali u sintomi oħra ta’ insuffiċjenza konġestiva 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 ipokalimja marbuta ma’ trattament b’abiraterone acetate. Istma l-funzjoni tal-qalb skont kif indikat b’mod kliniku, ibda immaniġġar 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

Żidiet 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 jissuġġerixxu 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 immedjatament 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 jiżviluppaw 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-provi kliniċi; b’hekk ma hemm l-ebda dejta li tappoġġja l-użu ta’ Abiraterone Accord 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 Ċ ta’ Child‑Pugh). 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 5.2). Abiraterone acetate m’għandux jintuża 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-kortikosterojd u protezzjoni f’sitwazzjonijiet ta’ stress

Hija rrakkomandata l-kawtela u għandu jkun hemm monitoraġġ għal insuffiċjenza tal-adrenokortikojd jekk il-pazjenti jitwaqqfu milli jieħdu prednisone jew prednisolone. Jekk abiraterone acetate jitkompla wara li jkunu twaqqfu l-kortikosterojdi, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta’ mineralokortikojd żejjed (ara l-informazzjoni hawn fuq).

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

Densità tal-għadam

Tnaqqis fid-densità tal-għadam jista’ jseħħ f’irġiel b’kanċer metastatiku avvanzat tal-prostata. L-użu ta’ abiraterone acetate flimkien ma’ glukokortikojd 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.

Ipergliċemija

L-użu ta’ glukokortikojdi jista’ jżid l-ipergliċemija, għalhekk iz-zokkor fid-demm għandu jitkejjel b’mod frekwenti f’pazjenti bid-dijabete.

Ipogliċemija

Ġew irrappurtati każijiet ta’ ipogliċemija meta abiraterone acetate 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-demm għandu jiġi mmoniorjat f’pazjenti bid-dijabete.

L-użu mal-kimoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta’ abiraterone acetate flimkien ma’ kimoterapija ċitotossika għadha ma ġietx 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 acetate.

Effetti fuq muskoli skeletriċi

Każijiet ta’ majopatija 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 magħrufin li huma assoċjati b’majopatija/rabdomajolisi.

Interazzjonijiet ma’ prodotti mediċinali oħra

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

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

It-trattament b’abiraterone acetate u prednisone/prednisolone flimkien ma’ Ra-223 huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3) minħabba żieda fir-riskju ta’ ksur u tendenza għal żieda 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 acetate flimkien ma’ prednisone/prednisolone.

Eċċipjent(i) b’effetti magħrufa

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’, intolleranza għall-galactose, galattożimja jew malassorbiment tal-glucose-galactose m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża ta’ erba’ 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 1000 mg, il-plażma medja ta’ AUC∞ ta’ abiraterone acetate 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 acetate.

*Il-potenzjal li jiġu affettwati esponimenti għal mediċini oħra*

Abiraterone acetate huwa impeditur ta’ enzimi CYP2D6 u CYP2C8 li jimmetabolizzaw prodotti mediċinali 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 dextrorphan, 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 prodott mediċinali u ieħor 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’ 1000 mg abiraterone acetate. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati għal sinjali ta’ tossiċità marbuta ma’ sottostrat ta’ CYP2C8 b’indiċi 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*

Minħabba li t-trattament b’deprivazzjoni ta’ androġen jista’ jtawwal l-intervall QT, hija rrakkomandata l-kawtela meta abiraterone acetate jingħata ma’ prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT jew prodotti mediċinali li kapaċi jinduċu torsades de pointes bħal prodotti mediċinali antiarritmiċi 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 acetate mhuwiex irrakkomandat (ara s-sezzjoni 5.1).

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa f’età li jista’ jkollhom it-tfal

M’hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-użu ta’ abiraterone acetate 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 acetate jew il-metaboliti tiegħu humiex preżenti fis-semen. Huwa meħtieġ kondom jekk il-pazjent ikollu attività sesswali ma’ mara tqila. 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 acetate mhux qiegħed biex jintuża fin-nisa. Abiraterone acetate huwa kontraindikat f’nisa li huma tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigħ

Abiraterone acetate mhuwiex qiegħed biex jintuża fin-nisa.

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Abiraterone Accord m’għandu l-ebda influwenza jew influwenza negliġibbli fuq il-kapaċità ta’ sewqan u tħaddim ta’ magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

F’analiżi ta’ reazzjonijiet avversi ta’ studji komposti ta’ Fażi 3 b’abiraterone acetate, reazzjonijiet avversi li kienu osservati f’≥10% tal-pazjenti kienu edima periferali, ipokalimja, pressjoni għolja, infezzjoni fl-apparat tal-awrina u żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda fl-aspartate aminotransferase.

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

Abiraterone acetate jista’ jikkawża pressjoni għolja, ipokalimja u żamma tal-fluwidi bħala konsegwenza farmakodinamika tal-mekkaniżmu ta’ kif huwa jaħdem. Fi studji ta’ Fażi 3 reazzjonijiet avversi mistennija tal-mineralokortikojd dehru b’mod aktar komuni f’pazjenti kkurati b’abiraterone acetate milli f’pazjenti kkurati bi plaċebo: ipokalimja 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 plaċebo: ipokalimja tal-Gradi 3 u 4 ta’ CTCAE (verżjoni 4.0) kienet ossservata 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 mmaniġġati b’mod mediku b’suċċess. L-użu konkomitanti ta’ kortikosterojd inaqqas l-inċidenza 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 avvanzat 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’ 1000 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-tqegħid fis-suq huma elenkati hawn taħt skont il-kategorija ta’ frekwenza. Kategoriji ta’ frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100): rari (≥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 ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b’dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 1: Reazzjonijiet avversi identifikati fi studji kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq** | |  |
| **Klassi tas-Sistemi u tal-Organi** | **Reazzjonjiet avversi u frekwenza** | |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | komuni ħafna: infezzjoni fl-apparat tal-awrina  komuni: sepsis | |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | mhux magħruf: reazzjonjiet anafilattiċi | |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** | mhux komuni: insuffiċjenza adrenali | |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | komuni ħafna: ipokalimja  komuni: ipertrigliċeridemija | |
| **Disturbi fil-qalb** | komuni: insuffiċjenza tal-qalb\*, anġina pektoris, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija  mhux komuni: arritmiji 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 allerġikaa | |
| **Disturbi gastrointestinali** | komuni ħafna: dijarea  komuni: dispepsja | |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | komuni ħafna: żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda fl-aspartate aminotransferase b  rari: epatite fulminanti, insuffiċjenza akuta tal-fwied | |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | komuni: raxx | |
| **Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | mhux komuni: majopatija, rabdomajolisi | |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | komuni: ematurja | |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | komuni ħafna: edima periferali | |
| **Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali** | komuni: ksur\*\* | |
| \* Insuffiċjenza tal-qalb tinkludi wkoll insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug u tnaqqis fil-porzjon mitfugħ ’il barra  \*\* Ksur jinkludi l-osteoporożi 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 żieda fl-aspartate aminotransferase inklużi żieda fl-ALT, żieda 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%; żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda fl-aspartate aminotransferase 4%; pressjoni għolja 6%; ksur 2%; edima periferali, insuffiċjenza tal-qalb, u fibrillazzjoni tal-atriju 1% kull waħda. Ipertrigliċeridemija u anġina pektoris tal-Grad 3 ta’ CTCAE (verżjoni 4.0) seħħew f’< 1% tal-pazjenti. Infezzjoni fl-apparat urinarju, żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda 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-Fażi 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, anġina qawwija jew mhux stabbli, jew insuffiċenzja 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 plaċebo) fl-istess ħin kienu kkurati b’terapija ta’ ċaħda tal-androġen, il-biċċa 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-Fażi 3 f’pazjenti li kienu qed jieħdu abiraterone acetate kontra pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo kienet kif ġej: fibrillazzjoni tal-atriju 2.6% vs. 2.0%, takikardija 1.9% vs. 1.0%, anġina pectoris 1.7% vs. 0.8%, insuffiċjenza tal-qalb 0.7% vs. 0.2%, u arritmija 0.7% vs. 0.5%,

*Tossiċità tal-fwied*

Tossiċità tal-fwied b’livelli għoljin tal-ALT, AST u bilirubin totali kienu rrappurtati f’pazjenti kkurati b’abiraterone acetate. Fuq il-firxa tal-istudji kliniċi kollha ta’ Fażi 3, tossiċità tal-fwied ta’ gradi 3 u 4 (eż., żidiet ta’ > 5 x l-ULN fl-ALT jew l-AST jew żidiet ta’ > 1.5 x l-ULN fil-bilirubin) kienu rrappurtati f’madwar 6% tal-pazjenti li rċivew abiraterone acetate, is-soltu waqt l-ewwel 3 xhur wara li tinbeda l-kura. Fl-istudju 3011, tossiċità tal-fwied ta’ grad 3 jew 4 ġiet osservata fi 8.4% tal-pazjenti trattati b’abiraterone acetate. Għaxar pazjenti li rċivew abiraterone acetate twaqqfu minħabba tossiċità tal-fwied; tnejn kellhom tossiċità tal-fwied ta’ Grad 2, sitta kellhom tossiċità tal-fwied ta’ Grad 3 u tnejn kellhom tossiċità tal-fwied ta’ Grad 4. Ma miet l-ebda pazjent minħabba tossiċità tal-fwied fl-Istudju 3011. Fl-istudji kliniċi tal-Fażi 3, pazjenti li fil-linja bażi l-ALT jew l-AST tagħhom kien għoli kellhom aktar probabbiltà li jkollhom riżultati għoljin tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied minn dawk li jkunu bdew b’valuri normali. Meta kienu osservati żiediet ta’ > 5 x l-ULN fl-ALT jew fl-AST, jew żidiet ta’ > 3 x l-ULN fil-bilirubin, l-għoti ta’ abiraterone acetate twaqqaf għal ftit żmien jew għalkollox. F’żewġ każijiet kien hemm żieda 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 żiediet ta’ bejn 15 u 40 x l-ULN fil-livelli tal-ALT jew tal-AST u żidiet ta’ bejn 2 u 6 x l-ULN fil-bilirubin. Meta abiraterone acetate twaqqaf, ir-riżultati tat-testitjiet 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 żiedet 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 ġimgħat wara l-aħħar doża ta’ abiraterone acetate). Fi studji kliniċi ta’ Fażi 3, it-twaqqif tal-kura minħabba żidiet 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 plaċebo; ma kienu rrappurtati l-ebda mwiet minħabba 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 biss, pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST > 2.5 x ULN, bilirubin > 1.5 x ULN jew dawk b’epatitie virali attiva jew bis-sintomi jew mard kroniku tal-fwied; axxite jew disturbi ta’ ħruġ ta’ demm minħabba funzjoni ħażina tal-fwied ġew esklużi. Fl-istudju 301, pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST ≥ 2.5 x l-ULN meta ma kienx hemm metastasi tal-fwied u > 5 x 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 ≥ 2.5 x 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 jeħtieġ 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 żdiedu > 20 x 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.

Rapportar ta’ effetti sekondarji ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati effetti sekondarji ssuspettati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

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

M’hemm l-ebda antidot speċifiku. F’każ ta’ doża eċċessiva, l-għoti għandu jitwaqqaf u għandhom jittieħdu miżuri ġenerali ta’ sapport, inkluż il-monitorraġġ għal arritmiji, 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’ mineralokortikojd permezz tal-glandoli adrenal (ara s-sezzjoni 4.4).

Kanċer tal-prostata sensittiv 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-androġen fit-testikoli iżda ma’ jaffettwawx il-produzzjoni tal-androgen permezz tal-glandoli adrenal jew fit-tumur. Kura b’abiraterone 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 jnaqqas it-testosterone u androġeni oħra fis-serum għal livelli anqas minn dawk li jinkisbu permezz ta’ analogi ta’ LHRH waħedhom jew ta’ tneħħija ta’ testikola u l-korda tal-isperma. Dan jiġi minn impediment selettiv tal-enzima CYP17 li hija meħtieġa għall-biosintesi tal-androġen. PSA jservi ta’ biomarkatur f’pazjenti b’kanċer tal-prostata. Fi studju kliniku ta’ Fażi 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 ġiet stabbilita fi tlett studji kliniċi randomised, ikkontrollati bi plaċebo multiċentriċi ta’ Fażi 3 (studji 3011, 302 u 301) ta’ pazjenti b’mHSPC u mCRPC. L-istudju 3011 irreġistra 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 wieħed ikollu mill-inqas 2 mit-3 fatturi ta’ riskju li ġejjin: (1) Punteġġ ta’ Gleason ta’ ≥8; (2) il-preżenza ta’ 3 leżjonijiet jew aktar fuq skan tal-għadam; (3) preżenza ta’ metastasi fil-vixxri (li teskludi mard tal-għoqod tal-limfa) li tista’ titkejjel. Fil-fergħa attiva, abiraterone acetate ngħata b’doża ta’ 1000 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 irċivew ADT u plaċebos kemm għal abiraterone acetate kif ukoll għall-prednisone. L-istudju 302 ġabar fih pazjenti li qatt ma kienu ħadu docetaxel; filwaqt li l-studju 301 ġabar fih pazjenti li kienu rċivew 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 ngħata f’doża ta’ 1000 mg kuljum flimkien ma’ doża baxxa ta’ prednisone jew prednisolone5 mg darbtejn kuljum. Pazjenti ta’ kontroll irċivew plaċebo u doża baxxa ta’ prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum.

Tibdiliet 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 taħt għal kull studju.

Fl-istudji kollha l-użu ta’ spironolactone ma kienx permess minħabba li spironolactone jintrabat mar-riċettur tal-androġen u jista’ jżid il-livelli ta’ PSA.

***Studju 3011 (pazjenti b’mHSPC b’riskju għoli li tkun għadha kemm ġiet 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 kirurġija għall-kanċer metastatiku tal-prostata ġew esklużi ħlief għal trattament sa 3 xhur ta’ ADT jew kors wieħed ta’ radjazzjoni paljattiva jew terapija kirurġika 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-punteġġ medjan ta’ uġigħ fil-linja bażi, imkejjel permezz tal-Formola l-Qasira tal-Inventarju fil-Qosor tal-Uġigħ (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*) kien 2.0 kemm fil-gruppi tat-trattament kif ukoll tal-Plaċebo. Barra mill-kejl tal-iskopijiet finali koprimarji, il-benefiċċju ġie stmat ukoll bl-użu taż-żmien sa avveniment marbut mal-iskeletru (SRE, *skeletal-related event*), żmien sa terapija sussegwenti għall-kanċer tal-prostata, żmien għall-bidu tal-kimoterapija, żmien għall-progressjoni tal-uġigħ u żmien għall-progressjoni tal-PSA. It-trattament kompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, waqfien tal-kunsens, l-okkorrenza ta’ tossiċità mhux aċċettabbli, jew mewt.

