

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Abiraterone Accord 250 mg pilloli

2. GHAMLA 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. GHAMLA 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. TAGHRIF 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 hadmet 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 tittiehed mal-ikel (ara “Metodu ta' kif għandu jingħata” taht). Meta wiehed jiehu 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 jerhi l-ormon *luteinising* (LHRH - *luteinising hormone releasing hormone*) għandha titkompla waqt il-kura f'pazjenti li ma jkunux kastrati b'operazzjoni.

Monitoraġġ rakkomandat

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

F'pazjenti li diġà għandhom ipokalimja jew dawk li jiżviluppaw ipokalimja waqt li 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 ohra li mhumx mineralokortikoid, 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 tittiehed is-soltu kuljum.

Tossiċità tal-fwied

Għal pazjenti li jiżviluppaw tossiċità tal-fwied waqt il-kura (żidied ta' alanine aminotransferase [ALT] jew ta' aspartate aminotransferase [AST] aktar minn 5 darbiet oġhla mill-oġhla limitu tan-normal [ULN]) il-kura għandha titwaqqaf minnufih (ara s-sezzjoni 4.4). Kura mill-ġdid wara li r-riżultati tat-testitjiet tal-funzjoni tal-fwied tal-pazjent jirritornaw għal dawk li kienu fil-linja bażi tista' tingħata b'doża mnaqqa 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 jerga' jkun hemm tossiċità tal-fwied bid-doża mnaqqa 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 hafif 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' doži wahdiet 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' hafna doži 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 shaħ mal-ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni għolja, ipokalemja, żamma tal-fluwidi u insuffiċjenza tal-qalb minhabba mineralokortikoidi

Abiraterone acetate jista' jikkawża pressjoni għolja, ipokalemja u żamma tal-fluwidi (ara s-sezzjoni 4.8) konsegwenza ta' żieda fil-livelli ta' mineralokortikoidi ġejja minn inibizzjoni ta' CYP17 (ara s-sezzjoni 5.1). L-ghoti tiegħu flimkien ma' kortikosterojdi 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 hażin minn żiediet fil-pressjoni, ipokalemja (eż., dawk li qegħdin jiehdu glycosides tal-qalb), jew żamma tal-fluwidi (eż., dawk li għandhom insuffiċjenza tal-qalb, angina pectoris qawwija jew mhux stabbli, infart mijokardijaku riċenti jew aritmija tal-ventrikulu u dawk b'indeboliment qawwi tal-kliewi).

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

Qabel ma wieħed jikkura pazjenti li għandhom riskju sinifikanti ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (eż. storja ta' insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, jew avvenimenti tal-qalb bħal mard iskemiku tal-qalb), qis jekk għandekx tikseb stima tal-funzjoni tal-qalb (eż. ekukardjogramma). Qabel kura b'abiraterone acetate, l-insuffiċjenza tal-qalb għandha tiġi kkurata u għandu jkun hemm l-aħjar funzjoni tal-qalb. Pressjoni għolja, ipokalemja, 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 kongestiva tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn għal tliet xhur u kull xahar minn hemm 'il quddiem u l-anormalitajiet għandhom jiġu rregolati. Kien osservat intervall QT mtawwal f'pazjenti li kellhom ipokalemja 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 hin l-ALT jew l-AST joghlew 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 jergħu 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 C 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-tqeghid fis-suq kien hemm rapporti rari ta' insuffiċjenza akuta tal-fwied u epatite fulminanti, xi whud minnhom b'riżultat fatali (ara s-sezzjoni 4.8).

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

Hija rrakkomandata l-kawtela u għandu jkun hemm monitoraġġ għal insuffiċjenza tal-adrenokortikoid jekk il-pazjenti jitwaqqfu milli jieħdu prednisone jew prednisolone. Jekk abiraterone acetate jitkompla wara li jkunu twaqqfu l-kortikosteroidi, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi ta' mineralokortikoid 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-kortikosteroidi qabel, waqt u wara is-sitwazzjoni ta' stress.

Densità tal-għadam

Tnaqqis fid-densità tal-għadam jista' jsehh f'irġiel b'kanċer metastatiku avvanzat tal-prostata. L-użu ta' abiraterone acetate flimkien ma' glukokortikoid jista' jżid dan l-effett.

L-użu ta' ketoconazole qabel

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

Iperglicemija

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

Ipoglicemija

Ġew irrappurtati każijiet ta' ipoglicemija 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 skelettriċi

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'majopatiya/rabdomajolisi.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 waqt il-kura għandhom jiġu evitati għajr meta ma jkunx hemm alternattiva terapewtika oħra, minhabba r-riskju ta' esponiment imnaqqas għal abiraterone 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) minhabba 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 rakkomandat 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 jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' erba' pilloli, jiġifieri essenzjalment 'hieles 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-AUC₂₄ għal dextrophan, 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 analgeziċi 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'indici terapewtika dejqa jekk jintuża fl-istess waqt. Eżempji ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C8 jinkludu pioglitazone u repaglinide (ara sezzjoni 4.4).

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

Użu ma' prodotti magħrufa li jtaawwlu l-intervall QT

Minhabba li t-trattament b'deprivazzjoni ta' androġen jista' jtaawwal l-intervall QT, hija rrakkomandata l-kawtela meta abiraterone acetate jingħata ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaawwlu 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-antigen speċifiku tal-prostata (PSA - *prostate specific antigen*). L-użu ma' abiraterone acetate mhuwiex irrakkomandat (ara s-sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

M'hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-użu ta' abiraterone 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 it-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 kontraindikata f'nisa li huma tqal jew li jistgħu jgħorġu tqal (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigh

Abiraterone acetate mhuwiex qiegħed biex jintuża fin-nisa.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Abiraterone acetate jista' jikkawża pressjoni għolja, ipokalmija u żamma tal-fluwidi bħala konsegwenza farmakodinamika tal-mekkaniżmu ta' kif huwa jaħdem. Fi studji ta' Fażi 3 reazzjonijiet avversi mistennija tal-mineralokortikoidj deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate milli f'pazjenti kkurati bi placebo: ipokalmija 18 % vs. 8 %, pressjoni għolja 22 % vs. 16 % u żamma tal-fluwidi (edima periferali) 23 % vs. 17 %, rispettivament. F'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate versus pazjenti ttrattati bi placebo: ipokalmija tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'6 % versus 1 %, pressjoni għolja tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'7 % versus 5 %, u żamma tal-fluwidu (edima periferal) tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'1 % versus 1 % tal-pazjenti, rispettivament. Ġeneralment ir-reazzjonijiet tal-mineralokortikoidj setgħu jiġu mmanigġati b'mod mediku b'suċċess. L-użu konkomitanti ta' kortikosteroidj inaqas 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 avanzat tal-prostata li kienu qed jużaw analoġu 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 ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli).

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organj	Reazzjonijiet avversi u frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni ħafna: infezzjoni fl-apparat tal-awrina komuni: sepsis
Disturbi fis-sistema immuni	mhux magħruf: reazzjonijiet anafilattiċi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	mhux komuni: insuffiċjenza adrenali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni ħafna: ipokalmija komuni: ipertrigliceridemija
Disturbi fil-qalb	komuni: insuffiċjenza tal-qalb*, anġina pektoris, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija mhux komuni: aritmiji oħra mhux magħruf: infart mijokardjali, QT mtawwal (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	komuni ħafna: pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	rari: alveolite allergika ^a
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' taht il-ġilda	komuni: raxx
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	mhux komuni: majopatija, rabdomajolisi
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	komuni: ematurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni ħafna: edima periferali
Korrimient, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali	komuni: ksur**

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

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

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

^b Żieda fl-alanine aminotransferase u/jew żieda fl-aspartate aminotransferase inkluzi 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: ipokaliemja 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. Ipertrigliceridemija u angina pectoris 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, ipokaliemja, insuffiċjenza tal-qalb, fibrillazzjoni tal-atriju, u ksur tal-Grad 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) seħħew f'< 1% tal-pazjenti.

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

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., židiet ta' > 5 x l-ULN fl-ALT jew l-AST jew židiet ta' > 1.5 x l-ULN fil-bilirubin) kienu rrappurtati f'madwar 6% tal-pazjenti li rċiew 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 rċew abiraterone acetate twaqqfu minhabba 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 minhabba 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 ziediet ta' $> 5 \times$ l-ULN fl-ALT jew fl-AST, jew zidiet ta' $> 3 \times$ l-ULN fil-bilirubin, l-ġhoti 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 ziediet ta' bejn 15 u $40 \times$ l-ULN fil-livelli tal-ALT jew tal-AST u zidiet ta' bejn 2 u $6 \times$ l-ULN fil-bilirubin. Meta abiraterone acetate twaqqaf, ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied reġġu għew lura għan-normal fiż-żewġ pazjenti u pazjent minnhom reġa' ġie kkurat mill-ġdid mingħajr ma reġġu għolewlu l-livelli. Fl-istudju 302, kienu osservati ziedet tal-grad 3 jew 4 fl-ALT jew l-AST f'35 (6.5%) pazjent ikkurat b'abiraterone acetate. Żidiet fl-aminotransferase marru lura għal li kienu fil-pazjenti kollha minbarra 3 (2 b'metastasi multipli godda fil-fwied u 1 b'AST li għola madwar 3 ġimghat wara l-aħħar doża ta' abiraterone acetate). Fi studji kliniċi ta' Fażi 3, it-twaqqif tal-kura minhabba zidiet fl-ALT u l-AST jew funzjoni mhux normali tal-fwied ġew irrappurtati f'1.1% tal-pazjenti kkurati b'abiraterone acetate u f'0.6% tal-pazjenti kkurati bi placebo; ma kienu rrappurtati l-ebda mwiet minhabba każijiet ta' tossiċità fil-fwied.

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

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-ġhoti għandu jitwaqqaf u għandhom jittiehdu miżuri ġenerali ta' support, inkluż il-monitoraġġ għal aritmiji, ipokalimija u għal sinjali ta' sintomi ta' żamma tal-fluwidi. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi stmata wkoll.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

In vivo abiraterone acetate jinbidel f'abiraterone, impeditur tal-biosintesi tal-androgen. 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-androgen fit-tessuti ta' tumuri tat-testikoli, tal-glandoli adrenal 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' mineralokortikoid permezz tal-glandoli adrenal (ara s-sezzjoni 4.4).

Kanċer tal-prostata sensitiv għall-androgen jirrispondi għal kura li tnaqqas il-livelli ta' androgen. Terapiji ta' privazzjoni ta' androgen, bħal ma hija kura b'analogi ta' LHRH jew tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma, inaqqsu l-produzzjoni tal-androgen fit-testikoli iżda ma' jaffettwawx il-produzzjoni tal-androgen permezz tal-glandoli adrenal jew fit-tumur. Kura 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 androgeni ohra 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-androgen. PSA jservi ta' biomarkatur f'pazjenti b'kanċer tal-prostata. Fi studju kliniku ta' Fazi 3 ta' pazjenti li fuqhom diġà ma ħadmitx kimoterapija b'taxanes, 38% tal-pazjenti kkurati bi abiraterone acetate, versus 10% tal-pazjenti kkurati bi placebo, kellhom tal-anqas tnaqqis ta' 50% mill-linja bażi fil-livelli ta' PSA.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ġiet stabbilita fi tlett studji kliniċi randomised, ikkontrollati bi placebo multicentriċi ta' Fazi 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 pronjożiċi ta' riskju għoli. Pronjożi ta' riskju għoli kienet iddefinita li wieħed ikollu mill-inqas 2 mit-3 fatturi ta' riskju li ġejjin: (1) Puntegġ ta' Gleason ta' ≥ 8 ; (2) il-preżenza ta' 3 leżjonijiet jew aktar fuq skan tal-għadam; (3) preżenza ta' metastasi fil-vixxi (li teskludi mard tal-ghoqod 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 irċiew ADT u placebo kemm għal abiraterone acetate kif ukoll għall-prednisone. L-istudju 302 ġabar fih pazjenti li qatt ma kienu ħadu docetaxel; filwaqt li l-istudju 301 ġabar fih pazjenti li kienu rċiew 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 prednisolone 5 mg darbtejn kuljum. Pazjenti ta' kontroll irċiew placebo u doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum.

Tibdiliel fil-koncentrazzjonijiet 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 minhabba li spironolactone jintrabat mar-riċettur tal-androgen u jista' jżid il-livelli ta' PSA.

Studju 3011 (pazjenti b'mHSPC b'riskju gholi li tkun ghadha kemm giet 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%), ohrajn 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 hlief għal trattament sa 3 xhur ta' ADT jew kors wiehed 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' uġiġh fil-linja bażi, imkejjel permezz tal-Formola l-Qasira tal-Inventarju fil-Qosor tal-Uġiġh (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*) kien 2.0 kemm fil-gruppi tat-trattament kif ukoll tal-Plaċebo. Barra mill-kejl tal-iskopijiet finali koprimarji, il-benefiċċju ġie stmat ukoll bl-użu taż-żmien sa avveniment marbut mal-iskelettru (SRE, *skeletal-related event*), żmien sa terapija sussegwenti għall-kanċer tal-prostata, żmien għall-bidu tal-kimoterapija, żmien għall-progressjoni tal-uġiġh u żmien għall-progressjoni tal-PSA. It-trattament kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, waqfien tal-kunsens, l-okkorrenza ta' tossiċità mhux aċċettabbli, jew mewt.

Sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika giet iddefinita 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 Tabella 2 u Figura 1).

Tabella 2: Sopravivenza hielsa minn progressjoni - analiżi stratifikata; popolazzjoni bliIntenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)

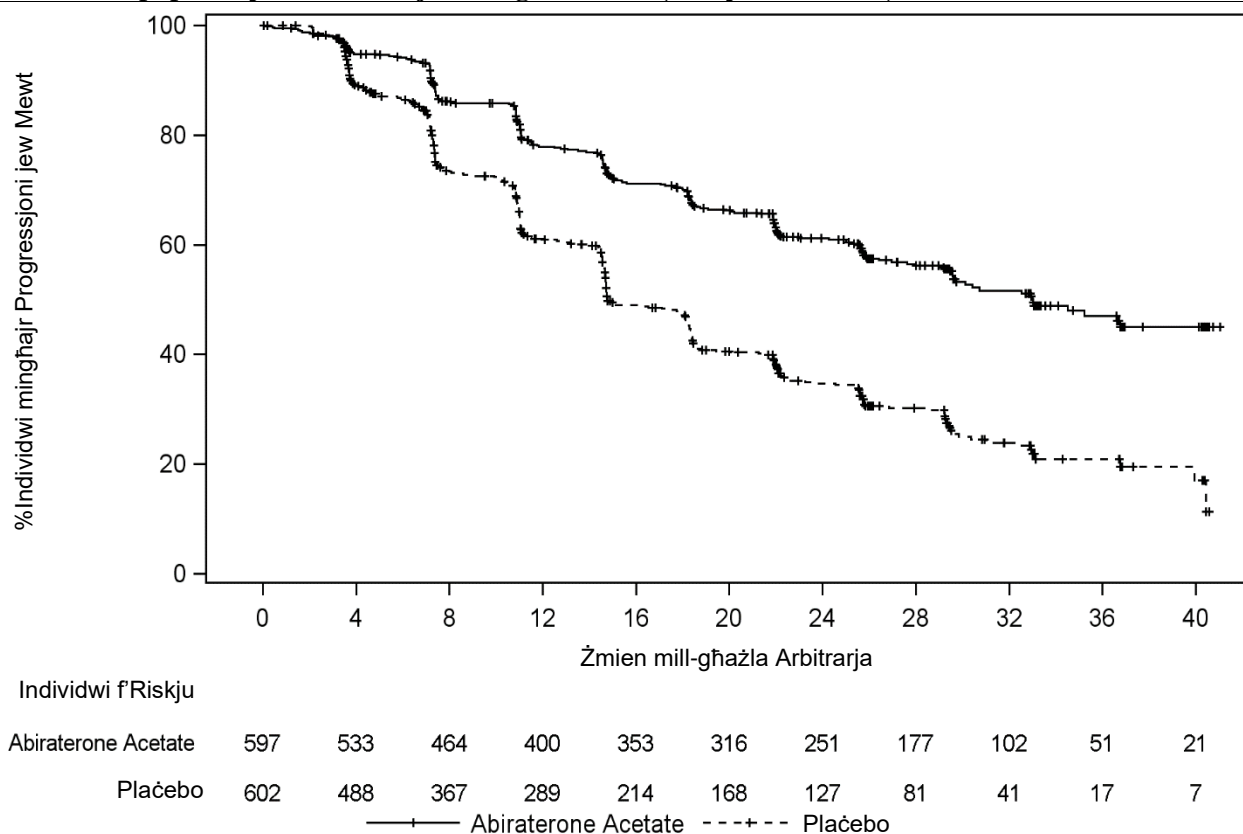
	Abiraterone acetatema' Pr	
	AA-P	Plaċebo
Individwi li ntagħżlu b'mod arbitrarju	597	602
Avveniment	239 (40.0%)	354 (58.8%)
Iċċensurati	358 (60.0%)	248 (41.2%)
Żmien għall-Avveniment (xhur)		
Medjan (95% CI)	33.02 (29.57, NE)	14.78 (14.69, 18.27)
Firxa	(0.0+, 41.0+)	(0.0+, 40.6+)
Valur p ^a	< 0.0001	
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 rċievew 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-vixxi (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 hielsa minn progressjoni radjufranka; popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR 3011)



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' placebo flimkien ma' ADT (HR=0.66; 95% CI: 0.56, 0.78; $p < 0.0001$), (ara Tabella 3 u Figura 2).

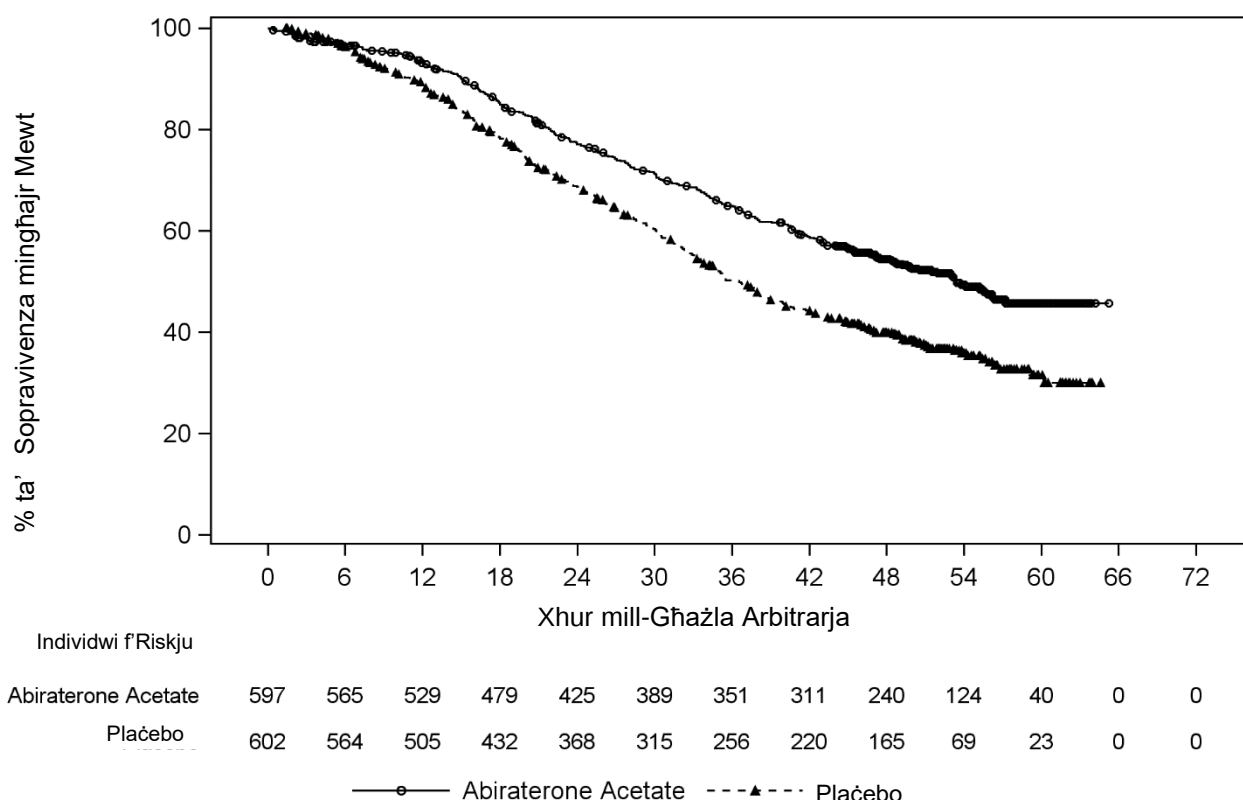
Tabella 3: Sopravivenza totali ta' pazjenti trattati jew b'abiraterone acetate jew bi placebo fl-istudju PCR3011 (analizi tal-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

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

NE, *Not estimable*=ma tistax tiġi stmata

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

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



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

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

Studju 302 (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija) Dan l-istudju gabar 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. Puntegġ minn 0-1 fuq l-Inventarju Qasir tal-Ugħigh-Formola Qasira (BPI-SF - *Brief Pain Inventory-Short Form*) għall-aġġar ugħigh fl-aħħar 24 siegħa kien ikkunsidrat mingħajr sintomi, u puntegġ ta' 2-3 kien ikkunsidrat bħala sintomi ħfief.

Fl-istudju 302, (n=1088) l-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta' 71 sena għall-pazjenti kkurati b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone jew prednisolone u 70 sena għall-pazjenti kkurati bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone. In-numru ta' pazjenti kkurati b'abiraterone acetate skont il-grupp tar-razza kien Kawkasiċi 520 (95.4%), Suwed 15 (2.8%), Asjatiċi 4 (0.7%) u razez oħra 6 (1.1%). L-istat ta' prestazzjoni tal-Koperattiva tal-Grupp ta' Onkologija tal-Lvant (ECOG) kien ta' 0 għal 76% tal-pazjenti, u 1 għal 24% tal-pazjenti fiż-żewġ fergħat. Hamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam biss, 31% oħra tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam, fit-tessuti rotob jew fl-ghoqiedi tal-limfa u 19% tal-pazjenti kellhom metastasi biss fit-tessut artab jew fl-ghoqda tal-limfa. Pazjenti b'metastasi fil-vixxi ġew esklużi. Il-ko-skopijiet prinċipali finali ta' effikaċja kienu sopravivenza globali (*overall survival*) u sopravivenza hielsa minn progressjoni radjografika tal-marda (rPFS *radiographic progression-free survival*). Apparti l-kejl tal-ko-skopijiet prinċipali finali, il-benefiċċju kien stmat ukoll billi ntuża ż-żmien sa ma ntużaw l-opjati għall-ugħigh tal-kanċer, iż-żmien biex tinbeda l-kimoterapija ċitotossika, iż-żmien biex ikun hemm deterjorament ta' $\geq$ punt 1 fil-puntegġ ta' prestazzjoni tal-ECOG u ż-żmien għall-progressjoni tal-marda b'PSA ibbażat fuq il-kriterji tal-Grupp ta' Hidma tal-Kanċer tal-Prostata-2 (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 hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda (rPFS - *radiographic progression free survival*) giet 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*) (għall-leżjonijiet fit-tessut artab). L-analizi ta' rPFS użat stima radjugrafika ta' progressjoni tal-marda eżaminata mill-ġdid b'mod ċentrali.

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

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

	Abiraterone acetate (N=546)	Placebo (N=542)
Sopravivenza hielsa 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)	

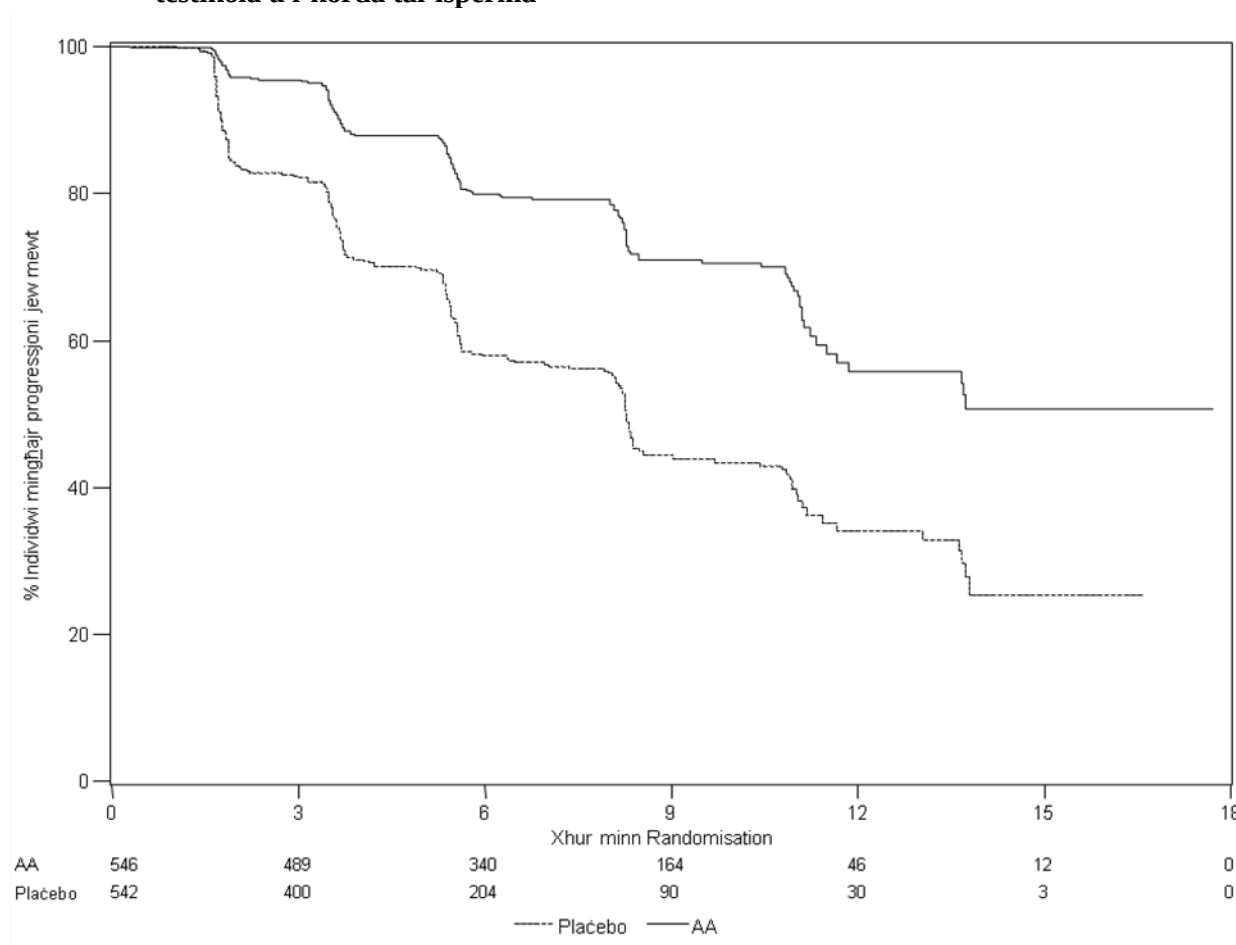
NE= Ma ġiex stmat (*Not estimated*)

