

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZYTIGA 250 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 250 mg abiraterone acetate.

Eċċipjenti b'effett maghruf

Kull pillola fiha 189 mg ta' lactose u 6.8 mg ta' sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Pilloli ovali, minn bojod sa offwajt (twal 15.9 mm x wisgħin 9.5 mm), imnaqqxin b'AA250 fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ZYTIGA huwa indikat flimkien ma' prednisone jew prednisolone:

- għall-kura ta' kanċer metastatiku tal-prostata sensitiv għall-ormoni (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) b'riskju għoli li jkun għadu kemm gie dijanjostikat f'irġiel adulti flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni tal-androgen (ADT, *androgen deprivation therapy*) (ara sezzjoni 5.1)
- għall-kura ta' kanċer metastatiku tal-prostata rezistenti 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-androgen u li l-kimoterapija tkun għadha mhux klinikament indikata għalihom (ara s-sezzjoni 5.1).
- għall-kura ta' mCRPC f'irġiel adulti li l-marda tagħhom tkun żviluppat waqt jew wara skeda ta' kimoterapija bbażata fuq docetaxel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija 1,000 mg (erba' pilloli ta' 250 mg) bħala doża waħda kuljum li m'għandhiex tittiehed mal-ikel (ara "Metodu ta' kif għandu jingħata" taħt). 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, ZYTIGA jintuża ma' 5 mg prednisone jew prednisolone kuljum.

Għal mCRPC, ZYTIGA 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-pessjoni, il-potassium fis-serum u ż-żamma tal-fluwidi għandhom jiġu mmonitorjati kull xahar. Madankollu, pazjenti b'riskju sinifikanti ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn għall-ewwel tliet xhur tal-kura u kull xahar minn hemm 'il quddiem (ara s-sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li diġà għandhom ipokalimja jew dawk li jiżviluppaw ipokalimja waqt li jkunu qed jiġu kkurati b'ZYTIGA, 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 mhumiex mineralokortikoid, il-kura għandha titwaqqaf u għandha tinbeda kura medika xierqa. Kura b'ZYTIGA 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' ZYTIGA, jew inkella ta' prednisone jew prednisolone, il-kura għandha titkompla fil-jum ta' wara bid-doża li tittiehed is-soltu kuljum.

Tossiċità tal-fwied

Għal pazjenti li jiżviluppaw tossiċità tal-fwied waqt il-kura (żidied ta' alanine aminotransferase [ALT] jew ta' aspartate aminotransferase [AST] aktar minn 5 darbiet oġhla mill-oġhla limitu tan-normal [ULN]) il-kura għandha titwaqqaf minnufih (ara s-sezzjoni 4.4). Kura mill-ġdid wara li r-riżultati tat-testitjiet tal-funzjoni tal-fwied tal-pazjent jirritornaw għal dawk li kienu fil-linja bażi tista' tingħata b'doża mnaqqsa ta' 500 mg (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 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 jergħu jiġu kkurati mill-ġdid.

Indeboliment tal-fwied

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

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

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 rakkomandata l-kawtela (ara s-sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif ghandu jinghata

ZYTIGA qiegħed biex jintuza mill-halq.

Il-pilloli ghandhom jittieħdu mill-anqas sagħtejn wara l-ikel u m'ghandu jittieħed l-ebda ikel għal mill-anqas siegħa wara li wieħed jieħu l-pilloli. Dawn ghandhom jinbelghu shah 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)].
- ZYTIGA ma' prednisone jew prednisolone huwa kontraindikata meta mogħti flimkien ma' Ra-223.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

ZYTIGA jista' jikkawża pressjoni għolja, ipokalmija u żamma tal-fluwidi (ara s-sezzjoni 4.8) konsegwenza ta' zieda fil-livelli ta' mineralokortikoidi ġejja minn inibizzjoni ta' CYP17 (ara s-sezzjoni 5.1). L-ghoti tiegħu flimkien ma' kortikosteroidi irażżan il-forza tal-ormon adrenokortikotropiku (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 ghandhom jistgħu jiġu affettwati hażin minn ziediet fil-pressjoni, ipokalmija (eż., dawk li qeġħdin jieħdu glycosides tal-qalb), jew żamma tal-fluwidi (eż., dawk li ghandhom insuffiċjenza tal-qalb, angina pectoris qawwija jew mhux stabbli, infart mijokardijaku riċenti jew aritmija tal-ventrikulu u dawk b'indeboliment qawwi tal-kliewi).