Sopravivenza ħielsa minn progressjoni radjugrafika ġiet iddefinita bħala 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 RECIST1.1).

Kienet osservata differenza sinifikanti fl-rPFS bejn il-gruppi tat-trattament (ara Tabella2 u Figura1).

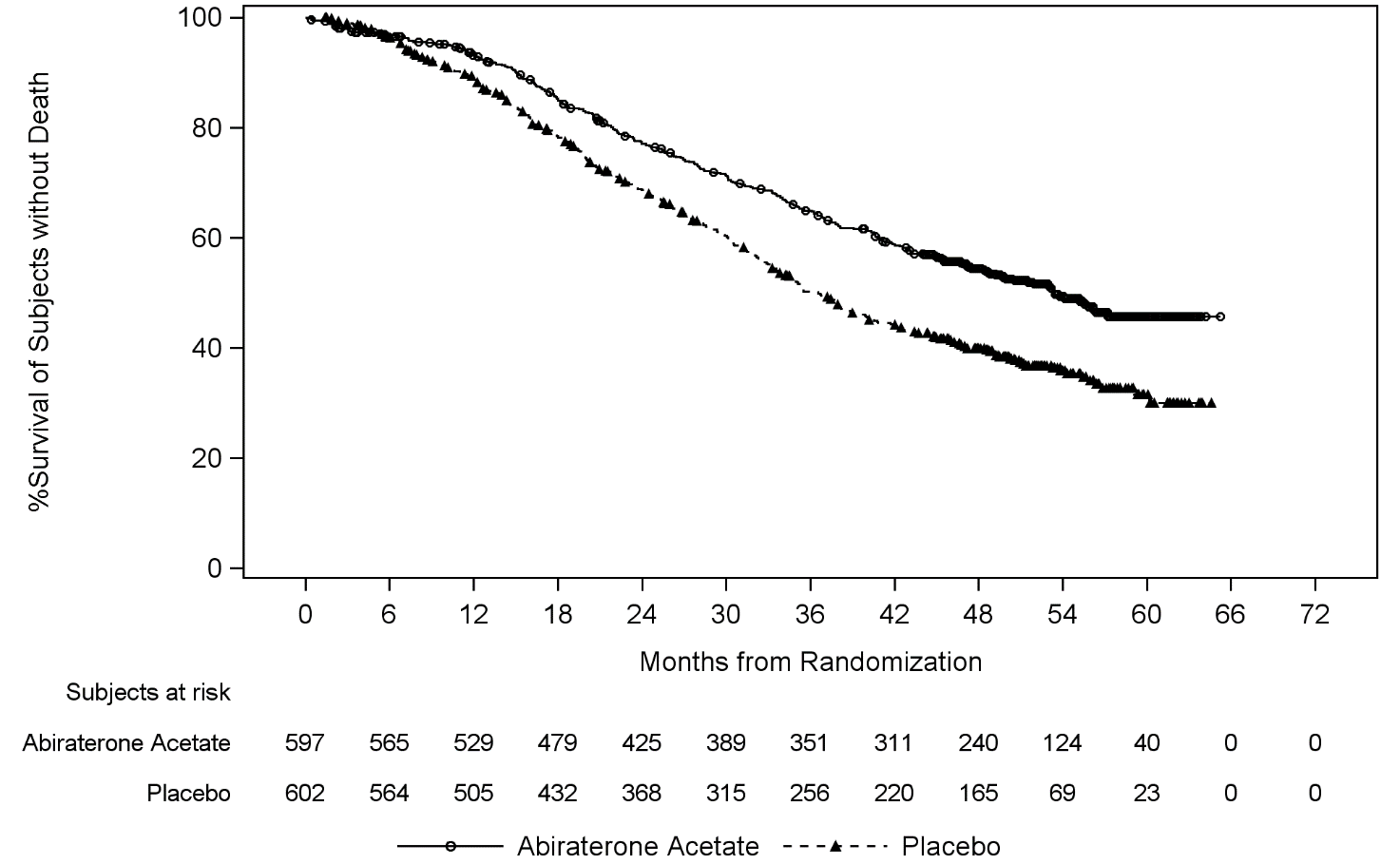
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 2: Sopravivenza ħielsa minn progressjoni ‑ analiżi stratifikata; popolazzjoni bliIntenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)** | | |
|  | Abiraterone acetatema’ Prednisone |  |
|  | AA-P | Plaċebo |
| Individwi li ntagħżlu b’mod arbitrarju | 597 | 602 |
| 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 pa | < 0.0001 |  |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)b | 0.466 (0.394, 0.550) |  |
| Nota: += osservazzjoni ċċensurata, NE=ma tistax tiġi stmata. Il-progressjoni radjugrafika u mewt huma kkunsidrati fid-definizzjoni tal-avveniment rPFS. AA-P= individwi li rċivew abiraterone acetate u prednisone.  a Il-valur p huwa minn test log-rank stratifikat permezz tal-punteġġ PS ECOG (0/1 jew 2) u leżjoni fil-vixxri (nieqsa jew preżenti).  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 ħielsa minn progressjoni radjufrafika;  popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR 3011)** |
| --- |
| %Individwi mingħajr Progressjoni jew Mewt  Plaċebo  Plaċebo  Individwi f’Riskju  Żmien mill-għażla Arbitrarja |

Titjib 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 Tabella3 u Figura 2).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 3: Sopravivenza totali ta’ pazjenti trattati jew b’abiraterone acetate jew bi plaċebos fl-istudju PCR3011 (analiżi 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)  (CI ta’ 95%) | 53.3  (48.2, NE) | 36.5  (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 ma’ prednisone. | | |

|  |
| --- |
| **Figura 2: Plot Kaplan-Meier ta’ Sopravivenza Totali; Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Trattata fl-Analiżi tal-Istudju PCR3011** |



% ta’Sopravivenza mingħajr Mewt

Plaċebo

Plaċebo

Individwi f’Riskju

Xhur mill-Għażla Arbitrarja

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, ħlief 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 tinġibed xi konklużjoni ta’ sinifikat.

Barra t-titjib osservat fis-sopravivenza globali u f’rPFS, intwera benefiċcju għal abiraterone acetate vs. trattament bi plaċebo 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-Uġigħ‑Formola Qasira (BPI‑SF - *Brief Pain Inventory‑Short Form*) għall-agħar uġigħ fl-aħħar 24 siegħa kien ikkunsidrat mingħajr sintomi, u punteġġ ta’ 2‑3 kien ikkunsidrat bħala sintomi ħfief.

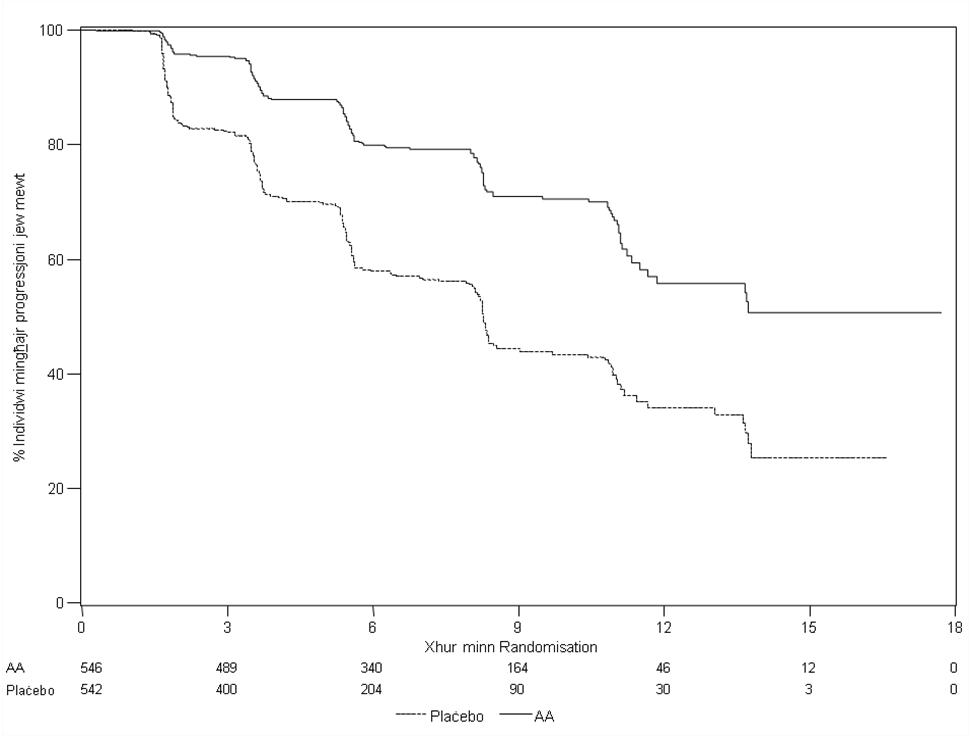
Fl-istudju 302, (n=1088) l-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta’ 71 sena għall-pazjenti kkurati b’abiraterone acetate flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u 70 sena għall-pazjenti kkurati bi plaċebo flimkien ma’ prednisone jew prednisolone. In-numru ta’ pazjenti kkurati b’abiraterone 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. Ħamsin 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-vixxri ġew esklużi. Il-ko-skopijiet prinċipali finali ta’ effikaċja kienu sopravivenza globali (*overall survival)* u sopravivenza ħielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda (rPFS *radiographic progression-free survival*). Apparti l-kejl tal-ko-skopijiet prinċipali finali, il-benefiċċju kien stmat ukoll billi ntuża ż-żmien sa ma ntużaw l-opjati għall-uġigħ tal-kanċer, iż-żmien biex tinbeda l-kimoterapija ċitotossika, iż-żmien biex ikun hemm deterjorament ta’ ≥ punt 1 fil-punteġġ ta’ prestazzjoni tal-ECOG u ż-żmien għall-progressjoni tal-marda b’PSA ibbażat fuq il-kriterji tal-Grupp ta’ Ħidma tal-Kanċer tal-Prostata-2 (PCWG 2- *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 radjugrafika tal-marda skont kif jiddeċiedi l-investigatur.

Sopravivenza ħielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda (rPFS - *radiographic progression free survival*) ġiet stmata bl-użu ta’ studji ta’ immaġini sekwenzjali kif iddefinit mill-kriterji PCWG 2 (għall-leżjonijiet fl-għadam) u l-kriterji modifikati tal-Kriterji għall-iStima tar-Rispons f’Tumuri Solidi (RECIST- *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (għal-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 plaċebo 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, mingħajr 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma** | | |
|  | **Abiraterone acetate**  **(N=546)** | **Plaċebo**  **(N=542)** |
| **Sopravivenza ħielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)** |  |  |
| Progressjoni tal-marda jew mewt | 150 (28%) | 251 (46%) |
| Medjan ta’ rPFS f’xhur  (95% CI) | Ma ntlaħaqx  (11.66; NE) | 8.3  (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 ħielsa 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma**

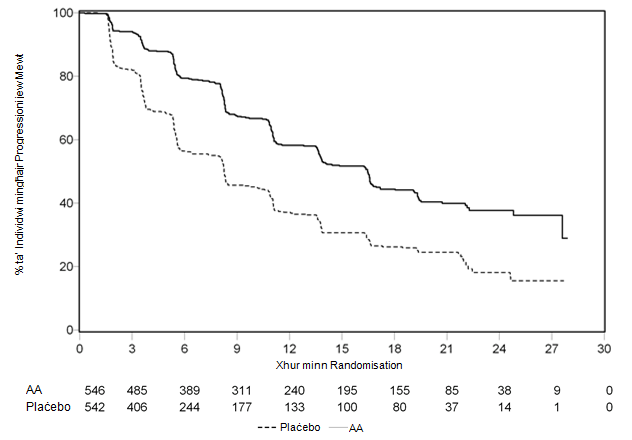
AA=Abiraterone Acetate

Madankollu, dejta fuq l-individwi kompliet tinġabar 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’ sensittivtà 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 ħielsa 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 tneħħija 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 ħielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)** |  |  |
| Progressjoni jew mewt | 271 (50%) | 336 (62%) |
| Medjan ta’ rPFS f’xhur  (95% CI) | 16.5  (13.80; 16.79) | 8.3  (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-punteġġ tal-ECOG (0 jew 1) fil-linja bażi  \*\* Proporzjon ta’ periklu < 1 huwa favur abiraterone acetate | | |

**Figura 4: Kurvi Kaplan Meier ta’ sopravivenza ħielsa 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma (Fit-tieni analiżi interim ta’ OS ‑ reviżjoni tal-investigatur)**

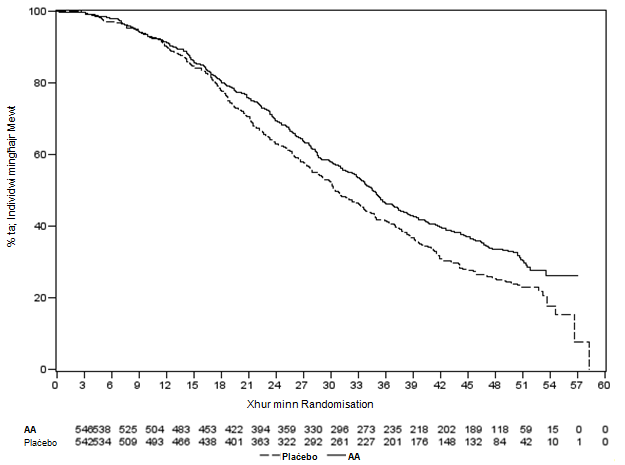
AA=Abiraterone Acetate

Analiżi interim (IA - *interim analysis*) ippjanata 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 tiġi segwita wara din l-IA.