* 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 hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti kkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bil-placebo flimkien

ma' prednisone jew prednisolone u analgi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma



AA=Abiraterone Acetate

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

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

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

	Abiraterone acetate (N=546)	Plaċebo (N=542)
Sopravivenza hielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)		
Progressjoni jew mewt	271 (50%)	336 (62%)
Medjan ta' rPFS f'xhur	16.5	8.3
(95% CI)	(13.80; 16.79)	(8.05; 9.43)
valur p*	< 0.0001	

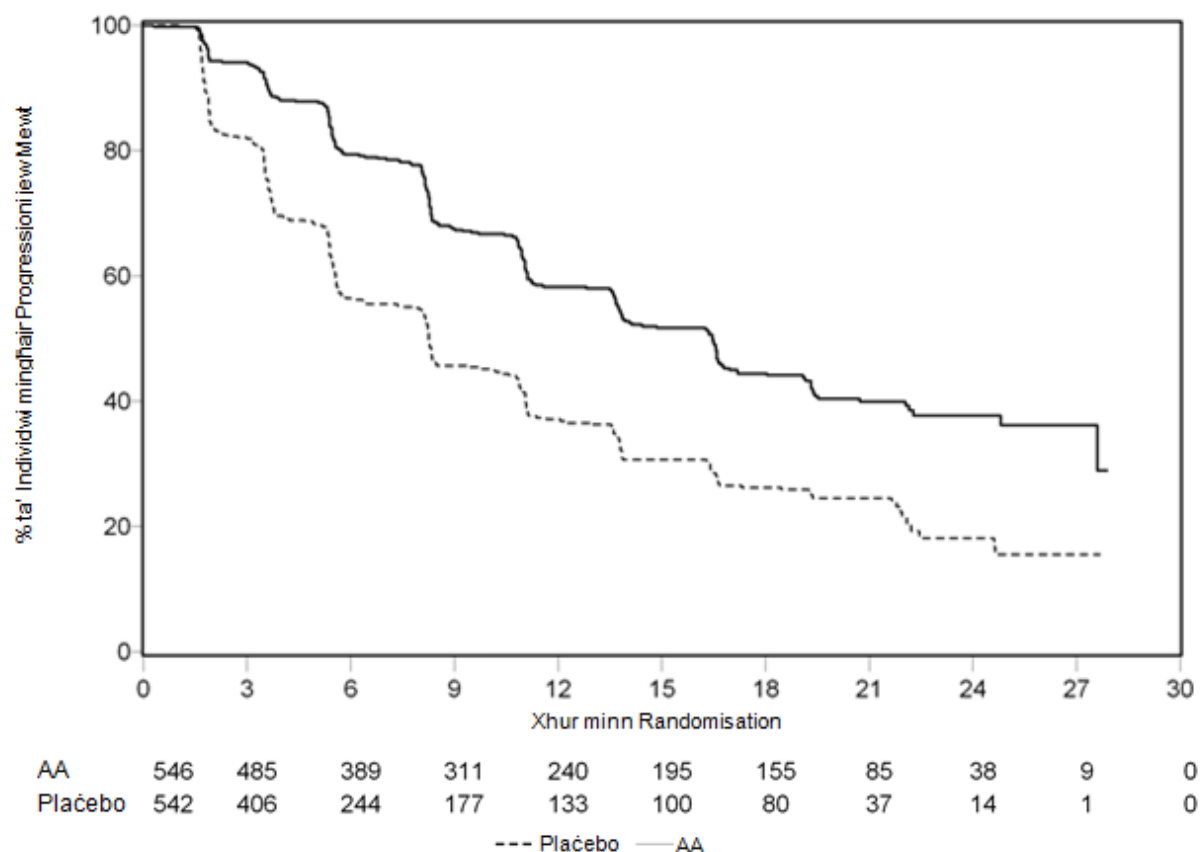
Proporzjon ta' periklu**
(95% CI)

0.530 (0.451; 0.623)

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

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

Figura 4: Kurvi Kaplan Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni radjografika tal-marda f'pazjenti kkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bil-plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u anaolgi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma (Fit-tieni analiżi interim ta' OS - 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 tigi segwita wara din l-IA.

L-analiżi finali ppjanata għal OS saret wara li kienu osservati 741 mewt (medjan ta' segwiment ta' 49 xahar). 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 placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma

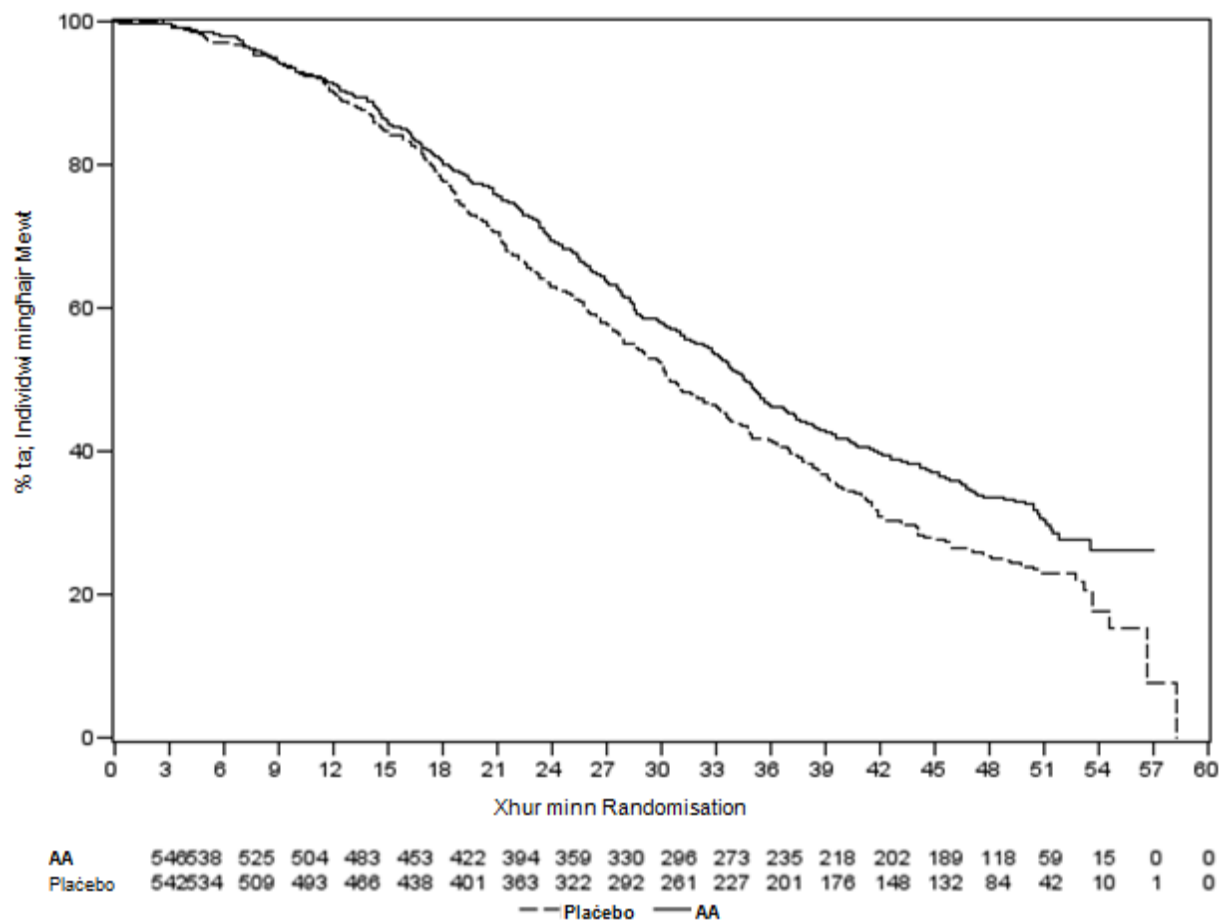
	Abiraterone acetate (N=546)	Plaċebo (N=542)
Analizi interim ta' sopravivenza		
Imwiet (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	Ma ntlahaqx (NE; NE)	27.2 (25.95; NE)
valur p*	0.0097	
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.752 (0.606; 0.934)	
Analizi finali ta' sopravivenza		
Imwiet (%)	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-placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma, analizi finali



AA=Abiraterone Acetate

Apparti t-titjib osservat fis-sopravivenza globali u fl-rPFS, intwera benefiċċju tal-kura b'abiraterone acetate kontra kura bil-plaċebo f'kull 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 xhur 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 irduppljat 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, deħru żidiet sinifikanti fin-numru ta' risponsi shaħ u parzjali tat-tumur bil-kura ta' abiraterone acetate.

Żmien sabiex jibdwu jintużaw l-opjati għall-uġiħ tal-kanċer: Iż-żmien medjan sabiex jibdwu jintużaw l-opjati għall-uġiħ 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-kimoterapija ċitotossika kien ta' 25.2 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw abiraterone acetate u 16.8 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw 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 wieħed fil-prestazzjoni tal-ECOG kien ta' 12.3 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw abiraterone acetate u 10.9 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw il-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 b'ħala l-proporzjon ta' individwi b'mard li jista' jitkejjel li jiksbi rispons shiħ jew parzjali skont il-kriterji RECIST (id-daqs tal-ghoqda tal-limfa fil-linja bażi kien jehtieg li jkun ≥ 2 ċm biex jitqies b'ħala 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 ($p < 0.0001$).

Uġiħ: Il-kura b'abiraterone acetate naqqset b'mod sinifikanti r-riskju tal-progressjoni tal-intensità medja tal-uġiħ 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 rċievu docetaxel. Il-pazjenti ma kinux jehtiegu 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-kura 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 radjografiku ddefinit mill-protokoll u żvilupp sintomatiku jew kliniku. Pazjenti li qabel kienu ngħataw kura b'ketoconazole għall-kanċer tal-prostata ġew esklużi minn dan l-istudju. L-iskop finali prinċipali ta' effikaċja kien it-total ta' sopravivenza.

L-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta' 69 sena (firxa 39-95). In-numru ta' pazjenti kkurati b'abiraterone acetate skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 737 (93.2%), Suwed 28 (3.5%),

Asjatiċi 11 (1.4%) u razez ohra 14 (1.8%). Hdx fil-mija tal-pazjenti li ddaħhlu fl-istudju kellhom punteġġ ta' kapacià ECOG ta' 2; 70% kellhom evidenza radjografika ta' żvilupp tal-marda bi żvilupp fil-PSA jew mingħajru; 70% kienu rċivew kimoterapija ċitotossika waħda u 30% kienu rċivew tnejn. Metastasi tal-fwied kienet preżenti fi 11% tal-pazjenti kkurati b'abiraterone acetate.