ZYTIGA għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' mard kardjovaskulari. L-istudji tal-Fażi 3 li saru b'ZYTIGA eskudew pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, mard tal-qalb sinifikanti b'mod kliniku skont evidenza ta' infart mijokardijaku, jew kazijiet 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 301 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 301 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 301 u 302) ma ġietx stabbilita (ara s-sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Qabel ma wieħed jikkura pazjenti li ghandhom 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'ZYTIGA, l-insuffiċjenza tal-qalb għandha tiġi kkurata u għandu jkun hemm l-aħjar funzjoni tal-qalb. Pressjoni għolja, ipokalmija, u żamma tal-fluwidi għandhom jiġu rregolati u kkontrollati. Waqt il-kura, il-pressjoni għolja, il-potassju fis-serum, iż-żamma tal-fluwidi (zieda fil-piż, edima periferali), u sinjali u sintomi oħra ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn għal tliet xhur u kull xahar minn hemm 'il quddiem u l-anormalitajiet għandhom jiġu rregolati. Kien osservat intervall QT mtawwal f'pazjenti li kellhom ipokalmija marbuta ma' trattament b'ZYTIGA. Istma l-funzjoni tal-qalb skont kif indikat b'mod kliniku, ibda immanigġar 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

Židiet 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 jogħlew aktar minn 5 darbiet mill-ULN, il-kura għandha titwaqqaf immedjatement u l-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Kura mill-ġdid tista' ssir biss wara li r-rizultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jerġgħu lura għal-linja bażi tal-pazjent u b'doża aktar baxxa (ara s-sezzjoni 4.2).

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

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

Ma hemm l-ebda dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' hafna dożi ta' abiraterone acetate meta dawn jingħataw lill-pazjenti b'indeboliment moderat jew qawwi tal-fwied (Klassi B jew Ċ ta' Child-Pugh). L-użu ta' ZYTIGA 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). ZYTIGA 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 wħud minnhom b'rizultat 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 ZYTIGA 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 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' ZYTIGA 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.

L-użu mal-kimoterapija

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

Intolleranza għas-sustanzi mhux attivi

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina. Dan il-prodott mediċinali fih ukoll aktar minn 1 mmol (jew 27.2 mg) ta' sodium f'kull doża ta' erba' pilloli. Dan għandu jitqies minn pazjenti li qegħdin fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' sodium.

Riskji possibbli

Anemija u diżfunzjoni sesswali jistgħu jsehħu f'irġiel b'kanċer metastatiku tal-prostata inkluż dawk li qed jiehdu kura b'ZYTIGA.

Effetti fuq muskoli skeletriċi

Każijiet ta' majopatija u rabdomajolisi ġew rapportati f'pazjenti trattati b'ZYTIGA. Il-maġġoranza tal-każijiet żviluppaw fl-ewwel 6 xhur ta' kura u rkupraw wara li ZYTIGA 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 (ara sezzjoni 4.5).

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

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

Huwa rakkomandat li trattament sussegwenti b'Ra-223 ma jinbediex għal mill-inqas 5 ijiem wara l-aħhar għoti ta' ZYTIGA flimkien ma' prednisone/prednisolone.

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 1,000 mg, il-plażma medja ta' AUC_{∞} ta' abiraterone tnaqqset għal 55%.

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

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

Il-potenzjal li jiġu affettwati esponimenti għal mediċini oħra

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

Jaqbel li jkun hemm kawtela meta jiġi mogħti ma' prodotti mediċinali attivati jew immetabolizzati minn CYP2D6, b'mod partikolari ma' prodotti mediċinali li għandhom indiċi terapewtiċi stretti. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiċi stretti li jiġu metabolizzati minn CYP2D6. Eżempji ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2D6 jinkludu metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidone, propafenone, flecainide,

codeine, oxycodone u tramadol (l-aħħar tlett prodotti mediċinali jeħtieġu CYP2D6 biex jiffurmaw il-metaboliti analgeziċi attivi tagħhom).

Fi prova ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra f'individwi b'saħħithom, l-AUC ta' pioglitazone żdied b'46% u l-AUCs għal M-III u M-IV, il-metaboliti attivi ta' pioglitazone, kull wiehed naqas b'10% meta pioglitazone ngħata flimkien ma' doża waħda ta' 1,000 mg abiraterone acetate. Ghalkemm dawn ir-riżultati ma jurux li mhux mistennija jkun hemm żidiet klinikament notevoli fl-esponiment meta ZYTIGA jiġi kkombinat ma' prodotti mediċinali li huma prinċipalment eliminati b'CYP2C8, il-pazjenti għandhom jiġu monitorati għal sinjali ta' tossiċità marbuta ma' sottostrat ta' CYP2C8 b'indici terapewtika dejqa jekk jintuża fl-istess waqt.