L-analiżi finali ppjanata għal OS saret wara li kienu osservati 741 mewt (medjan ta’ segwiment ta’ 49 xahar). Ħamsa 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 acetate 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 rċivew abiraterone acetate bħala 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma** | | | |
|  | **Abiraterone acetate**  **(N=546)** | **Plaċebo**  **(N=542)** | |
| **Analiżi interim ta’ sopravivenza** |  |  | |
| Imwiet (%) | 147 (27%) | 186 (34%) | |
| Medjan ta’ sopravivenza (xhur)  (95% CI) | Ma ntlaħaqx  (NE; NE) | 27.2  (25.95; NE) | |
| valur p\* | 0.0097 | | |
| Proporzjon ta’ periklu\*\* (95% CI) | 0.752 (0.606; 0.934) | | |
| **Analiżi finali ta’ sopravivenza** |  | | |
| Imwiet (%) | 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 anaolgi ta’ LHRH jew tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma, analiżi 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 wieħed 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 wieħed 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 acetate mill-grupp ta’ plaċebo (62% vs. 24%; p < 0.0001). F’individwi b’mard fit-tessut artab li jista’ jitkejjel, dehru żidiet sinifikanti fin-numru ta’ risponsi sħaħ u parzjali tat-tumur bil-kura ta’ abiraterone acetate.

Żmien sabiex jibdew jintużaw l-opjati għall-uġigħ tal-kanċer: Iż-żmien medjan sabiex jibdew jintużaw l-opjati għall-uġigħ 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 plaċebo (HR=0.721; 95% CI: [0.614; 0.846], p < 0.0001).

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

Żmien sabiex ikun hemm deterjorament ta’ ≥ 1 punt wieħed fil-prestazzjoni tal-ECOG: Iż-żmien medjan sabiex ikun hemm deterjorament ta’ ≥ 1 punt wieħedfil-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-plaċebo (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 sħiħ jew parzjali skont il-kriterji RECIST (id-daqs tal-għoqda tal-limfa fil-linja bażi kien jeħtieġ li jkun ≥ 2 ċm biex jitqies bħala leżjoni fil-mira). Il-proporzjon ta’ individwi b’mard li jista’ jitkejjel fil-linja bażi li kellhom rispons oġġettiv kien ta’ 36% fil-grupp ta’ abiraterone acetate u 16% fil-grupp ta’ plaċebo (p < 0.0001).

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

Żmien 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-plaċebo (p=0.0028). Iż-żmien medjan għad-degradazzjoni f’FACT-P (Punteġġ Totali) kien ta’ 12.7 xhur fil-grupp ta’ abiraterone acetate u 8.3 xhur fil-grupp ta’ plaċebo.

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

Studju 301 daħħal fih pazjenti li qabel kienu rċivew 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 bażi/fuq l-aktar punt baxx li kellu l-pazjent) flimkien ma’ żvilupp radjugrafiku 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.

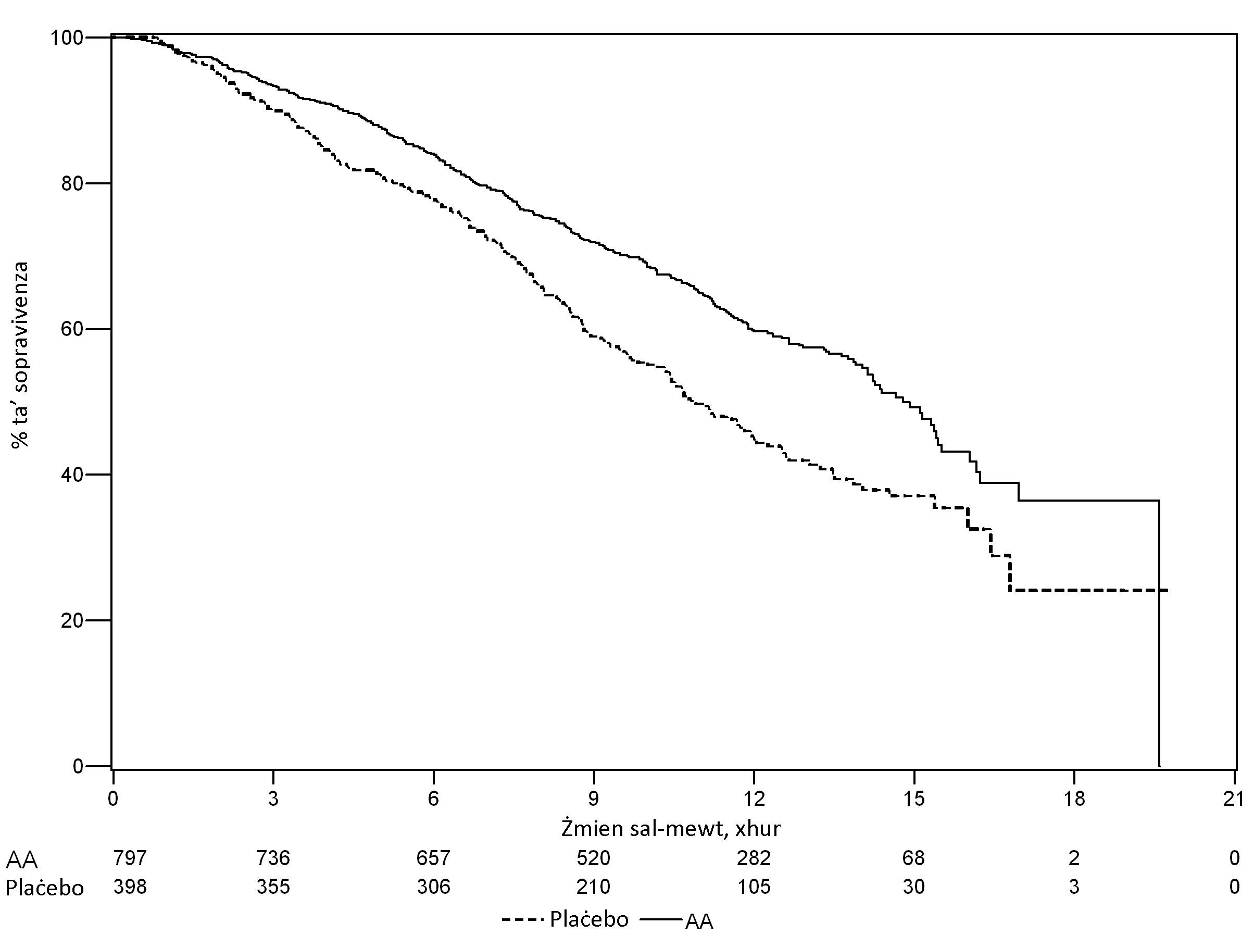
L-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta’ 69 sena (firxa 39-95). In-numru ta’ pazjenti kkurati b’abiraterone acetate skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 737 (93.2%), Suwed 28 (3.5%), Asjatiċi 11 (1.4%) u razez oħra 14 (1.8%). Ħdax fil-mija tal-pazjenti li ddaħħlu fl-istudju kellhom punteġġ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

F’analiżi ppjanata li saret wara li kienu osservati 552 mewt, 42% (333 minn 797) tal-pazjenti kkurati bi abiraterone acetate mqabbla ma’ 55% (219 minn 398) tal-pazjenti kkurati bi plaċebo, 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma** | | |
|  | **Abiraterone acetate**  **(N=797)** | **Plaċebo**  **(N=398)** |
| **Analiżi 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 pa | < 0.0001 | |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)b | 0.646 (0.543; 0.768) | |
| **Analiżi 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’ uġigħ (nieqes vs. preżenti), l-għadd ta’ skedi ta’ kimoterpija li ngħataw qabel (1 vs. 2), u t-tip ta’ żvilupp tal-marda (PSA biss vs. radjugrafiku).  b Il-proporzjon ta’ periklu jiġi kkalkulat permezz ta’ mudell tal-periklu proporzjonali stratifikat. Proprzjon ta’ periklu < 1 jiffavorixxi abiraterone acetate | | |

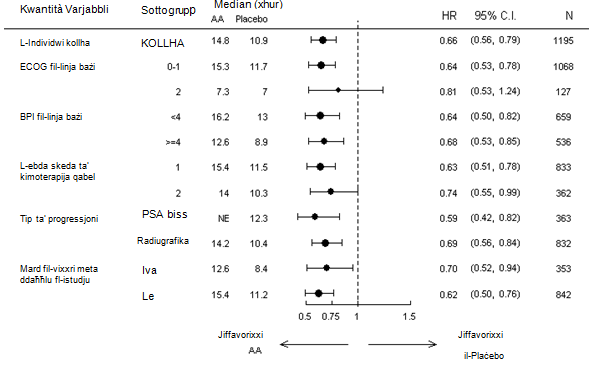
Fil-punti ta’ żmien kollha ta’ evalwazzjoni wara l-ewwel ftit xhur ta’ kura, proporzjon akbar ta’ pazjenti kkurati bi abiraterone acetate baqgħu ħajjin, meta mqabbla mal-proporzjon ta’ pazjenti kkurati bi plaċebo (ara Figura 6).

**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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma**

AA=Abiraterone Acetate

Analiżi 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-Uġigħ; C.I.=intervall ta’ kunfidenza; ECOG=punteġġ ta’ kapaċità tal-Koperattiva tal-Grupp tal-Onkoloġija 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 rċivew abiraterone acetate wrew rata ogħla b’mod sinifikanti fir-rispons tal-PSA totali (ddefinit bħala tnaqqis ta’ ≥ 50% mill-linja bażi), meta mqabbla ma’ pazjenti li rċivew plaċebo, 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 plaċebo (HR=0.580; 95% CI: [0.462; 0.728], p < 0.0001).

Is-sopravivenza medjana mingħajr żvilupp radjugrafiku kienet ta’ 5.6 xhur għal pazjenti kkurati b’abiraterone acetate u 3.6 xhur għal pazjenti li rċivew plaċebo (HR**=**0.673; 95% CI: [0.585; 0.776], p < 0.0001).

Uġigħ

Il-proporzjon ta’ pazjenti li taffielhom l-uġigħ kien sinifikament ogħla b’mod statistiku fil-grupp ta’ abiraterone acetate milli fil-grupp ta’ plaċebo (44% vs. 27%, p=0.0002). Wieħed li ttaffielu l-uġigħ kien iddefinit bħala pazjent li ħass tnaqqis ta’ mill-anqas 30% mil-linja bażi fil-punteġġ BPI‑SF tal-qawwa tal-agħar uġigħ fl-aħħar 24 siegħa mingħajr kwalunkwe żieda fil-punteġġ tal-użu ta’ analġeżiċi osservat f’żewġ stimi konsekuttivi erba’ ġimgħat bogħod minn xulxin. Dawk il-pazjenti b’punteġġ ta’ uġigħ ta’ ≥ 4 fil-linja bażi u mill-anqas punteġġ wieħed ta’ uġigħ wara l-linja bażi biss kienu analizzati (N=512) għal uġigħ li taffa.

Proporzjon aktar baxx ta’ pazjenti kkurati bi abiraterone acetate kellhom żvilupp fl-uġigħ meta mqabbel ma’ pazjenti li ħadu plaċebo fix-xhur 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) u 18 (35% vs. 46%). Żvilupp fl-uġigħ kien iddefinit bħala żieda ta’ ≥ 30% mil-linja bażi fil-punteġġ BPI‑SF tal-qawwa tal-agħar uġigħ fl-aħħar 24 siegħa mingħajr tnaqqis fil-punteġġ tal-użu ta’ analġeżiċi osservat f’żewġ visti konsekuttivi, jew żieda ta’ ≥ 30% fil-punteġġ ta’ użu ta’ analġeżiċi osservat f’żewġ visti konsekuttivi. Iż-żmien għall-iżvilupp fl-uġigħ fit-25th percentile kien ta’ 7.4 xhur fil-grupp ta’ abiraterone acetate, versus 4.7 xhur fil-grupp ta’ plaċebo.

Każijiet b’rabta skeletrika

Proporzjon aktar baxx ta’ pazjenti fil-grupp ta’ abiraterone acetate kellhom każijiet skeletriċi meta mqabbla mal-grupp ta’ plaċebo 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 acetate kien id-doppju ta’ dak fil-grupp ta’ kontroll b’9.9 xhur versus 4.9 xhur. Każ b’rabta skeletrika kien iddefinit bħala ksur patoloġiku, tagħfis fuq is-sinsla, radjazzjoni tal-għadam bħala kura li ttaffi l-uġigħ jew operazzjoni fl-għadam.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini neħħiet 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 avvanzat tal-prostata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Wara l-għoti ta’ abiraterone acetate, il-farmakokinetika ta’ abiraterone u abiraterone acetate kienet studjata f’individwi b’saħħithom, f’pazjenti b’kanċer metastatiku avvanzat 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 għoti ta’ abiraterone acetate mill-ħalq fi stat ta’ sawm, iż-żmien biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni ta’ abiraterone fil-plażma huwa ta’ madwar sagħtejn.

L-għoti ta’ abiraterone acetate mal-ikel, meta mqabbel ma’ għoti fi stat ta’ sawm, iwassal għal żieda sa 10 darbiet [AUC] u sa 17‑il darba [Cmax] fl-esponiment sistemiku medju għal abiraterone, skont il-kontenut ta’ xaħam tal-ikla. Meta titqies id-differenza normali fil-kontenut u l-kompożizzjoni tal-ikliet, it-teħid ta’ abiraterone acetate mal-ikel għandu l-possibbiltà li jwassal għal esponiment li jvarjaw ħafna. Għalhekk, abiraterone acetate m’għandux jittieħed mal-ikel. Għandu jitt ieħed mill-anqas siegħa qabel jew mill-anqas sagħtejn wara l-ikel. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma (ara s-sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Wara l-għoti mill-ħalq ta’ abiraterone acetate 14C bħala kapsuli, abiraterone acetate jiġi idrolizzat f’abiraterone, li mbagħad jgħaddi minn metaboliżmu 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 siegħa fuq bażi ta’ dejta minn individwi f’saħħithom. Wara għoti mill-ħalq ta’ 1000 mg abirateroneacetate 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. Esponiment sistemiku għal abiraterone acetate wara doża waħda ta’ 1000 mg mill-ħalq 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 jeħtieġx 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 acetate wara doża waħda ta’ 1,000 mg mill-ħalq żdied b’madwar 11% u 260% f’individwi li diġà kellhom indeboliment tal-fwied ħafif u moderat, rispettivament. Il-half-life medja ta’ abiraterone acetate titwal għal madwar 18‑il siegħa f’individwi b’indeboliment ħafif tal-fwied u għal madwar19‑il siegħa f’individwi b’indeboliment moderat tal-fwied.