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

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

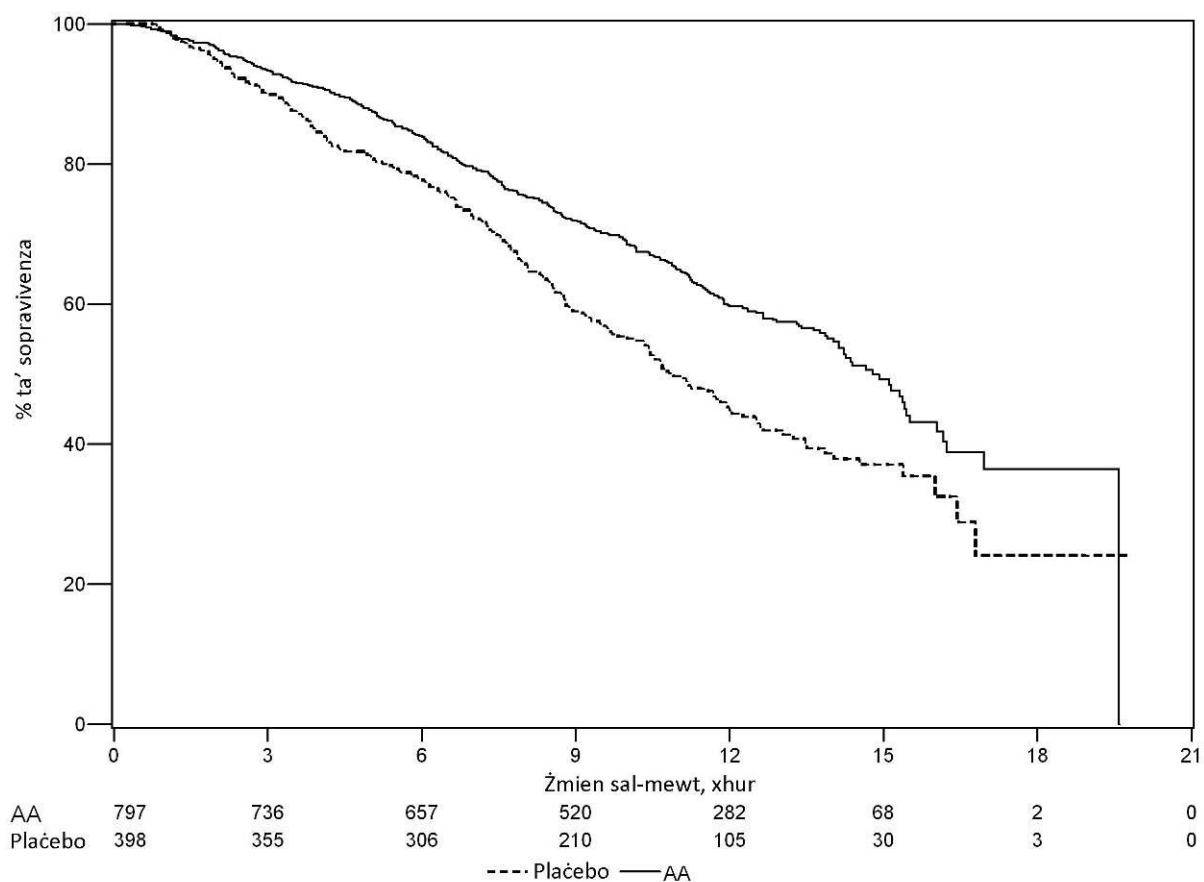
	Abiraterone acetate (N=797)	Plaċebo (N=398)
Analizi ta' Sopravivenza Primarja		
Mwiet (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	14.8(14.1; 15.4)	10.9(10.2; 12.0)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.646 (0.543; 0.768)	
Analizi ta' Sopravivenza Agġornata		
Mwiet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

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

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

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

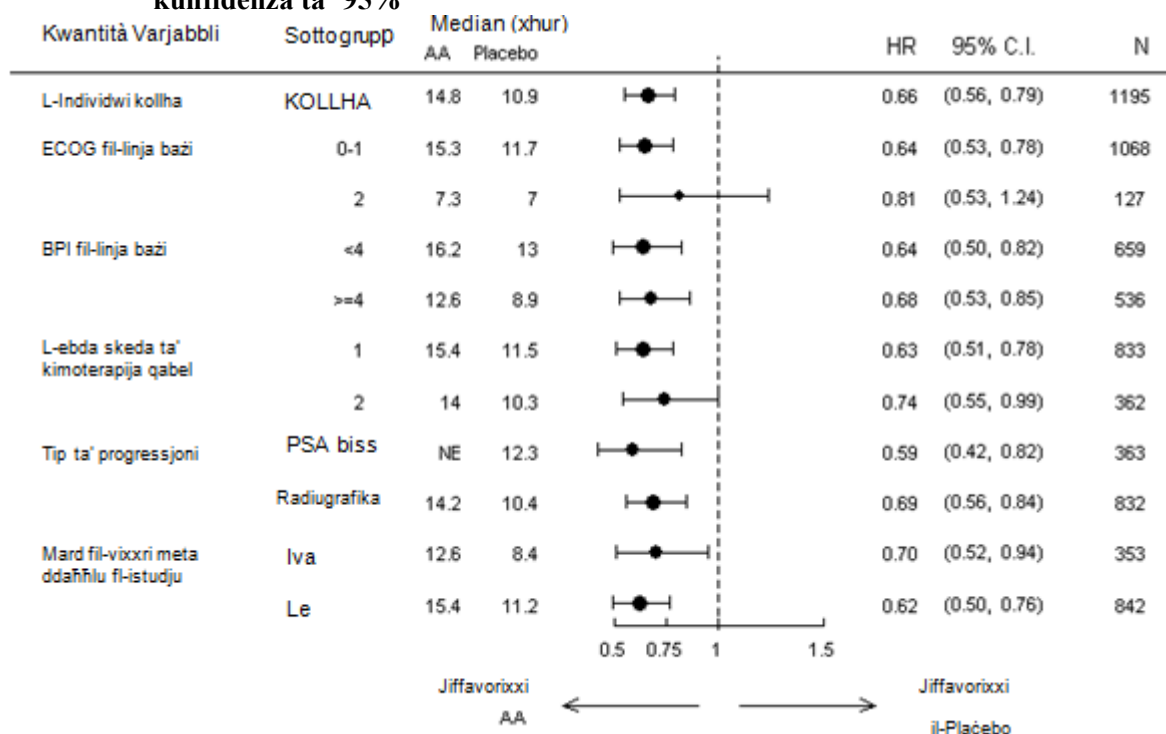
Figura 6: Kurvi ta' sopravivenza Kaplan Meier ta' pazjenti kkurati bi abiraterone acetate jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma



AA=Abiraterone Acetate

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

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



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

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

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

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

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

Ugħigh

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

Proporzjon aktar baxx ta' pazjenti kkurati bi abiraterone acetate kellhom żvilupp fl-ugħigh meta mqabbel ma' pazjenti li hađu placebo fix-xhur 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) u 18 (35% vs. 46%). Żvilupp fl-ugħigh kien iddefinit bħala zieda ta' $\geq 30\%$ mil-linja bazi fil-puntegħ BPI-SF tal-qawwa tal-agħar ugħigh fl-aħħar 24 siegħa mingħajr tnaqqis fil-puntegħ tal-użu ta' analgeziċi osservat f'żewġ visti konsekuttivi, jew zieda ta' $\geq 30\%$ fil-puntegħ ta' użu ta' analgeziċi osservat f'żewġ visti konsekuttivi. Iż-żmien għall-iżvilupp fl-ugħigh fit-25th percentile kien ta' 7.4 xhur fil-grupp ta' abiraterone acetate, versus 4.7 xhur fil-grupp ta' placebo.

Każijiet b'rabta skeletrika

Proporzjon aktar baxx ta' pazjenti fil-grupp ta' abiraterone acetate kellhom każijiet skelettriċi meta mqabbla mal-grupp ta' placebo fix-xhur 6 (18% vs. 28%), 12 (30% vs. 40%), u 18 (35% vs. 40%). Iż-żmien għall-ewwel każ skelettriku fit-25th percentile tal-grupp ta' abiraterone 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 patologiku, tagħfis fuq is-sinsla, radjazzjoni tal-għadam bħala kura li ttaffi l-uġiġ jew operazzjoni fl-għadam.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Wara ġħoti 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-ġħoti ta' abiraterone acetate mal-ikel, meta mqabbel ma' ġħoti fi stat ta' sawm, iwassal għal żieda sa 10 darbiet [AUC] u sa 17-il darba [C_{max}] fl-esponiment sistemiku medju għal abiraterone, skont il-kontenut ta' xaħam tal-ikla. Meta titqies id-differenza normali fil-kontenut u l-kompożizzjoni tal-iklet, it-tehid ta' abiraterone acetate mal-ikel għandu l-possibbiltà li jwassal għal esponiment li jvarjaw ħafna. Għalhekk, abiraterone acetate m'għandux jittiehed mal-ikel. Għandu jittiehed 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-ġħoti mill-ħalq ta' abiraterone acetate ^{14}C bħala kapsuli, abiraterone acetate jiġi idrolizzat f'abiraterone, li mbagħad jgħaddi minn metabolizmu li jinkludi sulfazzjoni, idroksilazzjoni u ossidazzjoni l-aktar fil-fwied. Il-parti l-kbira tar-radjuattività li tiċċirkola (madwar 92%) tinstab f'forma ta' metaboliti ta' abiraterone. Mill-15-il metabolit li setgħu jitkejlu, 2 metaboliti prinċipali, abiraterone sulphate u N-oxide abiraterone sulphate, kull wieħed minnhom jirrappreżenta madwar 43% tar-radjuattività totali.

Eliminazzjoni

Il-half-life medja ta' abiraterone fil-plażma hija ta' madwar 15-il siegħa fuq bażi ta' dejta minn individwi f'saħħithom. Wara ġħoti mill-ħalq ta' 1000 mg abiraterone acetate ^{14}C , 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 tqabblat 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-ghoti lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, li jinkludi indeboliment qawwi tal-kliewi, ma jehtieġx tnaqqis fid-doża (ara s-sezzjoni 4.2). Madankollu ma hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti li għandhom kanċer tal-prostata u indeboliment qawwi tal-kliewi. F'dawn il-pazjenti hija rrakkomandata l-kawtela.

Indeboliment tal-fwied

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

Fi studju 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 C) 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 pazjenti 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 mammariji. It-tibdiliet kollha wrew li kienu kompletament jew parzjalment reversibbli. 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' 4 ġimgħat.

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

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

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

Apparti t-tibdiliet fl-organi riproduttivi li deheru fl-istudji kollha ta' tossiċità fl-annimali, informazzjoni mhux klinika magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn 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

farmakologika 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. TAGHRIF 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 GHAT-TQEGHID 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 GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI 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. GHAMLA 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. GHAMLA 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. TAGHRIF 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 hadmet 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 tittiehed mal-ikel (ara "Metodu ta' kif għandu jingħata" taht). Meta wiehed jiehu 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 jerhi l-ormon *luteinising* (LHRH - *luteinising hormone releasing hormone*) għandha titkompla waqt il-kura f'pazjenti li ma jkunux kastrati b'operazzjoni.

Monitoraġġ rakkomandat

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

F'pazjenti li diġà għandhom ipokalmija jew dawk li jiżviluppaw ipokalmija 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, ipokalmija, edima u tossiċitajiet ohra li mhumiex mineralokortikoid, 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 tittiehed is-soltu kuljum.

Tossiċità tal-fwied

Għal pazjenti li jiżviluppaw tossiċità tal-fwied waqt il-kura (żidied ta' alanine aminotransferase [ALT] jew ta' aspartate aminotransferase [AST] aktar minn 5 darbiet oghla mill-ogħla limitu tan-normal [ULN]) il-kura għandha titwaqqaf minnufih (ara s-sezzjoni 4.4). Kura mill-ġdid wara li r-riżultati tat-testijiet 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 hafif 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' doži 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' hafna doži 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 shaħ mal-ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pressjoni għolja, ipokalinja, żamma tal-fluwidi u insuffiċjenza tal-qalb minħabba mineralokortikoid żejjed

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

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

Qabel ma wieħed jikkura pazjenti li għandhom riskju sinifikanti ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (eż. storja ta' insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, jew avvenimenti tal-qalb bħal mard iskemiku tal-qalb), qis jekk għandekx tikseb stima tal-funzjoni tal-qalb (eż. ekukardjogramma). Qabel kura b'abiraterone acetate, l-insuffiċjenza tal-qalb għandha tiġi kkurata u għandu jkun hemm l-aħjar funzjoni tal-qalb. Pressjoni għolja, ipokalinja, 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 kongestiva tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn għal tliet xhur u kull xahar minn hemm 'il quddiem u l-anormalitajiet għandhom jiġu rregolati. Kien osservat intervall QT mtawwal f'pazjenti li kellhom ipokalinja 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 jissuggerixxu tossiċità tal-fwied, it-transaminases fis-

serum, għandhom jitkejlu minnufih. Jekk fi kwalunkwe hin l-ALT jew l-AST joghlew aktar minn 5 darbiet mill-ULN, il-kura għandha titwaqqaf immedjatement u l-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Kura mill-ġdid tista' ssir biss wara li r-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jergħu 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 jergħu 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 C 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 jintuza f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

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

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

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

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

Densità tal-għadam

Tnaqqis fid-densità tal-għadam jista' jsehh f'irġiel b'kanċer metastatiku avanzat tal-prostata. L-użu ta' abiraterone acetate flimkien ma' glukokortikoidi jista' jżid dan l-effett.

L-użu ta' ketoconazole qabel

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

Iperglicemija

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

Ipoglicemija

Ġew irrappurtati każijiet ta' ipoglicemija 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 mmonitorjat f'pazjenti bid-dijabete.

L-użu mal-kimoterapija

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

Riskji possibbli

Anemija u diżfunzjoni sesswali jistgħu jsehhu f'irġiel b'kanċer metastatiku tal-prostata inkluż dawk li qed jiehdu 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, minhabba 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 kontraindikati (ara sezzjoni 4.3) minhabba 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 rakkomandat 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 jiehdu 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 jittiehed 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 gietx 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-AUC₂₄ għal dextrophan, 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 analgeziċi attivi tagħhom).