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

Użu ma' prodotti magħrufa li jtawwlu l-intervall QT

Minhabba li t-trattament b'deprivazzjoni ta' androġen jista' jtawwal l-intervall QT, hija rrakkomandata l-kawtela meta ZYTIGA jingħata ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawwlu 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' ZYTIGA 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' ZYTIGA fit-tqala u dan il-prodott mediċinali mhux qieghed għal użu f'nisa li jista' jkollhom it-tfal.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

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

Tqala

ZYTIGA mhux qieghed biex jintuża fin-nisa. Abiraterone acetate huwa kontraindikant f'nisa li huma tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigh

ZYTIGA mhuwiex qieghed biex jintuża fin-nisa.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'analizi ta' reazzjonijiet avversi ta' studji komposti ta' Fazi 3 b'ZYTIGA, reazzjonijiet avversi li kienu osservati f' $\geq 10\%$ tal-pazjenti kienu edima periferali, ipokalmija, pressjoni gholja, infezzjoni fl-apparat tal-awrina u zieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase. Reazzjonijiet avversi importanti ohra jinkludu, disturbi tal-qalb, tossicità tal-fwied, ksur, u alveolite allergika.

ZYTIGA jista' jikkawza pressjoni gholja, ipokalmija u zamma tal-fluwidi bhala konsegwenza farmakodinamika tal-mekkanizmu ta' kif huwa jahdem. Fi studji ta' Fazi 3 reazzjonijiet avversi mistennija tal-mineralokortikojd deheru b'mod aktar komuni f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate milli f'pazjenti kkurati bi placebo: ipokalmija 18% vs. 8%, pressjoni gholja 22% vs. 16% u zamma tal-fluwidi (edima periferali) 23% vs. 17%, rispettivament. F'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate, ipokalmija tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet ossservata f'6% u 2% tal-pazjenti, pressjoni gholja tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet ossservata fi 8% u f'5% tal-pazjenti, u zamma tal-fluwidu (edima periferal) tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet ossservata f'1% u f'1% tal-pazjenti, rispettivament. Ġeneralment ir-reazzjonijiet tal-mineralokortikojd setghu jigu mmanigġati b'mod mediku b'suċċess. L-użu konkomitanti ta' kortikosteroid inaqas l-inkidenza u l-qawwa ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi (ara s-sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

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

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati 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-Organi	Reazzjonijiet avversi u frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni hafna: infezzjoni fl-apparat tal-awrina komuni: sepsis
Disturbi fis-sistema endokrinarja	mhux komuni: insuffiċjenza adrenali
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	komuni hafna: ipokalmija komuni: ipertrigliceridemija
Disturbi fil-qalb	komuni: insuffiċjenza tal-qalb*, angina pectoris, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija mhux komuni: aritmiji ohra mhux magħruf: infart mijokardjali, QT mtawwal (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	komuni hafna: pressjoni gholja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	rari: alveolite allergika ^a
Disturbi gastrointestinali	komuni hafna: dijarea komuni: dispepsja

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	komuni ħafna: zieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase ^b rari: epatite fulminanti, insuffiċjenza akuta tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' 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 jinghata	komuni ħafna: edima periferali
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali	Komuni: ksur**