Fi studju kliniku ieħor, il-farmakokinetika ta’ abiraterone acetate kienet eżaminata f’individwi b’indeboliment tal-fwied sever (n=8) li kien jeżisti minn qabel (Child-Pugh Klassi Ċ) u fi 8 individwi b’saħħithom bħala kontroll b’funzjoni tal-fwied normali. L-AUC ta’ abiraterone acetate żdied b’madwar 600% u l-porzjon ta’ prodott mediċinali liberu 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 jintuża f’pazjenti b’indeboliment qawwi tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Għal pazjeti li jiżviluppaw tossiċità tal-fwied waqt il-kura, jista’ jkun meħtieġ it-twaqqif tal-kura u 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 riversibbli. It-tibdiliet fl-organi tar-riproduzzjoni u fl-organi sensittivi għall-androġen huma konsistenti mal-farmakoloġija ta’ abiraterone acetate. 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 riversibbli 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 acetate.

Apparti t-tibdiliet fl-organi riproduttivi li dehru fl-istudji kollha ta’ tossiċità fl-annimali, informazzjoni mhux klinika magħmula fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi 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’ karċinoġeniċità 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 acetate u hu speċifiku għal firien. Abiraterone acetate mhux karċinoġeniku f’firien nisa.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose  (E460)

Croscarmellose sodium (E468)

Povidone (E1201)

Sodium laurilsulfate

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate (E572)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn kondizzjonijiet ta’ ħażna speċjali.

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

Fliexken tondi bojod tal-HDPE b’għatu li ma jinfetaħx mit-tfal tal-polypropylene li fihom 120 pillola. Kull pakkett fih flixkun wieħed.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni**

Fuq bażi ta’ kif jaħdem, dan il-prodott mediċinali jista’ jagħmel ħsara lil fetu li qed jiżviluppa; għalhekk nisa li huma tqal jew li jistgħu jkunu 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

*Spanja*

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/20/1512/001

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

Data tal‑ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta 'April 2021

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Abiraterone Accord 500 mg pilloli miksijin b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b’rita fiha 500 mg ta’ abiraterone acetate.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Kull pillola miksija b’rita fiha 253.2 mg ta’ lactose monoidrat u 12 mg ta’ sodium.

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola)

Pillola vjola, miksija b’rita, f’għamla ovali, twila madwar 19-il mm u wiesgħa madwar 11-il mm u mnaqqxa b’“A 7 TN” fuq naħa waħda u “500” fuq in-naħa l-oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Abiraterone Accord huwa indikat flimkien ma’ prednisone jew prednisolone:

* għall-kura ta’ kanċer metastatiku tal-prostata sensittiv 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 1000 mg (żewġ pilloli ta’ 500 mg) bħala doża waħda kuljum li m’għandhiex tittieħed mal-ikel (ara “Metodu ta’ kif għandu jingħata” taħt). Meta wieħed jieħu l-pilloli mal-ikel dan iżid l-esponiment sistemiku għal abiraterone (ara s-sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

*Id-dożaġġ ta’ prednisone jew prednisolone*

Għal mHSPC, Abiraterone Accord jintuża ma’ 5 mg prednisone jew prednisolone kuljum.

Għal mCRPC, Abiraterone Accord 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 wieħed jibda kura, kull ġimagħtejn għall-ewwel tliet xhur tal-kura u kull xahar minn hemm ’il quddiem. Il-pressjoni, il-potassium fis-serum u ż-żamma tal-fluwidi għandhom jiġu mmonitorjati kull xahar. Madankollu, pazjenti b’riskju sinifikanti ta’ insuffiċjenza konġestiva 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 jkunu qed jiġu kkurati b’abiraterone acetate, qis jekk għandekx iżżomm il-livell tal-potassju tal-pazjent ≥ 4.0 mM.

Għall-pazjenti li jiżviluppaw tossiċitajiet ta’ Grad ≥ 3 inklużi pressjoni għolja, ipokalimja, edima u tossiċitajiet oħra li mhumiex mineralokortikojd, il-kura għandha titwaqqaf u għandha tinbeda kura medika xierqa. Kura b’abiraterone acetate 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 Accord, jew inkella ta’ prednisone jew prednisolone, il-kura għandha titkompla fil-jum ta’ wara bid-doża li tittieħed 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 ogħla mill-ogħla 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 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.

*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 ħafif tal-fwied, Child‑Pugh Klassi A.

Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) intwera li jżid l-esponiment sistemiku għal abiraterone acetate b’madwar erba’ darbiet aktar wara għoti ta’ dożi waħdiet ta’ 1000 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’ ħafna dożi 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 Accord 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 Accord 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 acetate fil-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Abiraterone Accord qiegħed biex jintuża mill-ħalq.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-anqas siegħa qabel jew mill-anqas sagħtejn wara l-ikel. Dawn għandhom jinbelgħu sħaħ 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 acetate ma’ prednisone jew prednisolone huwa kontraindikat meta mogħti flimkien ma’ Ra‑223.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Pressjoni għolja, ipokalimja, żamma tal-fluwidi u insuffiċjenza tal-qalb minħabba mineralokortikojd żejjed

Abiraterone acetate jista’ jikkawża pressjoni għolja, ipokalimja u żamma tal-fluwidi (ara s-sezzjoni 4.8) konsegwenza ta’ żieda fil-livelli ta’ mineralokortikojd ġejja minn inibizzjoni ta’ CYP17 (ara s-sezzjoni 5.1). L-għoti tiegħu flimkien ma’ kortikosterojd 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 ħażin minn żiediet fil-pressjoni, ipokalimja (eż., dawk li qegħdin jieħdu glycosides tal-qalb), jew żamma tal-fluwidi (eż., dawk li għandhom insuffiċjenza tal-qalb, anġina pectoris qawwija jew mhux stabbli, infart mijokardijaku riċenti jew arritmija tal-ventrikulu u dawk b’indeboliment qawwi tal-kliewi).

Abiraterone acetate għandu jintuża b’kawtela f’pazjenti bi storja ta’ mard kardjovaskulari. L-istudji tal-Fażi 3 li saru b’abiraterone acetate 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, anġina qawwija jew mhux stabbli, jew insuffiċenzja tal-qalb tal-Klassi III jew IV (studju 301) jew insuffiċenzja 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 mitfugħ il-barra mill-qalb. Fl-istudji 3011 u 302, ġew esklużi pazjenti b’fibrillazzjoni tal-atriju, jew arritmija 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 insuffiċenzja tal-qalb minn Klassi II sa IV ta’ NYHA (fl-istudji 3011 u 302) ma ġietx stabbilita (ara s-sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Qabel ma wieħed jikkura pazjenti li għandhom riskju sinifikanti ta’ insuffiċjenza konġestiva 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 acetate, l-insuffiċjenza tal-qalb għandha tiġi kkurata u għandu jkun hemm l-aħjar funzjoni tal-qalb. Pressjoni għolja, ipokalimja, u żamma tal-fluwidi għandhom jiġu rregolati u kkontrollati. Waqt il-kura, il-pressjoni għolja, il-potassju fis-serum, iż-żamma tal-fluwidi (żieda fil-piż, edima periferali), u sinjali u sintomi oħra ta’ insuffiċjenza konġestiva 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 ipokalimja marbuta ma’ trattament b’abiraterone acetate. Istma l-funzjoni tal-qalb skont kif indikat b’mod kliniku, ibda immaniġġar 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

Żidiet 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 jissuġġerixxu 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 immedjatament 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 jiżviluppaw 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 Accord 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 Ċ ta’ Child‑Pugh). 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 5.2). abiraterone acetate m’għandux jintuża 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-kortikosterojd u protezzjoni f’sitwazzjonijiet ta’ stress

Hija rrakkomandata l-kawtela u għandu jkun hemm monitoraġġ għal insuffiċjenza tal-adrenokortikojd jekk il-pazjenti jitwaqqfu milli jieħdu prednisone jew prednisolone. Jekk abiraterone acetate jitkompla wara li jkunu twaqqfu l-kortikosterojdi, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta’ mineralokortikojd żejjed (ara l-informazzjoni hawn fuq).

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

Densità tal-għadam

Tnaqqis fid-densità tal-għadam jista’ jseħħ f’irġiel b’kanċer metastatiku avvanzat tal-prostata. L-użu ta’ abiraterone acetate flimkien ma’ glukokortikojd 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.

Ipergliċemija

L-użu ta’ glukokortikojdi jista’ jżid l-ipergliċemija, għalhekk iz-zokkor fid-demm għandu jitkejjel b’mod frekwenti f’pazjenti bid-dijabete.

Ipogliċemija

Ġew irrappurtati każijiet ta’ ipogliċemija meta abiraterone acetate 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-demm għandu jiġi mmoniorjat f’pazjenti bid-dijabete.

L-użu mal-kimoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta’ abiraterone acetate flimkien ma’ kimoterapija ċitotossika għadha ma ġietx 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 acetate.

Effetti fuq muskoli skeletriċi

Każijiet ta’ majopatija 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 magħrufin li huma assoċjati b’majopatija/rabdomajolisi.

Interazzjonijiet ma’ prodotti mediċinali oħra

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

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

It-trattament b’abiraterone acetate u prednisone/prednisolone flimkien ma’ Ra-223 huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3) minħabba żieda fir-riskju ta’ ksur u tendenza għal żieda 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 acetate flimkien ma’ prednisone/prednisolone.

Eċċipjent(i) b’effetti magħrufa

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta’, intolleranza għall-galactose, galattożimja jew malassorbiment talglukocose-galactose m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih 24 mg sodium f’kull doża ta’ żewġ pilloli, ekwivalenti għal 1.04% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult.

**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 1000 mg, il-plażma medja ta’ AUC∞ ta’ abiraterone acetate 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’ CYP3A 4, ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il‑farmakokinetiċi ta’ abiraterone acetate.

*Il-potenzjal li jiġu affettwati esponimenti għal mediċini oħra*

Abiraterone acetate huwa impeditur ta’ enzimi CYP2D6 u CYP2C8 li jimmetabolizzaw prodotti mediċinali 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 dextrorphan, 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 prodott mediċinali u ieħor 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’ 1000 mg abiraterone acetate. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorati għal sinjali ta’ tossiċità marbuta ma’ sottostrat ta’ CYP2C8 b’indiċi 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*

Minħabba li t-trattament b’deprivazzjoni ta’ androġen jista’ jtawwal l-intervall QT, hija rrakkomandata l-kawtela meta abiraterone acetate jingħata ma’ prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT jew prodotti mediċinali li kapaċi jinduċu torsades de pointes bħal prodotti mediċinali antiarritmiċi 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 acetate mhuwiex irrakkomandat (ara s-sezzjoni 5.1).

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa f’età li jista’ jkollhom it-tfal

M’hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-użu ta’ abiraterone acetate 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 acetate jew il-metaboliti tiegħu humiex preżenti fis-semen. Huwa meħtieġ kondom jekk il-pazjent ikollu attività sesswali ma’ mara tqila. 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 acetate mhux qiegħed biex jintuża fin-nisa. Abiraterone acetate huwa kontraindikat f’nisa li huma tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigħ

Abiraterone acetate mhuwiex qiegħed biex jintuża fin-nisa.

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Abiraterone Accord m’għandu l-ebda influwenza jew influwenza negliġibbli fuq il-kapaċità ta’ sewqan u tħaddim ta’ magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

F’analiżi ta’ reazzjonijiet avversi ta’ studji komposti ta’ Fażi 3 b’abiraterone acetate, reazzjonijiet avversi li kienu osservati f’≥10% tal-pazjenti kienu edima periferali, ipokalimja, pressjoni għolja, infezzjoni fl-apparat tal-awrina u żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda fl-aspartate aminotransferase.

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

Abiraterone acetate jista’ jikkawża pressjoni għolja, ipokalimja u żamma tal-fluwidi bħala konsegwenza farmakodinamika tal-mekkaniżmu ta’ kif huwa jaħdem. Fi studji ta’ Fażi 3 reazzjonijiet avversi mistennija tal-mineralokortikojd dehru b’mod aktar komuni f’pazjenti kkurati b’abiraterone acetate milli f’pazjenti kkurati bi plaċebo: ipokalimja 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 plaċebo: ipokalimja tal-Gradi 3 u 4 ta’ CTCAE (verżjoni 4.0) kienet ossservata 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 mmaniġġati b’mod mediku b’suċċess. L-użu konkomitanti ta’ kortikosterojd inaqqas l-inċidenza 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 avvanzat 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’ 1000 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-tqegħid fis-suq huma elenkati hawn taħt skont il-kategorija ta’ frekwenza. Kategoriji ta’ frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100): rari (≥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 ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b’dawk l-aktar serji mniżżlin l-ewwel.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 1: Reazzjonijiet avversi identifikati fi studji kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq** | |  |
| **Klassi tas-Sistemi u tal-Organi** | **Reazzjonjiet avversi u frekwenza** | |
| **Infezzjonijiet u infestazzjonijiet** | komuni ħafna: infezzjoni fl-apparat tal-awrina  komuni: sepsis | |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | mhux magħruf: reazzjonjiet anafilattiċi | |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** | mhux komuni: insuffiċjenza adrenali | |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | komuni ħafna: ipokalimja  komuni: ipertrigliċeridemija | |
| **Disturbi fil-qalb** | komuni: insuffiċjenza tal-qalb\*, anġina pektoris, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija  mhux komuni: arritmiji 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 allerġikaa | |
| **Disturbi gastrointestinali** | komuni ħafna: dijarea  komuni: dispepsja | |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** | komuni ħafna: żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda fl-aspartate aminotransferase b  rari: epatite fulminanti, insuffiċjenza akuta tal-fwied | |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** | komuni: raxx | |
| **Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi** | mhux komuni: majopatija, rabdomajolisi | |
| **Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja** | komuni: ematurja | |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** | komuni ħafna: edima periferali | |
| **Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali** | komuni: ksur\*\* | |
| \* Insuffiċjenza tal-qalb tinkludi wkoll insuffiċjenza konġestiva tal-qalb, disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug u tnaqqis fil-porzjon mitfugħ ’il barra  \*\* Ksur jinkludi l-osteoporożi 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 żieda fl-aspartate aminotransferase inklużi żieda fl-ALT, żieda 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%; żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda fl-aspartate aminotransferase 4%; pressjoni għolja 6%; ksur 2%; edima periferali, insuffiċjenza tal-qalb, u fibrillazzjoni tal-atriju 1% kull waħda. Ipertrigliċeridemija u anġina pektoris tal-Grad 3 ta’ CTCAE (verżjoni 4.0) seħħew f’< 1% tal-pazjenti. Infezzjoni fl-apparat urinarju, żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda 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 ECOG 2 fil-linja bażi u wkoll f’pazjenti anzjani (≥75 sena).