Fi studju ta' interazzjoni bejn prodott mediċinali u iehor 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-koncentrazzjonijiet 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 jtaawlu l-intervall QT

Minhabba li t-trattament b'deprivazzjoni ta' androġen jista' jtaawlu l-intervall QT, hija rrakkomandata l-kawtela meta abiraterone acetate jingħata ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaawlu 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-antigen speċifiku tal-prostata (PSA - *prostate specific antigen*). L-użu ma' abiraterone acetate mhuwiex irrakkomandat (ara s-sezzjoni 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

M'hemm l-ebda dejta fil-bnedmin dwar l-użu ta' abiraterone 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 iehor 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 kontraindikata f'nisa li huma tqal jew li jistgħu jgħorġu tqal (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigh

Abiraterone acetate mhuwiex qiegħed biex jintuża fin-nisa.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Abiraterone acetate jista' jikkawża pressjoni għolja, ipokalmija u żamma tal-fluwidi bħala konsegwenza farmakodinamika tal-mekkaniżmu ta' kif huwa jaħdem. Fi studji ta' Fażi 3 reazzjonijiet avversi mistennija tal-mineralokortikoidj deħru b'mod aktar komuni f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate milli f'pazjenti kkurati bi placebo: ipokalmija 18% vs. 8%, pressjoni għolja 22% vs. 16% u żamma tal-fluwidi (edima periferali) 23% vs. 17%, rispettivament. F'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate versus pazjenti ttrattati bi placebo: ipokalmija tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'6% versus 1%, pressjoni għolja tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'7% versus 5%, u żamma tal-fluwidu (edima periferali) tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet osservata f'1% versus 1% tal-pazjenti, rispettivament. Ġeneralment ir-reazzjonijiet tal-mineralokortikoidj setghu jiġu mmaniġġati b'mod mediku b'suċċess. L-użu konkomitanti ta' kortikosteroidj 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 avanzat tal-prostata li kienu qed jużaw analogu ta' LHRH, jew li kienu diġà ġew ikkurati bi tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma, abiraterone acetate iġġerha 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-tqeghid fis-suq huma elenkati hawn taht skont il-kategorija ta' frekwenza. Kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli).

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi u frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni ħafna: infezzjoni fl-apparat tal-awrina komuni: sepsis
Disturbi fis-sistema immuni	mhux magħruf: reazzjonijiet anafilattiċi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	mhux komuni: insuffiċjenza adrenali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	komuni ħafna: ipokalmija komuni: ipertrigliceridemija
Disturbi fil-qalb	komuni: insuffiċjenza tal-qalb*, angina pectoris, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija mhux komuni: aritmiji oħra mhux magħruf: infart mijokardjali, QT mtawwal (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	komuni ħafna: pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	rari: alveolite allergika ^a

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' taht il-ġilda	komuni: raxx
Disturbi muskuloskelettriċi 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
Korrimient, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali	komuni: ksur**

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

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

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

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

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., židiet ta' > 5 x l-ULN fl-ALT jew l-AST jew židiet ta' > 1.5 x l-ULN fil-bilirubin) kienu rrappurtati f' madwar 6% tal-pazjenti li rċew 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 rċew abiraterone acetate twaqqfu minhabba tossiċità tal-fwied; tnejn kellihom tossiċità tal-fwied ta' Grad 2, sitta kellihom tossiċità tal-fwied ta' Grad 3 u tnejn kellihom tossiċità tal-fwied ta' Grad 4. Ma miet l-ebda pazjent minhabba 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 kellihom aktar probabbiltà li jkollhom riżultati għoljin tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied minn dawk li jkunu bdew b'valuri normali. Meta kienu osservati žiediet ta' > 5 x l-ULN fl-ALT jew fl-AST, jew židiet ta' > 3 x l-ULN fil-bilirubin, l-għoti ta' abiraterone acetate twaqqaf għal ftit żmien jew għalkollox. F'żewġ każijiet kien hemm žieda kbira fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ara s-sezzjoni 4.4). Dawn iż-żewġ pazjenti li kellihom funzjoni tal-fwied normali fil-linja bażi, kellihom žiediet ta' bejn 15 u 40 x l-ULN fil-livelli tal-ALT jew tal-AST u židiet ta' bejn 2 u 6 x l-ULN fil-bilirubin. Meta abiraterone acetate twaqqaf, ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied reġgħu ġew lura għan-normal fiż-żewġ pazjenti u pazjent minnhom reġa' ġie kkurat mill-ġdid mingħajr ma reġgħu għolewlu l-livelli. Fl-istudju 302, kienu osservati žiedet tal-grad 3 jew 4 fl-ALT jew l-AST f' 35 (6.5%) pazjent ikkurat b' abiraterone acetate. Židiet 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 minhabba židiet fl-ALT u l-AST jew funzjoni mhux normali tal-fwied ġew irrappurtati f' 1.1% tal-pazjenti kkurati b' abiraterone acetate u f' 0.6% tal-pazjenti kkurati bi placebo; ma kienu rrappurtati l-ebda mwiet minhabba każijiet ta' tossiċità fil-fwied.

Fi studji kliniċi, ir-riskju ta' tossiċità tal-fwied tnaqqas permezz tal-esklużjoni ta' pazjenti li fil-linja bażi kellihom epatite jew anormalitajiet sinifikanti fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Fl-istudju 3011, pazjenti li fil-linja bażi kellihom ALT u AST > 2.5 x ULN, bilirubin > 1.5 x ULN jew dawk b'epatite virali attiva jew bis-sintomi jew mard kroniku tal-fwied; axxite jew disturbi ta' hrug ta' demm minhabba funzjoni hażina tal-fwied ġew esklużi. Fl-istudju 301, pazjenti li fil-linja bażi kellihom 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 kellihom metastasi fil-fwied ma kinux eliġibbli u pazjenti li fil-linja bażi kellihom 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 jehtieg li titwaqqaf il-kura u li l-kura tkun tista' terġa' tinbeda mill-ġdid biss jekk ir-riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied imorru lura għal dawk li l-pazjent kellu fil-linja bażi (ara s-sezzjoni 4.2). Pazjenti li l-livelli tal-ALT jew tal-AST tagħhom ždiedu > 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](#)**.

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 jittiehdu miżuri ġenerali ta' support, inkluż il-monitoraġġ għal aritmiji, ipokalimija u għal sinjali ta' sintomi ta' żamma tal-fluwidi. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi stmata wkoll.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: terapija endokrinarja, antagonisti ohra tal-ormoni u sustanzi ohra 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 adrenalni 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' mineralokortikoid permezz tal-glandoli adrenal (ara s-sezzjoni 4.4).

Kanċer tal-prostata sensitiv għall-androġen jirrispondi għal kura li tnaqqas il-livelli ta' androġen. Terapiji ta' privazzjoni ta' androġen, 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-androġen 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 ohra 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 placebo multicentriċi 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 pronjożiċi ta' riskju għoli. Pronjożi 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-vixxi (li teskludi mard tal-ghoqod 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 irċievu ADT u placebo kemm għal abiraterone acetate kif ukoll għall-prednisone. L-istudju 302 ġabar fih pazjenti li qatt ma kienu ħadu docetaxel; filwaqt li l-istudju 301 ġabar fih pazjenti li kienu rċievu 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 prednisolone 5 mg darbtejn kuljum. Pazjenti ta' kontroll irċievu placebo u doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum.

Tibdiliet fil-koncentrazzjonijiet 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 minhabba li spironolactone jintrabat mar-riċettur tal-androġen u jista' jżid il-livelli ta' PSA.

Studju 3011 (pazjenti b'mHSPC b'riskju gholi li tkun ghadha kemm giet 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%), ohrajn 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 hlief għal trattament sa 3 xhur ta' ADT jew kors wiehed 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 radjografika (rPFS, *radiographic progression-free survival*). Il-punteġġ medjan ta' uġiġh fil-linja bażi, imkejjel permezz tal-Formola l-Qasira tal-Inventarju fil-Qosor tal-Uġiġh (BPI-SF, *Brief Pain Inventory Short Form*) kien 2.0 kemm fil-gruppi tat-trattament kif ukoll tal-Plaċebo. Barra mill-kejl tal-iskopijiet finali koprimarji, il-benefiċċju ġie stmat ukoll bl-użu taż-żmien sa avveniment marbut mal-iskelettru (SRE, *skeletal-related event*), żmien sa terapija sussegwenti għall-kanċer tal-prostata, żmien għall-bidu tal-kimoterapija, żmien għall-progressjoni tal-uġiġh u żmien għall-progressjoni tal-PSA. It-trattament kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, waqfien tal-kunsens, l-okkorrenza ta' tossiċità mhux aċċettabbli, jew mewt.

Sopravivenza ħielsa minn progressjoni radjografika giet iddefinita bħala ż-żmien mill-ghazla arbitrarja sal-okkorrenza ta' progressjoni radjografika jew mewt minn kull kawża. Progressjoni radjografika kienet tinkludi progressjoni permezz ta' skan tal-ghadam (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 Tabella 2 u Figura 1).

Tabella 2: Sopravivenza ħielsa minn progressjoni – analiżi stratifikata; popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)

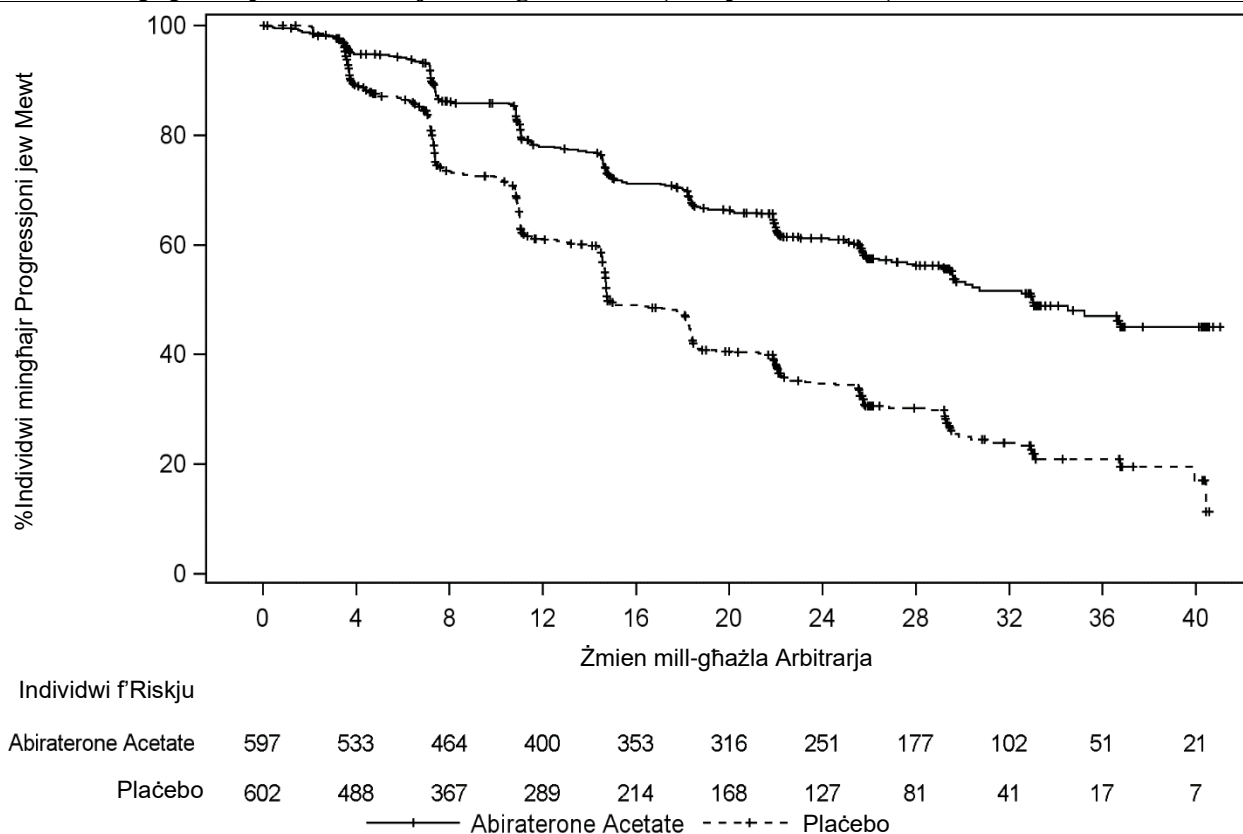
	Abiraterone acetate ma' Prednisone	
	AA-P	Plaċebo
Individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju	597	602
Avveniment	239 (40.0%)	354 (58.8%)
Iċċensurati	358 (60.0%)	248 (41.2%)
Żmien għall-Avveniment (xhur)		
Medjan (95% CI)	33.02 (29.57, NE)	14.78 (14.69, 18.27)
Firxa	(0.0+, 41.0+)	(0.0+, 40.6+)
Valur p ^a	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

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

^a Il-valur p huwa minn test log-rank stratifikat permezz tal-punteġġ PS ECOG (0/1 jew 2) u leżjoni fil-vixxi (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 hielsa minn progressjoni radjufratika; popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR 3011)



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' placebo flimkien ma' ADT (HR=0.66; 95% CI: 0.56, 0.78; $p < 0.0001$), (ara Tabella 3 u Figura 2).

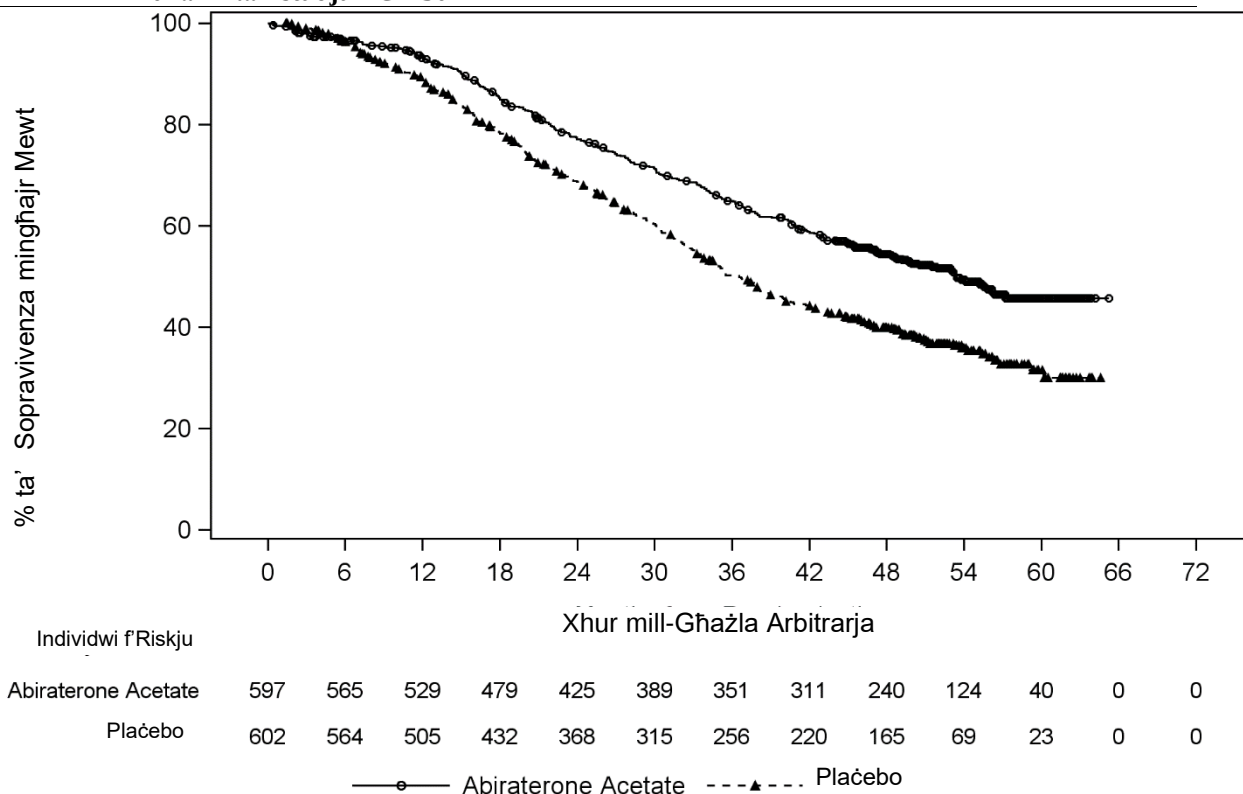
Tabella 3: Sopravivenza Totali ta' Pazjenti trattati jew b'abiraterone acetate jew bi Placebo fl-Istudju PCR3011 (Analizi tal-popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Trattata)

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

NE, *Not estimable*=ma tistax tiġi stmata

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

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



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

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

Studju 302 (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija)

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

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

Cancer Working Group-2). Il-kuri tal-istudju twaqqfu fiż-żmien fejn kien hemm bla ebda dubju progressjoni klinika tal-marda. Il-kuri jistgħu jitwaqqfu wkoll fiż-żmien meta tkun ikkonfermata l-progressjoni radjugrafika tal-marda skont kif jiddeċiedi l-investigatur.

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

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

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

	Abiraterone acetate (N=546)	Placebo (N=542)
Sopravivenza hielsa 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)	

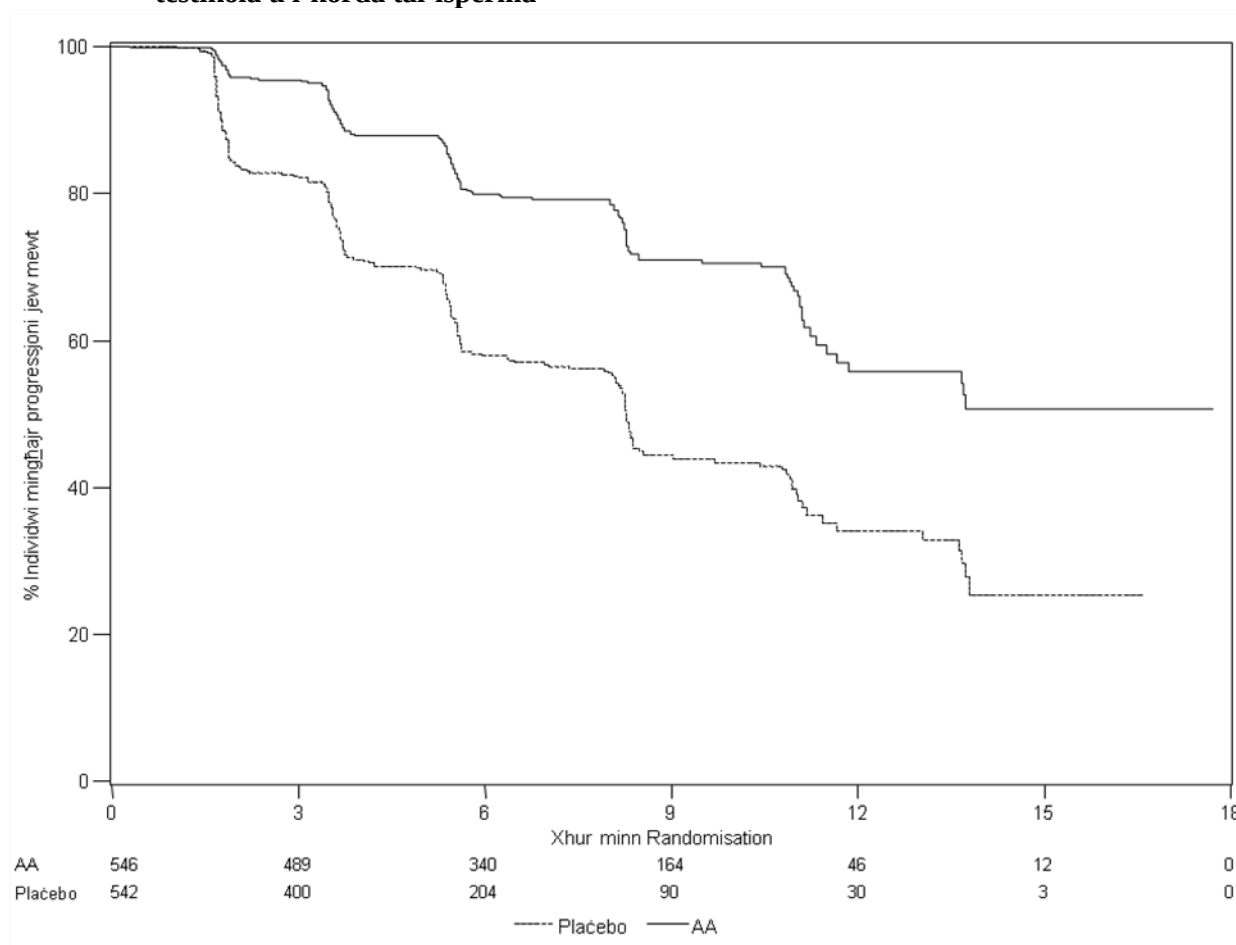
NE= Ma ġiex stmat (*Not estimated*)

* 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 hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti kkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bil-placebo flimkien

ma' prednisone jew prednisolone u analgi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma



AA=Abiraterone Acetate

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

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

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

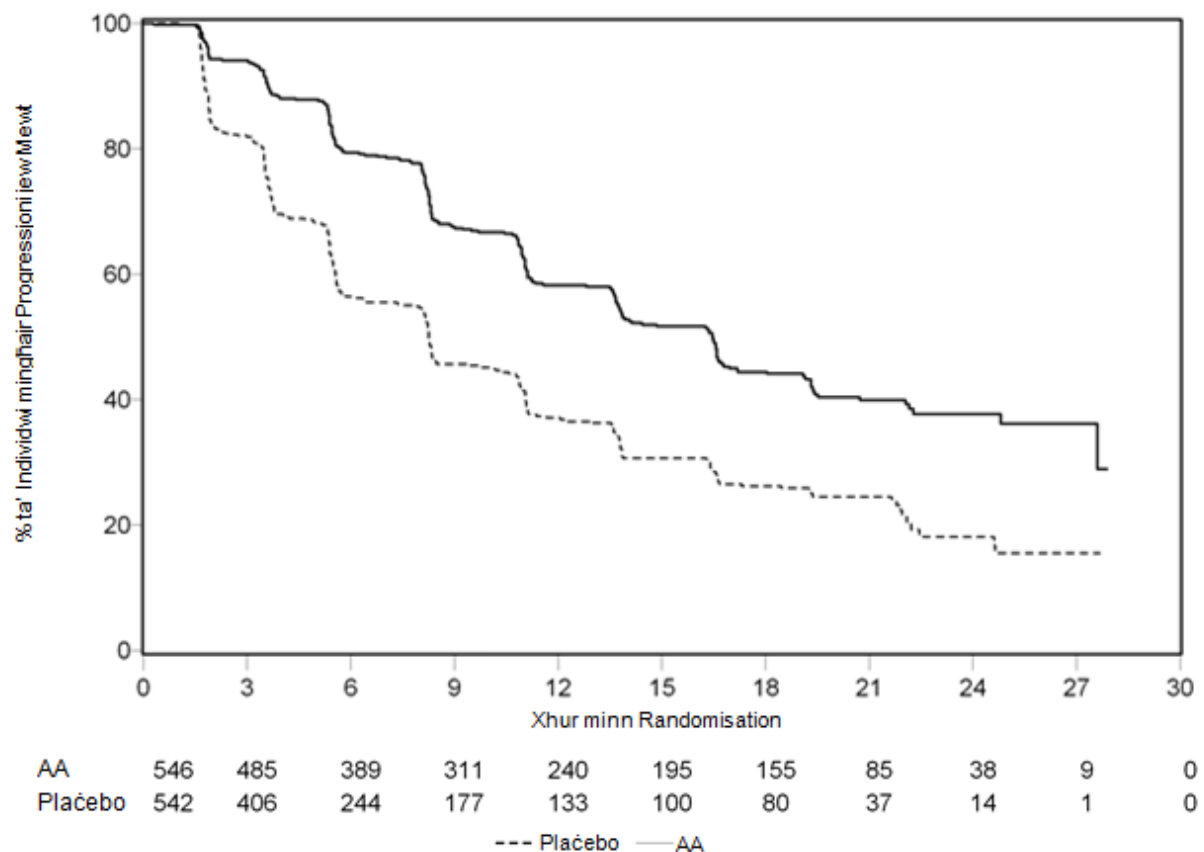
	Abiraterone acetate (N=546)	Plaċebo (N=542)
Sopravivenza hielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)		
Progressjoni jew mewt	271 (50%)	336 (62%)

Medjan ta' rPFS f' xhur (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 hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti kkurati jew b'abiraterone acetate jew inkella bil-plaċebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analgi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma (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). Hamsa u sittin fil-mija (354 minn 546) ta' pazjenti kkurati b'abiraterone acetate, mqabbla ma' 71% (387 minn 542) ta' pazjenti kkurati bi plaċebo, kienu mietu. Intwera benefiċċju sinifikanti b'mod statistiku ta' OS favur il-grupp ikkurat b'abiraterone 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 rċiew abiraterone acetate bħala terapija sussegwenti.