Deskrizzjoni ta’ għażla ta’ reazzjonijiet avversi

*Reazzjonijiet kardjovaskulari*

It-tliet studji tal-Fażi 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, anġina qawwija jew mhux stabbli, jew insuffiċenzja 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 plaċebo) fl-istess ħin kienu kkurati b’terapija ta’ ċaħda tal-androġen, il-biċċa 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-Fażi 3 f’pazjenti li kienu qed jieħdu abiraterone acetate kontra pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo kienet kif ġej: fibrillazzjoni tal-atriju 2.6% vs. 2.0%, takikardija 1.9% vs. 1.0%, anġina pectoris 1.7% vs. 0.8%, insuffiċjenza tal-qalb 0.7% vs. 0.2%, u arritmija 0.7% vs. 0.5%,

*Tossiċità tal-fwied*

Tossiċità tal-fwied b’livelli għoljin tal-ALT, AST u bilirubin totali kienu rrappurtati f’pazjenti kkurati b’abiraterone acetate. Fuq il-firxa tal-istudji kliniċi kollha ta’ Fażi 3, tossiċità tal-fwied ta’ gradi 3 u 4 (eż., żidiet ta’ > 5 x l-ULN fl-ALT jew l-AST jew żidiet ta’ > 1.5 x l-ULN fil-bilirubin) kienu rrappurtati f’madwar 6% tal-pazjenti li rċivew abiraterone acetate, is-soltu waqt l-ewwel 3 xhur wara li tinbeda l-kura. Fl-istudju 3011, tossiċità tal-fwied ta’ grad 3 jew 4 ġiet osservata fi 8.4% tal-pazjenti trattati b’abiraterone acetate. Għaxar pazjenti li rċivew abiraterone acetate twaqqfu minħabba tossiċità tal-fwied; tnejn kellhom tossiċità tal-fwied ta’ Grad 2, sitta kellhom tossiċità tal-fwied ta’ Grad 3 u tnejn kellhom tossiċità tal-fwied ta’ Grad 4. Ma miet l-ebda pazjent minħabba tossiċità tal-fwied fl-Istudju 3011. Fl-istudji kliniċi tal-Fażi 3, pazjenti li fil-linja bażi l-ALT jew l-AST tagħhom kien għoli kellhom aktar probabbiltà li jkollhom riżultati għoljin tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied minn dawk li jkunu bdew b’valuri normali. Meta kienu osservati żiediet ta’ > 5 x l-ULN fl-ALT jew fl-AST, jew żidiet ta’ > 3 x l-ULN fil-bilirubin, l-għoti ta’ abiraterone acetate twaqqaf għal ftit żmien jew għalkollox. F’żewġ każijiet kien hemm żieda 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 żiediet ta’ bejn 15 u 40 x l-ULN fil-livelli tal-ALT jew tal-AST u żidiet ta’ bejn 2 u 6 x l-ULN fil-bilirubin. Meta abiraterone acetate twaqqaf, ir-riżultati tat-testitjiet 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 żiedet 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 ġimgħat wara l-aħħar doża ta’ abiraterone acetate). Fi studji kliniċi ta’ Fażi 3, it-twaqqif tal-kura minħabba żidiet 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 plaċebo; ma kienu rrappurtati l-ebda mwiet minħabba 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 x ULN, bilirubin > 1.5 x ULN jew dawk b’epatitie virali attiva jew bis-sintomi jew mard kroniku tal-fwied; axxite jew disturbi ta’ ħruġ ta’ demm minħabba funzjoni ħażina tal-fwied ġew esklużi. Fl-istudju 301, pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST ≥ 2.5 x l-ULN meta ma kienx hemm metastasi tal-fwied u > 5 x 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 ≥ 2.5 x 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 jeħtieġ 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 żdiedu > 20 x 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.

Rapportar ta’ effetti sekondarji ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati effetti sekondarji ssuspettati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

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

M’hemm l-ebda antidot speċifiku. F’każ ta’ doża eċċessiva, l-għoti għandu jitwaqqaf u għandhom jittieħdu miżuri ġenerali ta’ sapport, inkluż il-monitorraġġ għal arritmiji, 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 17α‑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’ mineralokortikojd permezz tal-glandoli adrenal (ara s-sezzjoni 4.4).

Kanċer tal-prostata sensittiv 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-androġen fit-testikoli iżda ma’ jaffettwawx il-produzzjoni tal-androgen permezz tal-glandoli adrenal jew fit-tumur. Kura bi abiraterone 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 jnaqqas it-testosterone u androġeni oħra fis-serum għal livelli anqas minn dawk li jinkisbu permezz ta’ analogi ta’ LHRH waħedhom jew ta’ tneħħija ta’ testikola u l-korda tal-isperma. Dan jiġi minn impediment selettiv tal-enzima CYP 17 li hija meħtieġa għall-biosintesi tal-androġen. PSA jservi ta’ biomarkatur f’pazjenti b’kanċer tal-prostata. Fi studju kliniku ta’ Fażi 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 ġiet stabbilita fi tlett studji kliniċi randomised, ikkontrollati bi plaċebo multiċentriċi ta’ Fażi 3 (studji 3011, 302 u 301) ta’ pazjenti b’mHSPC u mCRPC. L-istudju 3011 irreġistra 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 wieħed ikollu mill-inqas 2 mit-3 fatturi ta’ riskju li ġejjin: (1) Punteġġ ta’ Gleason ta’ ≥8; (2) il-preżenza ta’ 3 leżjonijiet jew aktar fuq skan tal-għadam; (3) preżenza ta’ metastasi fil-vixxri (li teskludi mard tal-għoqod tal-limfa) li tista’ titkejjel. Fil-fergħa attiva, abiraterone acetate ngħata b’doża ta’ 1000 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 irċivew ADT u plaċebos kemm għal abiraterone acetate kif ukoll għall-prednisone. L-istudju 302 ġabar fih pazjenti li qatt ma kienu ħadu docetaxel; filwaqt li l-studju 301 ġabar fih pazjenti li kienu rċivew 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 ngħata f’doża ta’ 1000 mg kuljum flimkien ma’ doża baxxa ta’ prednisone jew prednisolone5 mg darbtejn kuljum. Pazjenti ta’ kontroll irċivew plaċebo u doża baxxa ta’ prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum.

Tibdiliet 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 taħt għal kull studju.

Fl-istudji kollha l-użu ta’ spironolactone ma kienx permess minħabba li spironolactone jintrabat mar-riċettur tal-androġen u jista’ jżid il-livelli ta’ PSA.

***Studju 3011 (pazjenti b’mHSPC b’riskju għoli li tkun għadha kemm ġiet 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 kirurġija għall-kanċer metastatiku tal-prostata ġew esklużi ħlief għal trattament sa 3 xhur ta’ ADT jew kors wieħed ta’ radjazzjoni paljattiva jew terapija kirurġika 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-punteġġ medjan ta’ uġigħ fil-linja bażi, imkejjel permezz tal-Formola l-Qasira tal-Inventarju fil-Qosor tal-Uġigħ (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*) kien 2.0 kemm fil-gruppi tat-trattament kif ukoll tal-Plaċebo. Barra mill-kejl tal-iskopijiet finali koprimarji, il-benefiċċju ġie stmat ukoll bl-użu taż-żmien sa avveniment marbut mal-iskeletru (SRE, *skeletal-related event*), żmien sa terapija sussegwenti għall-kanċer tal-prostata, żmien għall-bidu tal-kimoterapija, żmien għall-progressjoni tal-uġigħ u żmien għall-progressjoni tal-PSA. It-trattament kompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, waqfien tal-kunsens, l-okkorrenza ta’ tossiċità mhux aċċettabbli, jew mewt.

Sopravivenza ħielsa minn progressjoni radjugrafika ġiet iddefinita bħala 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 PCWG 2 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 Tabella2 u Figura1).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 2: Sopravivenza ħielsa minn progressjoni – analiżi stratifikata; popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)** | | |
|  | Abiraterone acetate ma’ Prednisone |  |
|  | AA-P | Plaċebo |
| Individwi li ntagħżlu 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 pa | < 0.0001 |  |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)b | 0.466 (0.394, 0.550) |  |
| Nota: += osservazzjoni ċċensurata, NE=ma tistax tiġi stmata. Il-progressjoni radjugrafika u mewt huma kkunsidrati fid-definizzjoni tal-avveniment rPFS. AA-P= individwi li rċivew abiraterone acetate u prednisone.  a Il-valur p huwa minn test log-rank stratifikat permezz tal-punteġġ PS ECOG (0/1 jew 2) u leżjoni fil-vixxri (nieqsa jew preżenti).  b Proporzjon ta’ periklu huwa minn mudell stratifikat ta’ proporzjonijiet ta’ periklu. Proporzjon ta’ periklu <1 jiffavorixxi AA-P. | | |

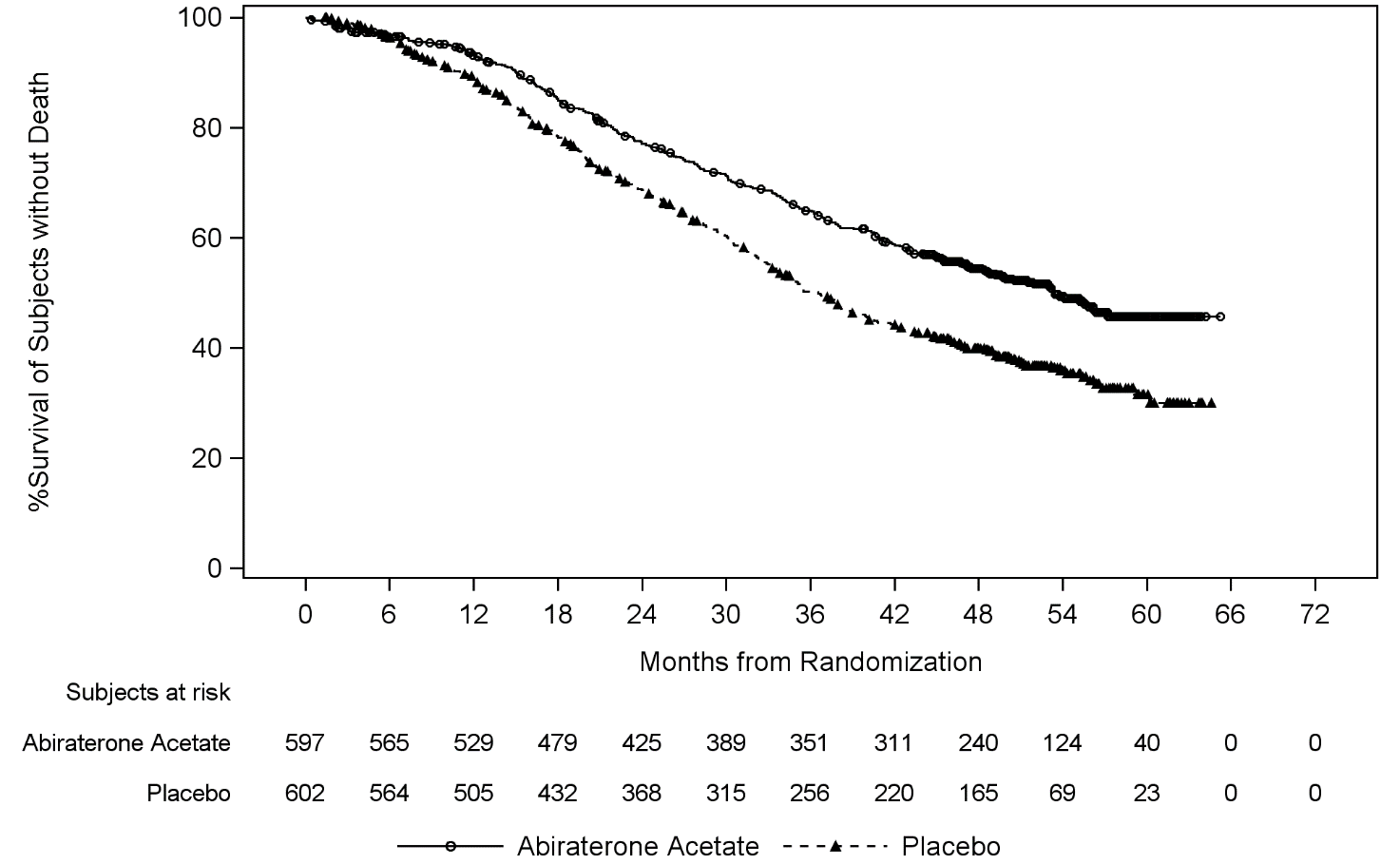
| **Figura 1: Plot Kaplan-Meier ta’ sopravivenza ħielsa minn progressjoni radjufrafika;  popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR 3011)** |
| --- |
| %Individwi mingħajr Progressjoni jew Mewt  Plaċebo  Plaċebo  Individwi f’Riskju  Żmien mill-għażla Arbitrarja |

Titjib 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 Tabella3 u Figura 2).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 3: Sopravivenza Totali ta’ Pazjenti trattati jew b’abiraterone** **acetate jew bi Plaċebo fl-Istudju PCR3011 (Analiżi tal-popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Trattata)** | | |
| **Sopravivenza totali** | **Abiraterone acetate ma’ Prednisone**  **(N=597)** | **Plaċebo**  **(N=602)** |
| Imwiet(%) | 275 (46%) | 343 (57%) |
| Medjan ta’ sopravivenza (xhur)  (CI ta’ 95%) | 53.3  (48.2, NE) | 36.5  (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 ma’ prednisone.

|  |
| --- |
| **Figura 2: Plot Kaplan-Meier ta’ sopravivenza totali; popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata fl-analiżi tal-istudju PCR 3011** |



% ta’Sopravivenza mingħajr Mewt

Plaċebo

Plaċebo

Individwi f’Riskju

Xhur mill-Għażla Arbitrarja

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, ħlief 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 tinġibed xi konklużjoni ta’ sinifikat.