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

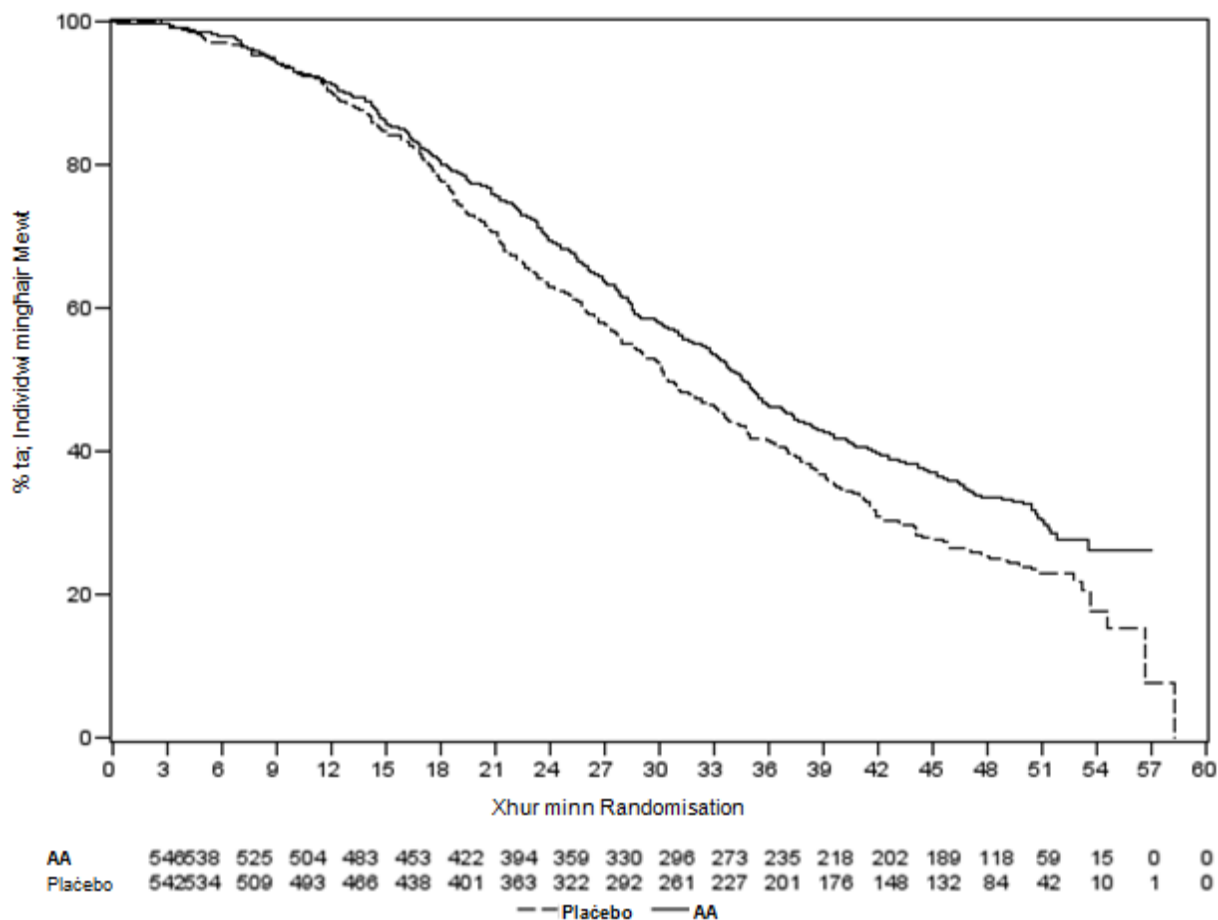
	Abiraterone acetate (N=546)	Plaċebo (N=542)
Analizi interim ta' sopravivenza		
Imwiet (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	Ma ntlahaqx (NE; NE)	27.2 (25.95; NE)
valur p*	0.0097	
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.752 (0.606; 0.934)	
Analizi finali ta' sopravivenza		
Imwiet (%)	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-placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma, analizi finali



AA=Abiraterone Acetate

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

Żmien għall-progressjoni indikata b'PSA abbażi tal-kriterji PCWG2: Iz-żmien medjan għall-progressjoni indikata b'PSA kien ta' 11.1 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw abiraterone acetate u 5.6 xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw placebo (HR=0.488; 95% CI: [0.420; 0.568], $p < 0.0001$). Iz-żmien għall-progressjoni indikata b'PSA ġie bejn wieħed u ieħor irduppljat 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' placebo (62% vs. 24%; $p < 0.0001$). F'individwi b'mard fit-tessut artab li jista' jitkejjel, deħru żidiet sinifikanti fin-numru ta' risponsi shaħ u parzjali tat-tumur bil-kura ta' abiraterone acetate.

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

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

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

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

Rispons oġġettiv: Rispons oġġettiv ġie ddefinit b'ħala l-proporzjon ta' individwi b'mard li jista' jitkejjel li jiksbi rispons shiħ jew parzjali skont il-kriterji RECIST (id-daqs tal-ghoqda tal-limfa fil-linja bażi kien jehtieg li jkun ≥ 2 cm biex jitqies b'ħala 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' placebo ($p < 0.0001$).

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

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-placebo ($p=0.0028$). Iz-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' placebo.

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

Studju 301 daħħal fih pazjenti li qabel kienu rċievu docetaxel. Il-pazjenti ma kinux jehtiegu 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-kura 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 radjografiku ddefinit mill-protokoll u żvilupp sintomatiku jew kliniku. Pazjenti li qabel kienu ngħataw kura b'ketoconazole għall-kanċer tal-prostata ġew esklużi minn dan l-istudju. L-iskop finali prinċipali ta' effikaċja kien it-total ta' sopravivenza.

L-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta' 69 sena (firxa 39-95). In-numru ta' pazjenti kkurati b'abiraterone acetate skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 737 (93.2%), Suwed 28 (3.5%),

Asjatiċi 11 (1.4%) u razez ohra 14 (1.8%). Hdx fil-mija tal-pazjenti li ddaħhlu fl-istudju kellhom punteġġ ta' kapacià 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'analizi 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 placebo, 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 placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma

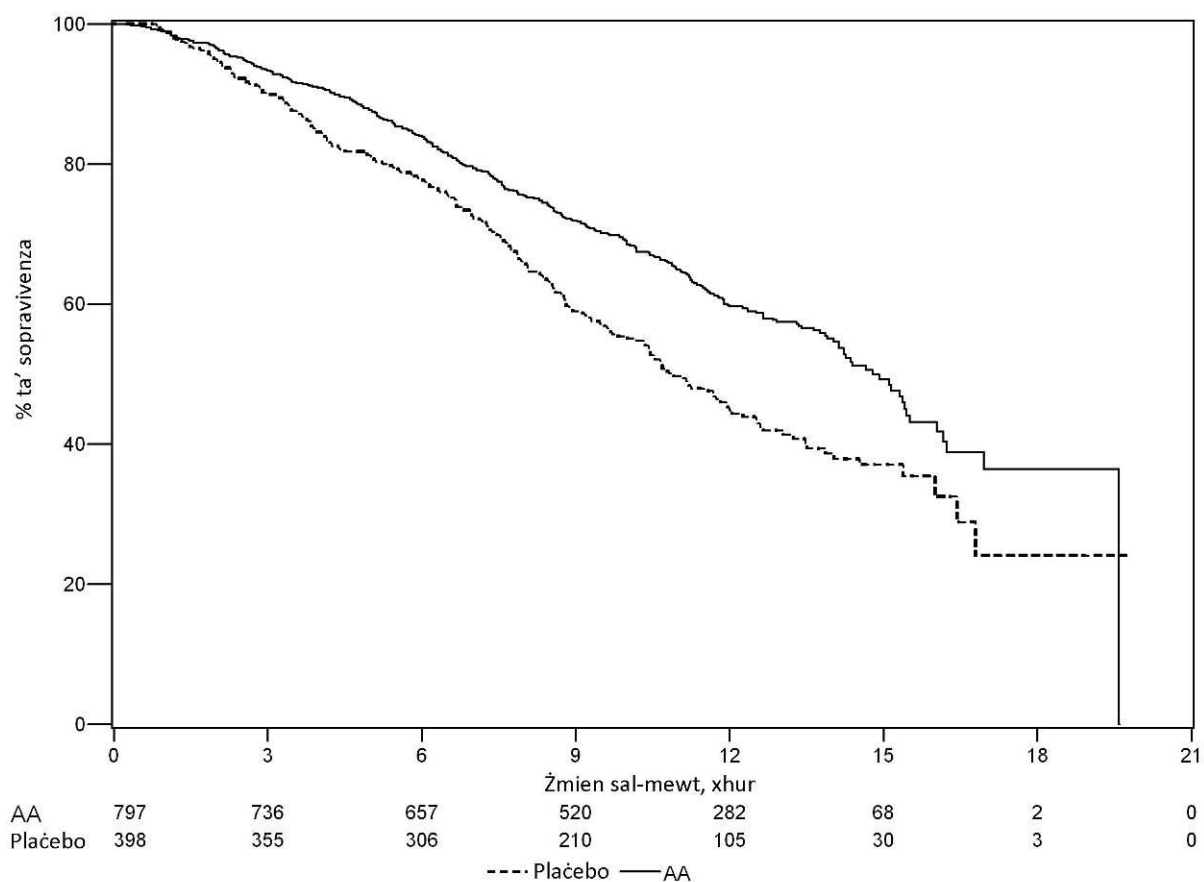
	Abiraterone acetate (N=797)	Plaċebo (N=398)
Analizi ta' Sopravivenza Primarja		
Mwiet (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	14.8(14.1; 15.4)	10.9(10.2; 12.0)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.646 (0.543; 0.768)	
Analizi ta' Sopravivenza Aġġornata		
Mwiet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

a Il-valur p jiġi kkalkulat permezz ta' test *log-rank* stratifikat minn punteġġ ta' status ta' prestazzjoni ECOG (0-1 vs. 2), punteġġ ta' uġiġh (nieqes vs. preżenti), l-ghadd ta' skedi ta' kimoterapija 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. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi abiraterone acetate

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

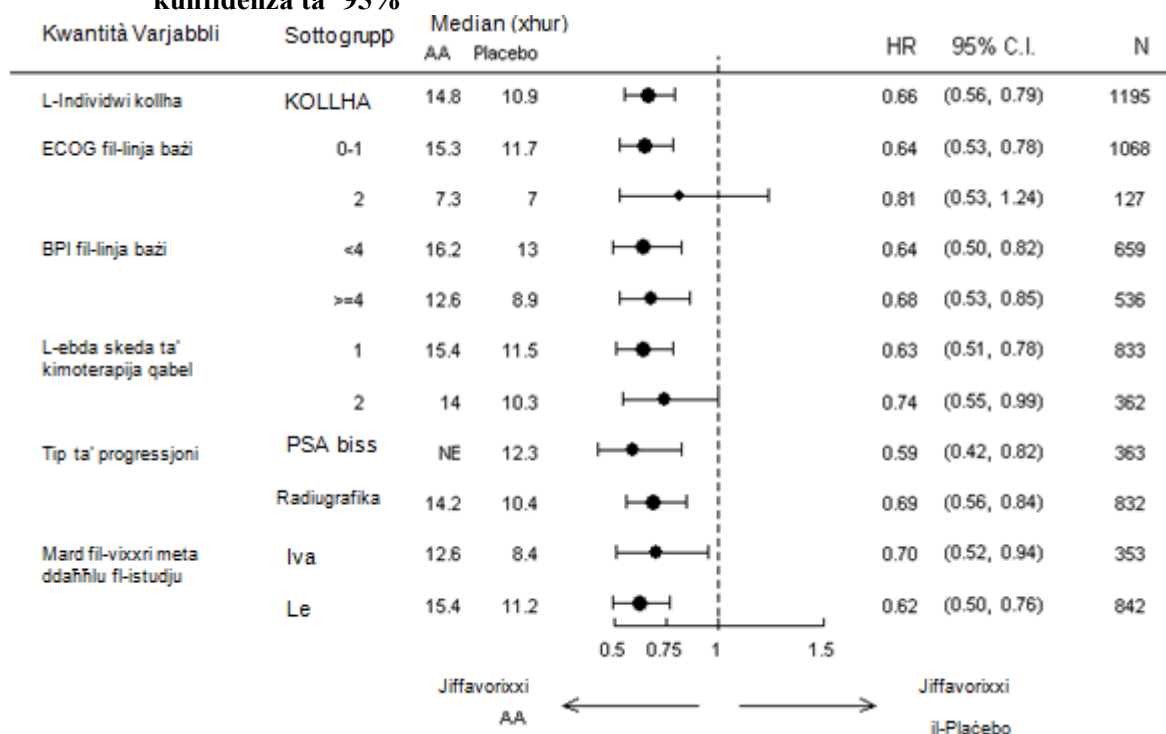
Figura 6: Kurvi ta' sopravivenza Kaplan Meier ta' pazjenti kkurati bi abiraterone acetate jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma



AA=Abiraterone Acetate

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

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



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

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

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

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

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

Ugħigh

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

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

Każijiet b'rabta skeletrika

Proporzjon aktar baxx ta' pazjenti fil-grupp ta' abiraterone acetate kellhom każijiet skelettriċi meta mqabbla mal-grupp ta' placebo fix-xhur 6 (18% vs. 28%), 12 (30% vs. 40%), u 18 (35% vs. 40%). Iż-żmien għall-ewwel każ skelettriku fit-25th percentile tal-grupp ta' abiraterone 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-ghadam bħala kura li ttaffi l-uġiġ jew operazzjoni fl-ghadam.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Wara ġħoti 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-ġħoti ta' abiraterone acetate mal-ikel, meta mqabbel ma' ġħoti fi stat ta' sawm, iwassal għal żieda sa 10 darbiet [AUC] u sa 17-il darba [C_{max}] fl-esponiment sistemiku medju għal abiraterone, skont il-kontenut ta' xaħam tal-ikla. Meta titqies id-differenza normali fil-kontenut u l-kompożizzjoni tal-iklet, it-teħid ta' abiraterone mal-ikel għandu l-possibbiltà li jwassal għal esponiment li jvarjaw ħafna. Għalhekk, abiraterone acetate m'għandux jittiehed mal-ikel. Għandu jittiehed mill-anqas siegħa qabel jew mill-anqas sagħtejn wara l-ikel. Il-pilloli għandhom jinbelġhu shaħ 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-ġħoti mill-ħalq ta' abiraterone acetate ^{14}C bħala kapsuli, abiraterone acetate jiġi idrolizzat f'abiraterone, li mbagħad jgħaddi minn metabolizmu li jinkludi sulfazzjoni, idroksilazzjoni u ossidazzjoni l-aktar fil-fwied. Il-parti l-kbira tar-radjuattività li tiċċirkola (madwar 92%) tinstab f'forma ta' metaboliti ta' abiraterone. Mill-15-il metabolit li setgħu jitkejlu, 2 metaboliti prinċipali, abiraterone sulphate u N-oxide abiraterone sulphate, kull wieħed minnhom jirrappreżenta madwar 43% tar-radjuattività totali.