Barra t-titjib osservat fis-sopravivenza globali u f’rPFS, intwera benefiċcju għal abiraterone acetate vs. trattament bi plaċebo 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-Uġigħ‑Formola Qasira (BPI‑SF - *Brief Pain Inventory‑Short Form*) għall-agħar uġigħ fl-aħħar 24 siegħa kien ikkunsidrat mingħajr sintomi, u punteġġ ta’ 2‑3 kien ikkunsidrat bħala sintomi ħfief.

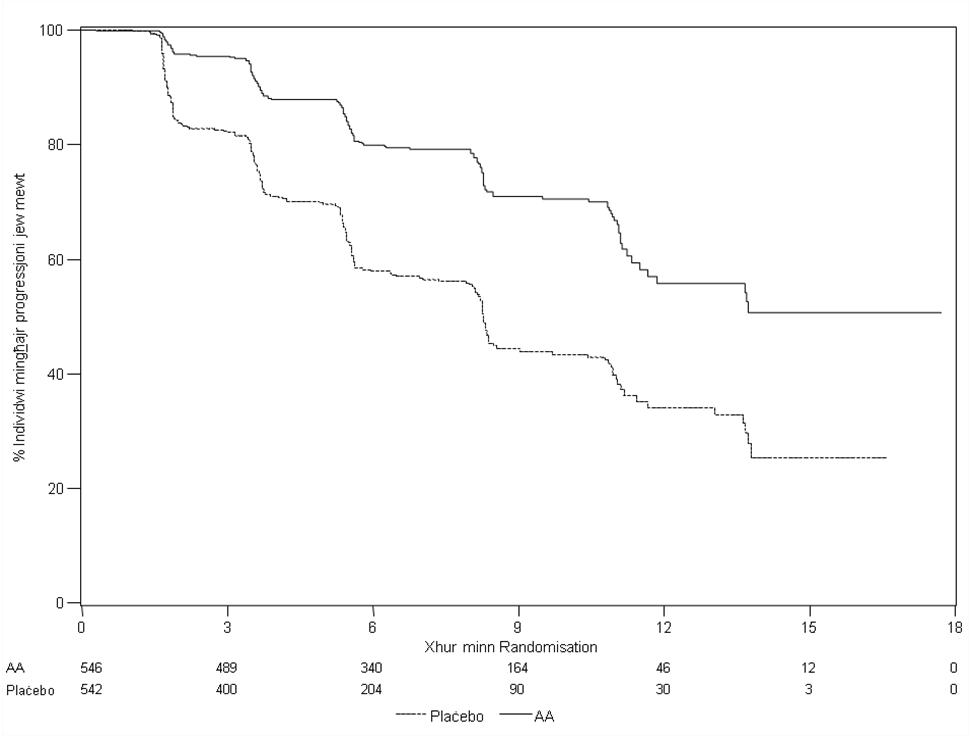
Fl-istudju 302, (n=1088) l-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta’ 71 sena għall-pazjenti kkurati b’abiraterone acetate flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u 70 sena għall-pazjenti kkurati bi plaċebo flimkien ma’ prednisone jew prednisolone. In-numru ta’ pazjenti kkurati b’abiraterone 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. Ħamsin 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-vixxri ġew esklużi. Il-ko-skopijiet prinċipali finali ta’ effikaċja kienu sopravivenza globali (*overall survival)* u sopravivenza ħielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda (rPFS *radiographic progression-free survival*). Apparti l-kejl tal-ko-skopijiet prinċipali finali, il-benefiċċju kien stmat ukoll billi ntuża ż-żmien sa ma ntużaw l-opjati għall-uġigħ tal-kanċer, iż-żmien biex tinbeda l-kimoterapija ċitotossika, iż-żmien biex ikun hemm deterjorament ta’ ≥ punt 1 fil-punteġġ ta’ prestazzjoni tal-ECOG u ż-żmien għall-progressjoni tal-marda b’PSA ibbażat fuq il-kriterji tal-Grupp ta’ Ħidma 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 radjugrafika tal-marda skont kif jiddeċiedi l-investigatur.

Sopravivenza ħielsa 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*) (għal-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 plaċebo 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, mingħajr 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma** | | |
|  | **Abiraterone acetate**  **(N=546)** | **Plaċebo**  **(N=542)** |
| **Sopravivenza ħielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda (rPFS)** |  |  |
| Progressjoni tal-marda jew mewt | 150 (28%) | 251 (46%) |
| Medjan ta’ rPFS f’xhur  (95% CI) | Ma ntlaħaqx  (11.66; NE) | 8.3  (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 | | |

**Figura 3: Kurvi Kaplan Meier ta’ sopravivenza ħielsa 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma**

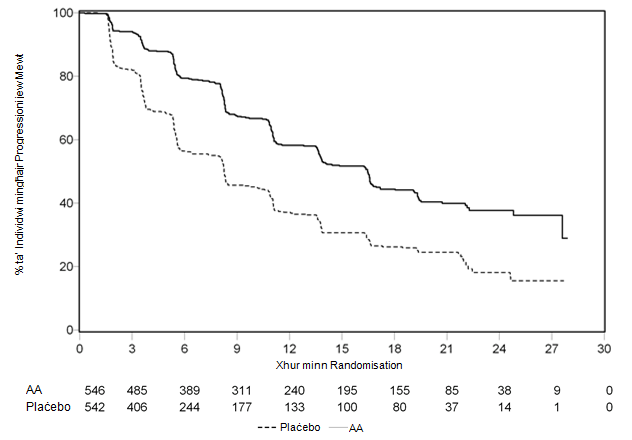
AA=Abiraterone Acetate

Madankollu, dejta fuq l-individwi kompliet tinġabar 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’ sensittivtà 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 ħielsa 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 tneħħija 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 ħielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)** |  |  |
| Progressjoni jew mewt | 271 (50%) | 336 (62%) |
| Medjan ta’ rPFS f’xhur  (95% CI) | 16.5  (13.80; 16.79) | 8.3  (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-punteġġ tal-ECOG (0 jew 1) fil-linja bażi  \*\* Proporzjon ta’ periklu < 1 huwa favur abiraterone acetate | | |

**Figura 4: Kurvi Kaplan Meier ta’ sopravivenza ħielsa 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma (Fit-tieni analiżi interim ta’ OS ‑ eżaminata mill-ġdid mill-investigatur)**

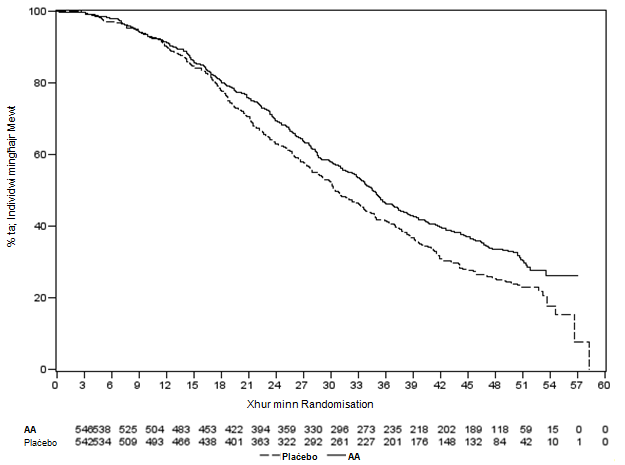
AA=Abiraterone Acetate

Analiżi interim (IA - *interim analysis*) ippjanata 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 tiġi segwita wara din l-IA.

L-analiżi finali ppjanata għal OS saret wara li kienu osservati 741 mewt (medjan ta’ segwiment ta’ 49 xahar). Ħamsa 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 acetate 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 rċivew abiraterone acetate bħala 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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma** | | | |
|  | **Abiraterone acetate**  **(N=546)** | **Plaċebo**  **(N=542)** | |
| **Analiżi interim ta’ sopravivenza** |  |  | |
| Imwiet (%) | 147 (27%) | 186 (34%) | |
| Medjan ta’ sopravivenza (xhur)  (95% CI) | Ma ntlaħaqx  (NE; NE) | 27.2  (25.95; NE) | |
| valur p\* | 0.0097 | | |
| Proporzjon ta’ periklu\*\* (95% CI) | 0.752 (0.606; 0.934) | | |
| **Analiżi finali ta’ sopravivenza** |  | | |
| Imwiet (%) | 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 anaolgi ta’ LHRH jew tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma, analiżi 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 wieħed 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 wieħed 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 acetate mill-grupp ta’ plaċebo (62% vs. 24%; p < 0.0001). F’individwi b’mard fit-tessut artab li jista’ jitkejjel, dehru żidiet sinifikanti fin-numru ta’ risponsi sħaħ u parzjali tat-tumur bil-kura ta’ abiraterone acetate.

Żmien sabiex jibdew jintużaw l-opjati għall-uġigħ tal-kanċer: Iż-żmien medjan sabiex jibdew jintużaw l-opjati għall-uġigħ 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 plaċebo (HR=0.721; 95% CI: [0.614; 0.846], p < 0.0001).

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

Żmien sabiex ikun hemm deterjorament ta’ ≥ 1 punt wieħed fil-prestazzjoni tal-ECOG: Iż-żmien medjan sabiex ikun hemm deterjorament ta’ ≥ 1 punt wieħedfil-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-plaċebo (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 sħiħ jew parzjali skont il-kriterji RECIST (id-daqs tal-għoqda tal-limfa fil-linja bażi kien jeħtieġ li jkun ≥ 2 ċm biex jitqies bħala leżjoni fil-mira). Il-proporzjon ta’ individwi b’mard li jista’ jitkejjel fil-linja bażi li kellhom rispons oġġettiv kien ta’ 36% fil-grupp ta’ abiraterone acetate u 16% fil-grupp ta’ plaċebo (p < 0.0001).

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

Żmien 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-plaċebo (p=0.0028). Iż-żmien medjan għad-degradazzjoni f’FACT-P (Punteġġ Totali) kien ta’ 12.7 xhur fil-grupp ta’ abiraterone acetate u 8.3 xhur fil-grupp ta’ plaċebo.

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

Studju 301 daħħal fih pazjenti li qabel kienu rċivew 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 bażi/fuq l-aktar punt baxx li kellu l-pazjent) flimkien ma’ żvilupp radjugrafiku 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.

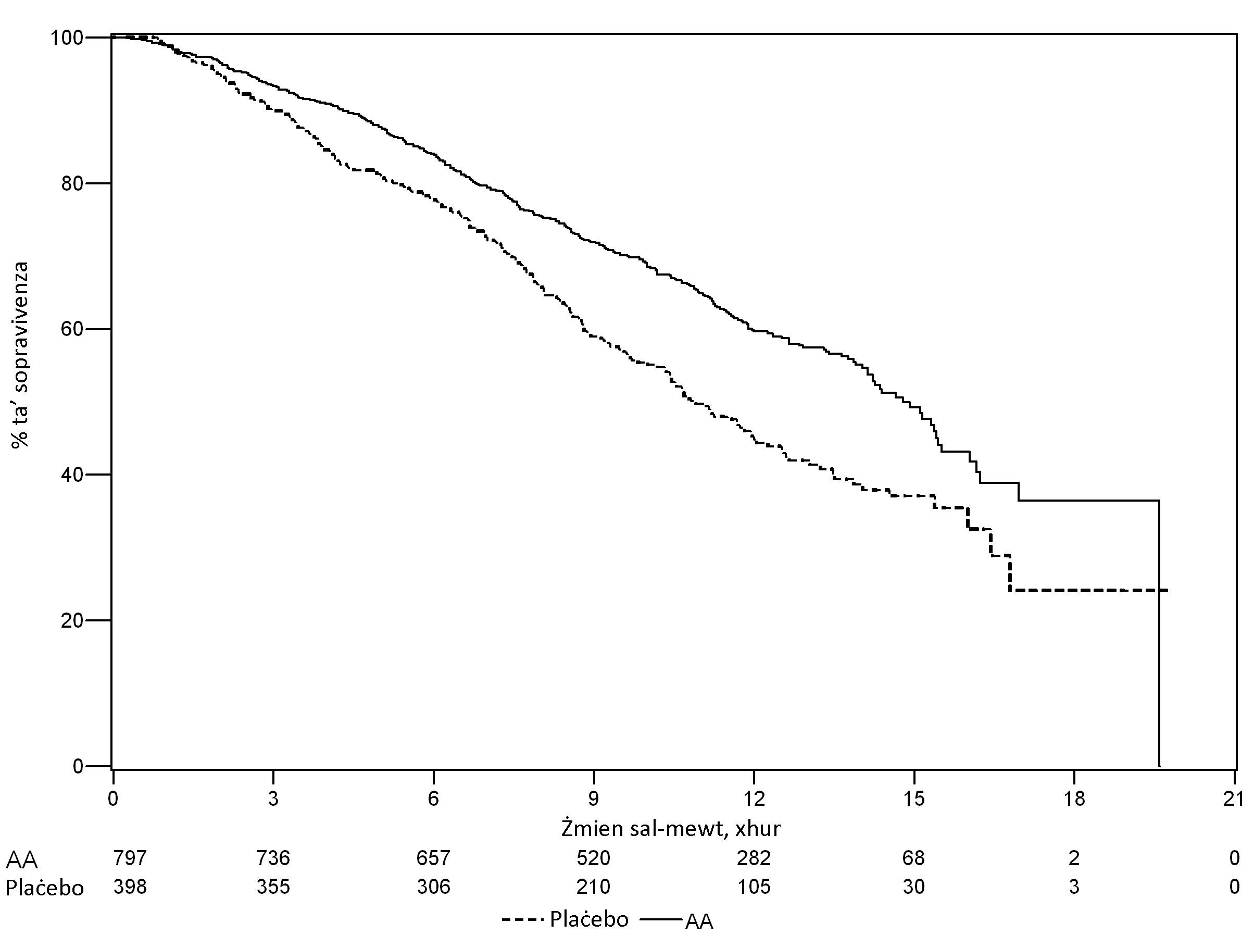
L-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta’ 69 sena (firxa 39-95). In-numru ta’ pazjenti kkurati b’abiraterone acetate skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 737 (93.2%), Suwed 28 (3.5%), Asjatiċi 11 (1.4%) u razez oħra 14 (1.8%). Ħdax fil-mija tal-pazjenti li ddaħħlu fl-istudju kellhom punteġġ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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabella 7: Total ta’ sopravivenza ta’ pazjenti kkurati jew b’abiraterone acetate jew inkella bi plaċebo flimkien ma’ prednisone jew prednisolone u analogi ta’ LHRH jew tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma** | | |
|  | **Abiraterone acetate**  **(N=797)** | **Plaċebo**  **(N=398)** |
| **Analiżi 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 pa | < 0.0001 | |
| Proporzjon ta’ periklu (95% CI)b | 0.646 (0.543; 0.768) | |
| **Analiżi 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’ uġigħ (nieqes vs. preżenti), l-għadd ta’ skedi ta’ kimoterpija li ngħataw qabel (1 vs. 2), u t-tip ta’ żvilupp tal-marda (PSA biss vs. radjugrafiku).  b Il-proporzjon ta’ periklu jiġi kkalkulat permezz ta’ mudell tal-periklu proporzjonali stratifikat. Proprzjon ta’ periklu < 1 jiffavorixxi abiraterone acetate | | |

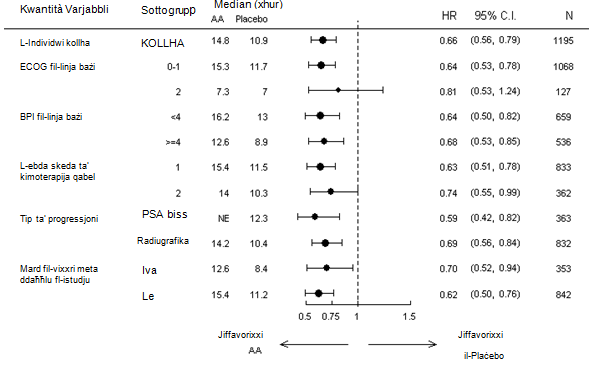
Fil-punti ta’ żmien kollha ta’ evalwazzjoni wara l-ewwel ftit xhur ta’ kura, proporzjon akbar ta’ pazjenti kkurati b’abiraterone acetate baqgħu ħajjin, meta mqabbla mal-proporzjon ta’ pazjenti kkurati bi plaċebo (ara Figura 6).

**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 tneħħija qabel ta’ testikola u l-korda tal-isperma**

AA=Abiraterone Acetate

Analiżi 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-Uġigħ; C.I.=intervall ta’ kunfidenza; ECOG=punteġġ ta’ kapaċità tal-Koperattiva tal-Grupp tal-Onkoloġija 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 rċivew abiraterone acetate wrew rata ogħla b’mod sinifikanti fir-rispons tal-PSA totali (ddefinit bħala tnaqqis ta’ ≥ 50% mill-linja bażi), meta mqabbla ma’ pazjenti li rċivew plaċebo, 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 plaċebo (HR=0.580; 95% CI: [0.462; 0.728], p < 0.0001).

Is-sopravivenza medjana mingħajr żvilupp radjugrafiku kienet ta’ 5.6 xhur għal pazjenti kkurati bi abiraterone acetate u 3.6 xhur għal pazjenti li rċivew plaċebo (HR**=**0.673; 95% CI: [0.585; 0.776], p < 0.0001).

Uġigħ

Il-proporzjon ta’ pazjenti li taffielhom l-uġigħ kien sinifikament ogħla b’mod statistiku fil-grupp ta’ abiraterone acetate milli fil-grupp ta’ plaċebo (44% vs. 27%, p=0.0002). Wieħed li ttaffielu l-uġigħ kien iddefinit bħala pazjent li ħass tnaqqis ta’ mill-anqas 30% mil-linja bażi fil-punteġġ BPI‑SF tal-qawwa tal-agħar uġigħ fl-aħħar 24 siegħa mingħajr kwalunkwe żieda fil-punteġġ tal-użu ta’ analġeżiċi osservat f’żewġ stimi konsekuttivi erba’ ġimgħat bogħod minn xulxin. Dawk il-pazjenti b’punteġġ ta’ uġigħ ta’ ≥ 4 fil-linja bażi u mill-anqas punteġġ wieħed ta’ uġigħ wara l-linja bażi biss kienu analizzati (N=512) għal uġigħ li taffa.

Proporzjon aktar baxx ta’ pazjenti kkurati bi abiraterone acetate kellhom żvilupp fl-uġigħ meta mqabbel ma’ pazjenti li ħadu plaċebo fix-xhur 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) u 18 (35% vs. 46%). Żvilupp fl-uġigħ kien iddefinit bħala żieda ta’ ≥ 30% mil-linja bażi fil-punteġġ BPI‑SF tal-qawwa tal-agħar uġigħ fl-aħħar 24 siegħa mingħajr tnaqqis fil-punteġġ tal-użu ta’ analġeżiċi osservat f’żewġ visti konsekuttivi, jew żieda ta’ ≥ 30% fil-punteġġ ta’ użu ta’ analġeżiċi osservat f’żewġ visti konsekuttivi. Iż-żmien għall-iżvilupp fl-uġigħ fit-25th percentile kien ta’ 7.4 xhur fil-grupp ta’ abiraterone acetate, versus 4.7 xhur fil-grupp ta’ plaċebo.

Każijiet b’rabta skeletrika

Proporzjon aktar baxx ta’ pazjenti fil-grupp ta’ abiraterone acetate kellhom każijiet skeletriċi meta mqabbla mal-grupp ta’ plaċebo 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 acetate kien id-doppju ta’ dak fil-grupp ta’ kontroll b’9.9 xhur versus 4.9 xhur. Każ b’rabta skeletrika kien iddefinit bħala ksur patoloġiku, tagħfis fuq is-sinsla, radjazzjoni tal-għadam bħala kura li ttaffi l-uġigħ jew operazzjoni fl-għadam.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini neħħiet 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 avvanzat tal-prostata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Wara l-għoti ta’ abiraterone acetate, il-farmakokinetika ta’ abiraterone u abiraterone acetate kienet studjata f’individwi b’saħħithom, f’pazjenti b’kanċer metastatiku avvanzat 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 għoti ta’ abiraterone acetate mill-ħalq fi stat ta’ sawm, iż-żmien biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni ta’ abiraterone fil-plażma huwa ta’ madwar sagħtejn.

L-għoti ta’ abiraterone acetate mal-ikel, meta mqabbel ma’ għoti fi stat ta’ sawm, iwassal għal żieda sa 10 darbiet [AUC] u sa 17‑il darba [Cmax] fl-esponiment sistemiku medju għal abiraterone, skont il-kontenut ta’ xaħam tal-ikla. Meta titqies id-differenza normali fil-kontenut u l-kompożizzjoni tal-ikliet, it-teħid ta’ abiraterone mal-ikel għandu l-possibbiltà li jwassal għal esponiment li jvarjaw ħafna. Għalhekk, abiraterone acetate m’għandux jittieħed mal-ikel. Għandu jittieħed mill-anqas siegħa qabel jew mill-anqas sagħtejn wara l-ikel. 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 acetate jiġi ddistribwit b’mod estensiv fit-tessuti periferali.

Bijotrasformazzjoni

Wara l-għoti mill-ħalq ta’ abiraterone acetate 14C bħala kapsuli, abiraterone acetate jiġi idrolizzat f’abiraterone, li mbagħad jgħaddi minn metaboliżmu 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 siegħa fuq bażi ta’ dejta minn individwi f’saħħithom. Wara għoti mill-ħalq ta’ 1000 mg abirateroneacetate 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. Esponiment sistemiku għal abiraterone acetate wara doża waħda ta’ 1000 mg mill-ħalq 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 jeħtieġx 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 acetate wara doża waħda ta’ 1,000 mg mill-ħalq żdied b’madwar 11% u 260% f’individwi li diġà kellhom indeboliment tal-fwied ħafif u moderat, rispettivament. Il-half-life medja ta’ abiraterone acetate titwal għal madwar 18‑il siegħa f’individwi b’indeboliment ħafif tal-fwied u għal madwar19‑il siegħa f’individwi b’indeboliment moderat tal-fwied.

Fi studju kliniku ieħor, il-farmakokinetika ta’ abiraterone acetate kienet eżaminata f’individwi b’indeboliment tal-fwied sever (n=8) li kien jeżisti minn qabel (Child-Pugh Klassi Ċ) 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’ prodott mediċinali liberu 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 jintuża f’pazjenti b’indeboliment qawwi tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Għal pazjeti li jiżviluppaw tossiċità tal-fwied waqt il-kura, jista’ jkun meħtieġ it-twaqqif tal-kura u 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 riversibbli. It-tibdiliet fl-organi tar-riproduzzjoni u fl-organi sensittivi għall-androġen huma konsistenti mal-farmakoloġija ta’ abiraterone acetate. 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 riversibbli 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 acetate.

Apparti t-tibdiliet fl-organi riproduttivi li dehru fl-istudji kollha ta’ tossiċità fl-annimali, informazzjoni mhux klinika magħmula fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi 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’ karċinoġeniċità 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 acetate u hu speċifiku għal firien. Abiraterone acetate mhux karċinoġeniku f’firien nisa.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium (E468)

Hypromellose

Sodium laurilsulfate

Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate (E572)

Kisja tar-rita

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (E1521)

Talc (E553 b)

Red iron oxide (E172)

Black iron oxide (E172)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

**6.4** **Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandu bżonn ebda kondizzjoni ta’ ħażna speċjali.

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

Folji ta’ PVC/PVdC-aluminju mtaqbbin ta’ doża unitarja ta’ 56 x 1, 60 x 1 u/jew 112 x 1 pillola miksija b’rita f’kaxxa tal-kartun.

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Fuq bażi ta’ kif jaħdem, dan il-prodott mediċinali jista’ jagħmel ħsara lil fetu li qed jiżviluppa; għalhekk, nisa li huma tqal jew li jistgħu jkunu 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/20/1512/002

EU/1/20/1512/003

EU/1/20/1512/004

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

Data tal‑ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta 'April 2021

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ.**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI MILL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli mill-ħruġ tal-lott

Synthon Hispania S.L.

Castelló 1

Polígono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat

Spanja

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

In-Netherlands

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,

08040 Barcelona, Spanja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice,

Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

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

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

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ta’ tabib.

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZONI GĦAT‑TQEGĦID FIS-SUQ**

* **Rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà (PSUR)**

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

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJ7ONIJIET 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’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**A. TIKKETTAR**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA 250 mg**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Abiraterone Accord 250 mg pilloli

abiraterone acetate

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

Kull pillola fiha 250 mg abiraterone acetate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

120 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

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

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Nisa li huma tqal jew nisa li jistgħu jkunu tqal m’għandhomx imissu Abiraterone Accord mingħajr ingwanti.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

Armi l-kontenut mhux użat b’mod xieraq skont kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/20/1512/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Abiraterone Accord 250 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

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN 250 mg**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Abiraterone Accord 250 mg pilloli

abiraterone acetate

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

Kull pillola fiha 250 mg abiraterone acetate.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

120 pillola

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

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

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Nisa li huma tqal jew nisa li jistgħu jkunu tqal m’għandhomx imissu Abiraterone Accord mingħajr ingwanti.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

Armi l-kontenut mhux użat b’mod xieraq skont kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/20/1512/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA 500 mg**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Abiraterone Accord 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 u sodium.

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

56 x 1 pillola miksija b’rita

60 x 1 pillola miksija b’rita

112 x 1 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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

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

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

Nisa li huma tqal jew nisa li jistgħu jkunu tqal m’għandhomx imissu Abiraterone Accord mingħajr ingwanti.

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

Armi l-kontenut mhux użat kif jixraq skont il-ħtiġijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/20/1512/002

EU/1/20/1512/003

EU/1/20/1512/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Abiraterone Accord 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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA 500 mg**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Abiraterone Accord 500 mg pilloli

abiraterone acetate

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**B. FULJETT TA’ TAGĦRIF**

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Abiraterone Accord 250 mg pilloli**

abiraterone acetate

**Aqra l-fuljett ta’ tagħrif kollu bir-reqqa qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet 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 effetti sekondarji kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Abiraterone Accordu għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Abiraterone Accord

3. Kif għandek tieħu Abiraterone Accord

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Abiraterone Accord

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1.** **X’inhu Abiraterone Accord u gћalxiex jintuża**

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

Meta Abiraterone Accord 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 tieħu din il-mediċina it-tabib tiegħek se jordnalek ukoll mediċina oħra msejħa 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 tieħu Abiraterone Accord**

**Tiħux Abiraterone Accord**

* jekk inti allerġiku għal abiraterone acetate jew għal xi ingredjenti oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla f’taqsima 6).
* jekk inti mara, speċjalment jekk inti tqila. Abiraterone Accord qiegħed biex jintuża biss f’pazjenti rġiel.
* jekk inti għandek ħsara qawwija fil-fwied.
* flimkien ma’ Ra-223 (li jintuża biex jitratta kanċer tal-prostata).

Tiħux din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn t’hawn fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina:

* 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 oħra 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 nefħa fis-saqajn, fl-egħkiesi, jew fir-riġlejn
* jekk inti ħadt 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-ġilda jew l-abjad tal-għajnejn jisfaru, l-awrina tiskura, jew nawsja jew rimettar severi, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta’ problemi fil-fwied. B’mod rari, jista’ jiġri li l-fwied ma jibqax jaħdem (imsejħa insuffiċjenza akuta tal-fwied), li jista’ jwassal għall-mewt.

Jista’ jseħħ tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-ġibda sesswali (libido), dgħufija fil-muskoli u/jew uġigħ fil-muskoli.

Abiraterone Accord m’għandux jingħata flimkien ma’ Ra-223 minħabba żieda possibbli fir-riskju ta’ ksur fl-għadam jew mewt.

Jekk tippjana li tieħu Ra-223 wara trattament b’Abiraterone Accord 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, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

**Monitoraġġ tad-demm**

Din il-mediċina tista’ taffettwalek il-fwied, u inti jista’ ma jkollokx sintomi. Meta inti tkun qed tieħu din il-mediċina, kull tant żmien it-tabib tiegħek se jiċċekkjalek 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 Accord jinbela’ bi żball minn tfal jew adoloxxenti, mur l-isptar immedjatament u ħu l-fuljett ta’ tagħrif miegħek biex turih lit-tabib tal-emerġenza.

**Mediċini oħra u Abiraterone Accord**

Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, dan l-aħħar ħadt jew stajt ħadt xi mediċini oħra. Dan huwa importanti għaliex Abiraterone Accord jista’ jżid l-effetti ta’ numru ta’ mediċini li jinkludu mediċini għall-qalb, trankwillanti, xi mediċini għad-dijabete, mediċini magħmulin minn ħxejjex (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 Accord. Dan jista’ jwassal għal effetti sekondarji jew biex Abiraterone Accord ma’ jaħdimx tajjeb daqs kemm wieħed jistenna.