Eliminazzjoni

Il-half-life medja ta' abiraterone fil-plażma hija ta' madwar 15-il siegħa fuq bażi ta' dejta minn individwi f'saħħithom. Wara ġħoti mill-ħalq ta' 1000 mg abiraterone acetate ^{14}C , 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 tqabblat 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-ġħoti lil pazjenti b'indeboliment tal-

kliewi, li jinkludi indeboliment qawwi tal-kliewi, ma jehtiegħ 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-halq żdied b'madwar 11% u 260% f'individwi li diġà kellhom indeboliment tal-fwied ħafif u moderat, rispettivament. Il-half-life medja ta' abiraterone acetate titwal għal madwar 18-il siegħa f'individwi b'indeboliment ħafif tal-fwied u għal madwar 19-il siegħa f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied.

Fi studju 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 C) u fi 8 individwi b'saħħithom bħala kontroll b'funzjoni tal-fwied normali. L-AUC ta' abiraterone żdied b'madwar 600% u l-porzjon ta' 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 pazjenti 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 reversibbli. 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' 4 ġimgħat.

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

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

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

Apparti t-tibdiliet fl-organi riproduttivi li deheru fl-istudji kollha ta' tossiċità fl-annimali, informazzjoni mhux klinika magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn 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-ażzjoni

farmakologika 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. TAGHRIF FARMACEWTIKU

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 go 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 jahdem, 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 GHAT-TQEGHID 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 GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI 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 GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli mill-hruġ 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-hruġ 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà (PSUR)

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

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

120 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Hu 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 GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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 JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/20/1512/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

120 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Hu 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 GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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 JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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-ligijiet lokali.

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

EU/1/20/1512/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU 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. GHAMLA 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 JINGHATA

Hu 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 GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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-htigijiet lokali.

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

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

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

FOLJA 500 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Abiraterone Accord 500 mg pilloli
abiraterone acetate

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Abiraterone Accord 250 mg pilloli abiraterone acetate

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet 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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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 tiehu Abiraterone Accord
3. Kif għandek tiehu Abiraterone Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Abiraterone Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Abiraterone Accord u għalxiex jintuża

Abiraterone Accord fih medicina msejha abiraterone acetate. Huwa jintuża biex jikkura l-kanċer tal-prostata fl-irġiel adulti li jkun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem. Abiraterone 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 tiehu din il-medicina it-tabib tiegħek se jordnalek ukoll medicina oħra msejha prednisone jew prednisolone. Dan biex inaqqas il-probabbiltà li inti jkollok pressjoni għolja, wisq ilma f'ġismek (żamma tal-fluwidu), jew li jkollok livelli mnaqqsa ta' kimika magħrufa bħala potassium fid-demem tiegħek.

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

Tihux Abiraterone Accord

- jekk inti allergiku għal abiraterone acetate jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imniżżla f'taqsimi 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).

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina:

- 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 tghaġġel
- jekk inti għandek qtugħ ta' nifs
- jekk inti żdidit f'daqqa fil-piż
- jekk inti għandek nefha fis-saqajn, fl-egħkiesi, jew fir-riglejn
- jekk inti ħadt medicina magħrufa bħala ketoconazole fil-passat għal kanċer fil-prostata
- fuq il-bżonn li tiehu din il-medicina 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 (aritmija), jew jekk qed tiġi ttrattat/a b'medicini għal dawn il-kundizzjonijiet.

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

Jista' jsehh tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-ġibda sesswali (libido), dgħufija fil-muskoli u/jew uġiġħ fil-muskoli.

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

Jekk tippjana li tiehu 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-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Monitoraġġ tad-demm

Din il-medicina tista' taffettwalek il-fwied, u inti jista' ma jkollokx sintomi. Meta inti tkun qed tiehu din il-medicina, kull tant żmien it-tabib tiegħek se jiċċekkja id-demm biex jara jekk hemmx xi effetti fuq il-fwied tiegħek.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Abiraterone Accord

Staqs lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tiehu kwalunkwe medicina.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, dan l-aħħar ħadt jew stajt ħadt xi medicini oħra. Dan huwa importanti għaliex Abiraterone Accord jista' jżid l-effetti ta' numru ta' medicini li jinkludu medicini għall-qalb, trankwillanti, xi medicini għad-dijabete, medicini magħmulin minn ħxejjex (eż. St John's wort) u oħrajn. Jista' jkun li t-tabib tiegħek ibiddel id-doża ta' dawn il-medicini. Ukoll, ċertu medicini 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 tiehu xi medicina

- li tintuża għat-trattament ta' problemi tar-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, procainamide, amiodarone u sotalol);

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

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

Abiraterone Accord mal-ikel

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

Tqala u treddigh Abiraterone Accord mhux qiegħed biex jintuża minn nisa.

- **Din il-medicina 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-medicina.**
- **Jekk inti qed ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toqroġ tqila uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontroll tat-tqala.**
- **Jekk qed ikollok x'taqsam ma' mara tqila, uża kondom sabiex tipproteġi lit-tarbija li għadha ma twilditx.**

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Abiraterone Accord fih lactose u sodium

- Din il-medicina 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-medicina.
- Din il-medicina fiha wkoll anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'doża ta' kuljum ta' erba' pilloli, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Abiraterone Accord

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert.

Kemm għandek tieħu

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

Meta tieħu din il-medicina

- Hu din il-medicina mill-ħalq.
- **Tihux Abiraterone Accord mal-ikel.**
- **Hu Abiraterone Accord mill-anqas siegħa qabel jew mill-anqas sagħtejn wara li tiekol** (ara s-sezzjoni 2, "Abiraterone Accord mal-ikel").
- Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma.
- Tfarrakx il-pilloli.
- Abiraterone Accord jittieħed ma' medicina msejja prednisone jew prednisolone. Hu 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 emergenza medika. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk inti għandekx bżonn tibdel l-ammont ta' prednisone jew prednisolone li inti tieħu. Tiqafx tieħu prednisone jew prednisolone sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jordnalek ukoll medicini oħra waqt li inti tkun qed tieħu Abiraterone Accord u prednisone jew prednisolone.

Jekk tiehu Abiraterone Accord aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar milli suppost, kellem lit-tabib tieghek jew mur fi sptar minnufih.

Jekk tinsa tiehu Abiraterone Accord

- Jekk tinsa tiehu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone, hu d-doża tieghek tas-soltu l-ghada.
- Jekk tinsa tiehu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone għal aktar minn jum wiehed, kellem lit-tabib tieghek mingħajr dewmien.

Jekk tieqaf tiehu Abiraterone Accord

Tiqafx tiehu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tieghek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- Dgħufija fil-muskoli, ċaqlieg involuntarju tal-muskoli jew qalb thabbat tgħaġġel (palpitazzjonijiet). Dawn jistghu jkunu sinjali li l-livell tal-potassium fid-demm tieghek huwa baxx.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

Ilma fir-riġlejn jew fis-saqajn, livell baxx tal-potassium fid-demm, zidiet 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' xaham fid-demm tieghek, uġigh fis-sider, qalb thabbat irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju), insuffiċjenza tal-qalb, rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, infezzjonijiet severi msejha sepsis, ksur fl-għadam, indigestjoni, 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 uġigh muskolari.

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

Irritazzjoni pulmonari (li tissejjah ukoll alveolite allergika).

Il-fwied ma jibqax jahdem (li tissejjah 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 allergiċi serji b'diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs, wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma minfuhin, jew raxx bil-ħakk.

Jista' jseħh 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-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

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, imnaqqa 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 jinfetax mit-tfal. Kull flixkun fih 120 pillola. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixkun wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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. Lutomska 50,
95-200, Pabianice,
Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Abiraterone Accord 500 mg pilloli miksijin b'rita abiraterone acetate

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'żonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet 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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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 tiehu Abiraterone Accord
3. Kif għandek tiehu Abiraterone Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Abiraterone Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Abiraterone Accord u għalxiex jintuża

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

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

Tihux Abiraterone Accord

- jekk inti allergiku għal abiraterone acetate jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla 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).

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina:

- 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 tghaġġel
- jekk inti għandek qtugħ ta' nifs
- jekk inti żdidit f'daqqa fil-piż
- jekk inti għandek nefha fis-saqajn, fl-egħkiesi, jew fir-riglejn
- jekk inti ħadt medicina magħrufa bħala ketoconazole fil-passat għal kanċer fil-prostata
- fuq il-bżonn li tiehu din il-medicina 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 (aritmija), jew jekk qed tiġi ttrattat/a b'medicini għal dawn il-kundizzjonijiet.

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

Jista' jsehh tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-ġibda sesswali (libido), dgħufija fil-muskoli u/jew uġiġħ fil-muskoli.

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

Jekk tippjana li tiehu 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-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Monitoraġġ tad-demm

Din il-medicina tista' taffettwalek il-fwied, u inti jista' ma jkollokx sintomi. Meta inti tkun qed tiehu din il-medicina, kull tant żmien it-tabib tiegħek se jiċċekkja id-demm biex jara jekk hemmx xi effetti fuq il-fwied tiegħek.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Abiraterone Accord

Staqs lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tiehu kwalunkwe medicina.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, dan l-aħħar ħadt jew stajt ħadt xi medicini oħra. Dan huwa importanti għaliex Abiraterone Accord jista' jżid l-effetti ta' numru ta' medicini li jinkludu medicini għall-qalb, trankwillanti, xi medicini għad-dijabete, medicini magħmulin minn ħxejjex (eż. St John's wort) u oħrajn. Jista' jkun li t-tabib tiegħek ibiddel id-doża ta' dawn il-medicini. Ukoll, ċertu medicini 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 tiehu xi medicina

- li tintuża għat-trattament ta' problemi tar-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, procainamide, amiodarone u sotalol);

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

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

Abiraterone Accord mal-ikel

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

Tqala u treddigh Abiraterone Accord mhux qiegħed biex jintuża minn nisa.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Abiraterone Accord fih lactose u sodium

- Din il-medicina 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-medicina.
- Din il-medicina 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 għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandek tieħu Abiraterone Accord

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert.

Kemm għandek tieħu

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

Meta tieħu din il-medicina

- Hu din il-medicina mill-ħalq.
- **Tihux Abiraterone Accord mal-ikel.**
- **Hu 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' medicina msejha prednisone jew prednisolone. Hu 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 emergenza medika. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk inti għandekx bżonn tibdel l-ammont ta' prednisone jew prednisolone li inti tieħu. Tiqafx tieħu prednisone jew prednisolone sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jordnalek ukoll medicini oħra waqt li inti tkun qed tieħu Abiraterone Accord u prednisone jew prednisolone.

Jekk tiehu Abiraterone Accord aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar milli suppost, kellem lit-tabib tieghek jew mur fi sptar minnufih.

Jekk tinsa tiehu Abiraterone Accord

- Jekk tinsa tiehu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone, hu d-doża tieghek tas-soltu l-ghada.
- Jekk tinsa tiehu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone għal aktar minn jum wiehed, kellem lit-tabib tieghek mingħajr dewmien.

Jekk tieqaf tiehu Abiraterone Accord

Tiqafx tiehu Abiraterone Accord jew prednisone jew prednisolone sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tieghek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

Ilma fir-riglejn jew fis-saqajn, livell baxx tal-potassium fid-demm, zidiet fir-risultat 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' xaham fid-demm tieghek, uġigh fis-sider, qalb thabbat irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju), insuffiċjenza tal-qalb, rata mgħaġġla ta' taħbit tal-qalb, infezzjonijiet severi msejha sepsis, ksur fl-għadam, indigestjoni, 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 muscolari u/jew uġigh muscolari.

Rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 f'1000):

Irritazzjoni pulmonari (li tissejjah ukoll alveolite allergika).

Il-fwied ma jibqax jahdem (li tissejjah 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 allergiċi serji b'diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs, wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma minfuhin, jew raxx bil-ħakk.

Jista' jsehh 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-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

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 wesghin 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 jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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. Lutomska 50,

95-200, Pabianice,
Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, 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-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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