It-trattament b’deprivazzjoni ta’ androġen 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-uġigħ 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 Accord mal-ikel**

* Din il-mediċina m’għandhiex tittieħed mal-ikel (ara s-sezzjoni 3. “Kif għandek tieħu din il-mediċina”).
* Meta tieħu Abiraterone Accord mal-ikel dan jista’ jikkawża effetti sekondarji.

**Tqala u treddigħ Abiraterone Accord mhux qiegħed biex jintuża minn nisa.**

* **Din il-mediċina tista’ tikkawża ħsara lit-tarbija li għadha ma twilditx jekk tittieħed minn nisa tqal.**
* **Nisa tqal jew li jistgħu jkunu tqal għandhom jilbsu ngwanti jekk ikollhom bżonn imissu din il-mediċina.**
* **Jekk inti qed ikollok x’taqsam ma’ mara li tista’ toqroġ tqila uża kondom u metodu effettiv ieħor ta’ kontroll tat-tqala.**
* **Jekk qed ikollok x’taqsam ma’ mara tqila, uża kondom sabiex tipproteġi lit-tarbija li għadha ma twilditx.**

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

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

**Abiraterone Accord fih lactose u sodium**

* Din il-mediċina fiha lactose (tip ta’ zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
* Din il-mediċina fiha wkoll anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’doża ta’ kuljum ta’ erba’ pilloli, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**3. Kif gћandek tieћu Abiraterone Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk m’intix ċert.

**Kemm għandek tieħu**

Id-doża rakkomandata hija ta’ 1000 mg (erba’ pilloli) darba kuljum.

**Meta tieħu din il-mediċina**

* Ħu din il-mediċina mill-ħalq.
* **Tiħux Abiraterone Accord mal-ikel**.
* **Ħu Abiraterone Accord mill-anqas siegħa qabel jew** **mill-anqas sagħtejn wara li tiekol** (ara s-sezzjoni 2, **“**Abiraterone Accord mal-ikel”).
* Ibla’ l-pilloli sħaħ mal-ilma.
* Tfarrakx il-pilloli.
* Abiraterone Accord jittieħed ma’ mediċina msejħa 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 Accord.
* L-ammont ta’ prednisone jew prednisolone li inti tieħu jista’ jkollu bżonn jinbidel jekk inti jkollok emerġenza medika. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk inti għandekx bżonn tibdel l-ammont ta’ prednisone jew prednisoloneli 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 tieħu Abiraterone Accord u prednisone jew prednisolone.

**Jekk tieħu Abiraterone Accord aktar milli suppost**

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

**Jekk tinsa tieħu Abiraterone Accord**

* Jekk tinsa tieħu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone, ħu d-doża tiegħek tas-soltu l-għada.
* Jekk tinsa tieħu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone għal aktar minn jum wieħed, kellem lit-tabib tiegħek mingħajr dewmien.

**Jekk tieqaf tieħu Abiraterone Accord**

Tiqafx tieħu Abiraterone Accord 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-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Ieqaf ħu Abiraterone Accord u ara tabib minnufih jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:**

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

**Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

**Komuni ħafna** (jista’ jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10):

Ilma fir-riġlejn 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, uġigħ fis-sider, qalb tħabbat irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju), insuffiċjenza tal-qalb, rata mgħaġġla ta’ taħbit tal-qalb, infezzjonijiet severi msejħa 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 uġigħ muskolari.

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

Irritazzjoni pulmonari (li tissejjaħ ukoll alveolite allerġika).

Il-fwied ma jibqax jaħdem (li tissejjaħ ukoll insuffiċjenza akuta tal-fwied).

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

Attakk ta’ qalb, bidliet fl-ECG – elettrokardjogramm (intervall QT mtawwal), u reazzjonijiet allerġiċi serji b’diffikultà biex tibla’ jew biex tieħu n-nifs, wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma minfuħin, jew raxx bil-ħakk.

Jista’ jseħħ telf tal-għadam f’irġiel ikkurati għall-kanċer tal-prostata. Abiraterone Accord flimkien ma’ prednisone jew prednisolone jista’ jżid it-telf tal-għadam.

**Rapportar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Abiraterone Accord**

* Żomm din il-mediċina fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
* Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* Dan il-prodott mediċinali m’għandu bżonn ebda kondizzjoni ta’ ħażna speċjali.
* Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar 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 Accord**

* Is-sustanza attiva hija abiraterone acetate. Kull pillola fiha 250 mg abiraterone acetate.
* L-ingredjenti l-oħra huma lactose monohydrate, cellulose, microcrystalline (E460), croscarmellose sodium (E468), povidone (E1201), sodium laurilsulfate, silica, colloidal anhydrous u magnesium stearate (E572) (ara sezzjoni 2, “Abiraterone Accord fih lactose u sodium”).

**Kif jidher Abiraterone Accord u l-kontenut tal-pakkett**

* Il-pilloli Abiraterone Accord huma pilloli bojod sa offwajt, ovali, twal madwar 16-il mm u wesgħin madwar 9.5 mm, imnaqqxa b’“ATN” fuq naħa waħda u “250” fuq in-naħa l-oħra.
* Il-pilloli jiġu fi flixkun tal-HDPE b’għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull flixkun fih 120 pillola. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixkun wieħed.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**Il-Manifattur**

Synthon Hispania S.L.

Castelló 1

Polígono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat

Spanja

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

In-Netherlands

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,

08040 Barcelona, Spanja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice,

Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Abiraterone Accord 500 mg pilloli miksijin b’rita**

abiraterone acetate

**Aqra l-fuljett ta’ tagħrif kollu bir-reqqa qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet 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 effetti sekondarji kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Abiraterone Accord u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Abiraterone Accord

3. Kif għandek tieħu Abiraterone Accord

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Abiraterone Accord

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1.** **X’inhu Abiraterone Accord u gћalxiex jintuża**

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

Meta Abiraterone Accord 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 tieħu din il-mediċina it-tabib tiegħek se jordnalek ukoll mediċina oħra msejħa 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 tieħu Abiraterone Accord**

**Tiħux Abiraterone Accord**

* jekk inti allerġiku għal abiraterone acetate jew għal xi ingredjenti oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla f’taqsima 6).
* jekk inti mara, speċjalment jekk inti tqila. Abiraterone Accord qiegħed biex jintuża biss f’pazjenti rġiel.
* jekk inti għandek ħsara qawwija fil-fwied.
* flimkien ma’ Ra-223 (li jintuża biex jitratta kanċer tal-prostata).

Tiħux din il-mediċina jekk xi waħda minn dawn t’hawn fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina:

* 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 oħra 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 nefħa fis-saqajn, fl-egħkiesi, jew fir-riġlejn
* jekk inti ħadt 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-ġilda jew l-abjad tal-għajnejn jisfaru, l-awrina tiskura, jew nawsja jew rimettar severi, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali jew sintomi ta’ problemi fil-fwied. B’mod rari, jista’ jiġri li l-fwied ma jibqax jaħdem (imsejħa insuffiċjenza akuta tal-fwied), li jista’ jwassal għall-mewt.

Jista’ jseħħ tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-ġibda sesswali (libido), dgħufija fil-muskoli u/jew uġigħ fil-muskoli.

Abiraterone Accord m’għandux jingħata flimkien ma’ Ra-223 minħabba żieda possibbli fir-riskju ta’ ksur fl-għadam jew mewt.

Jekk tippjana li tieħu Ra-223 wara trattament b’Abiraterone Accord 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, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

**Monitoraġġ tad-demm**

Din il-mediċina tista’ taffettwalek il-fwied, u inti jista’ ma jkollokx sintomi. Meta inti tkun qed tieħu din il-mediċina, kull tant żmien it-tabib tiegħek se jiċċekkjalek 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 Accord jinbela’ bi żball minn tfal jew adoloxxenti, mur l-isptar immedjatament u ħu l-fuljett ta’ tagħrif miegħek biex turih lit-tabib tal-emerġenza.

**Mediċini oħra u Abiraterone Accord**

Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir qabel tieħu kwalunkwe mediċina.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, dan l-aħħar ħadt jew stajt ħadt xi mediċini oħra. Dan huwa importanti għaliex Abiraterone Accord jista’ jżid l-effetti ta’ numru ta’ mediċini li jinkludu mediċini għall-qalb, trankwillanti, xi mediċini għad-dijabete, mediċini magħmulin minn ħxejjex (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 Accord. Dan jista’ jwassal għal effetti sekondarji jew biex Abiraterone Accord ma’ jaħdimx tajjeb daqs kemm wieħed jistenna.

It-trattament b’deprivazzjoni ta’ androġen 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-uġigħ 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 Accord mal-ikel**

* Din il-mediċina m’għandhiex tittieħed mal-ikel (ara s-sezzjoni 3. “Kif għandek tieħu din il-mediċina”).
* Meta tieħu Abiraterone Accord mal-ikel dan jista’ jikkawża effetti sekondarji.

**Tqala u treddigħ Abiraterone Accord mhux qiegħed biex jintuża minn nisa.**

* **Din il-mediċina tista’ tikkawża ħsara lit-tarbija li għadha ma twilditx jekk tittieħed minn nisa tqal.**
* **Nisa tqal jew li jistgħu jkunu tqal għandhom jilbsu ngwanti jekk ikollhom bżonn imissu din il-mediċina.**
* **Jekk inti qed ikollok x’taqsam ma’ mara li tista’ toħroġ tqila uża kondom u metodu effettiv ieħor ta’ kontroll tat-tqala.**
* **Jekk qed ikollok x’taqsam ma’ mara tqila, uża kondom sabiex tipproteġi lit-tarbija li għadha ma twilditx.**

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

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

**Abiraterone Accord fih lactose u sodium**

* Din il-mediċina fiha lactose (tip ta’ zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
* Din il-mediċina fiha wkoll 24 mg ta’ sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir) f’kull doża ta’ żewġ pilloli. Dan huwa ekwivalenti għal 1.04 % tal-ammont massimu rakkomandat ta’ sodium li ghandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

**3. Kif gћandek tieћu Abiraterone Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk m’intix ċert.

**Kemm għandek tieħu**

Id-doża rakkomandata hija ta’ 1000 mg (żewġ pilloli) darba kuljum.

**Meta tieħu din il-mediċina**

* Ħu din il-mediċina mill-ħalq.
* **Tiħux Abiraterone Accord mal-ikel**.
* **Ħu Abiraterone Accord mill-anqas siegħa qabel jew** **mill-anqas sagħtejn wara li tiekol** (ara s-sezzjoni 2, **“**Abiraterone Accord mal-ikel”).
* Ibla’ l-pilloli sħaħ mal-ilma.
* Tfarrakx il-pilloli.
* Abiraterone Accord jittieħed ma’ mediċina msejħa 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 Accord.
* L-ammont ta’ prednisone jew prednisolone li inti tieħu jista’ jkollu bżonn jinbidel jekk inti jkollok emerġenza medika. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk inti għandekx bżonn tibdel l-ammont ta’ prednisone jew prednisoloneli 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 tieħu Abiraterone Accord u prednisone jew prednisolone.

**Jekk tieħu Abiraterone Accord aktar milli suppost**

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

**Jekk tinsa tieħu Abiraterone Accord**

* Jekk tinsa tieħu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone, ħu d-doża tiegħek tas-soltu l-għada.
* Jekk tinsa tieħu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone għal aktar minn jum wieħed, kellem lit-tabib tiegħek mingħajr dewmien.

**Jekk tieqaf tieħu Abiraterone Accord**

Tiqafx tieħu Abiraterone Accord 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-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Ieqaf ħu Abiraterone Accord u ara tabib minnufih jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:**

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

**Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

**Komuni ħafna** (jista’ jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10):

Ilma fir-riġlejn 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, uġigħ fis-sider, qalb tħabbat irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju), insuffiċjenza tal-qalb, rata mgħaġġla ta’ taħbit tal-qalb, infezzjonijiet severi msejħa 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 uġigħ muskolari.

**Rari** (jista’jaffettwa sa persuna 1 f’1000):

Irritazzjoni pulmonari (li tissejjaħ ukoll alveolite allerġika).

Il-fwied ma jibqax jaħdem (li tissejjaħ ukoll insuffiċjenza akuta tal-fwied).

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

Attakk ta’ qalb, bidliet fl-ECG – elettrokardjogramm (intervall QT mtawwal), u reazzjonijiet allerġiċi serji b’diffikultà biex tibla’ jew biex tieħu n-nifs, wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma minfuħin, jew raxx bil-ħakk.

Jista’ jseħħ telf tal-għadam f’irġiel ikkurati għall-kanċer tal-prostata. Abiraterone Accord flimkien ma’ prednisone jew prednisolone jista’ jżid it-telf tal-għadam.

**Rapportar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Abiraterone Accord**

* Żomm din il-mediċina fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
* Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, u l-folja wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* Dan il-prodott mediċinali m’għandu bżonn l-ebda kondizzjoni ta’ ħażna speċjali.
* Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar 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 Accord**

* Is-sustanza attiva hija abiraterone acetate. Kull pillola miksija b’rita fiha 500 mg abiraterone acetate.
* L-ingredjenti l-oħra huma lactose monohydrate;microcrystalline cellulose (E460); croscarmellose sodium (E468); hypromellose; sodium laurilsulfate; silica, colloidal anhydrous; u magnesium stearate (E572) (ara sezzjoni 2, “Abiraterone Accord fih lactose u sodium”). Il-kisja b’rita fiha polyvinyl alcohol; titanium dioxide; macrogol; talc; black iron oxide (E 172); u red iron oxide (E 172).

**Kif jidher Abiraterone Accord u l-kontenut tal-pakkett**

* Il-pilloli Abiraterone Accord huma pilloli miksija b’rita vjola, għandhom forma ovali, twal madwar 19-il mm u wesgħin madwar 11-il mm u mnaqqxin b’“A 7 TN” fuq naħa waħda u “500” fuq in-naħa l-oħra.
* Folji tal-PVC/PVdC-aluminju mtaqqbin ta’ doża unitarja ta’ 56 x 1, 60 x 1 u 112 x 1 pillola miksija b’rita f’kaxxa tal-kartun.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039

Spanja

**Il-Manifatturi**

Synthon Hispania S.L.

Castelló 1

Polígono Las Salinas

08830 Sant Boi de Llobregat

Spanja

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

In-Netherlands

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcelona,

08040 Barcelona, Spanja

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice,

Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.