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

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

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

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

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

Ġiet osservata inċidenza oġhla ta' ipertensjoni u ipokalimja fil-popolazzjoni sensitiva għall-ormoni (studju 3011). Pressjoni għolja kienet irrappurtata f' 36.7% tal-pazjenti fil-popolazzjoni sensitiva 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 sensitiva 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 oġhla 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-Fazi 3 eskcludew pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, mard tal-qalb sinifikanti b' mod kliniku skont evidenza ta' infart mijokardijaku, jew kazijiet 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 301 u 302) jew kejl ta' < 50% fil-porzjon mitfugh il-barra mill-qalb. Il-pazjenti kollha mdahhla 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, inċident ċerebrovaskulari u mewt zoptu ġejja mill-qalb. L-inċidenza ta' reazzjonijiet kardjovaskulari avversi fl-istudji tal-Fazi 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 rrapportati f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate. Fuq il-firxa tal-istudji kliniċi kollha ta' Fazi 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 rċivew abiraterone acetate, is-soltu waqt l-ewwel 3 xhur wara li tinbeda l-kura. Fl-istudju 3011, tossiċità tal-fwied ta' grad 3 jew 4 giet osservata fi 8.4% tal-pazjenti trattati b'ZYTIGA. Ghaxar pazjenti li rċivew ZYTIGA 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-Fazi 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 žiediet ta' $> 5 \times$ l-ULN fl-ALT jew fl-AST, jew židiet ta' $> 3 \times$ 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 kellhom funzjoni tal-fwied normali fil-linja bażi, kellhom 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 reġġu għew lura għan-normal fiż-żewġ pazjenti u pazjent minnhom reġa' gie kkurat mill-gdidmingħajr ma reġġu 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 ġimghat wara l-aħħar doża ta' abiraterone acetate). Fi studji kliniċi ta' Fazi 3, it-twaqqif tal-kura minhabba židiet fl-ALT u l-AST jew funzjoni mhux normali tal-fwied għew 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 provi 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. Fil-prova 3011, pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST $> 2.5 \times$ ULN, bilirubin $> 1.5 \times$ ULN jew dawk b'epatite virali attiva jew bis-sintomi jew mard kroniku tal-fwied; axxite jew disturbi ta' hrug ta' demm minhabba funzjoni ħażina tal-fwied għew esklużi. Fil-prova 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 għew esklużi. Fil-prova 302, pazjenti li kellhom metastasi fil-fwied ma kinux eliġibbli u pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST $\geq 2.5 \times$ l-ULN għew esklużi. Riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied li żviluppaw f'pazjenti li kienu qed jippartecipaw fil-provi kliniċi kienu mmanigġati malajr billi kien jehtieg li titwaqqaf il-kura u li l-kura tkun tista' terġa' tinbeda mill-gdid 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 žiedu $> 20 \times$ l-ULN ma reġġu ingħataw il-kura. Is-sigurtà ta' għoti ta' kura mill-gdid 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' doża eċċessiva ta' ZYTIGA 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 (ZYTIGA) jinbidel f' abiraterone, impeditur tal-biosintesi tal-androġen. B' mod speċifiku, abiraterone jimpedixxi b' mod selettiv l-enzima 17α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Din l-enzima tiġi espressa fi u hija meħtieġa għal biosintesi tal-androġen fit-tessuti ta' tumuri tat-testikoli, tal-glandoli adrenalni u tal-prostata. CYP17 tikkatalizza il-bidla ta' pregnenolone u progesterone f' prekursori ta' testosterone, DHEA u androstenedione, rispettivament, permezz ta' 17α -hydroxylation u qsim tar-rabta C17,20. Impediment ta' CYP17 twassal ukoll għal żieda fil-produzzjoni ta' mineralokortikoidj permezz tal-glandoli adrenal (ara s-sezzjoni 4.4).

Kanċer tal-prostata sensitiv għall-androġen jirrispondi għal kura li tnaqqas il-livelli ta' androġen. Terapija 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 ZYTIGA 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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja għet stabbilita fi tlett studji kliniċi randomised, ikkontrollati bi placebo multiċentriċi ta' Fazi 3 (studji 3011, 302 u 301) ta' pazjenti b' mHSPC u mCRPC. L-istudju 3011 irregistra fih pazjenti li kienu għadhom kemm ġew dijanjostikati (fi żmien 3 xhur mill-għażla arbitrarja) b' mHSPC li kellhom fatturi pronjożi ta' riskju għoli. Pronjożi ta' riskju għoli kienet iddefinita li wiehed 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, ZYTIGA nġhata b' doża ta' 1,000 mg kuljum flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone 5 mg darba kuljum flimkien ma' ADT (agonist ta' LHRH jew orkiectomija), li kien it-trattament standard ta' kura. Pazjenti fil-fergħa ta' kontroll irċivew ADT u placebo kemm għal ZYTIGA kif ukoll għall-prednisone. L-istudju 302 ġabar fih pazjenti li qatt ma kienu hadu docetaxel; filwaqt li l-istudju 301 ġabar fih pazjenti li kienu rċivew docetaxel qabel. Il-pazjenti kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew kienu ġew ikkurati qabel permezz ta' tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma. Fil-fergħa ta' kura attiva, ZYTIGA nġhata f' doża ta' 1,000 mg kuljum flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum. Pazjenti ta' kontroll irċivew placebo u doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum.

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

Fl-istudji kollha l-użu ta' spironolactone ma kienx permiss minhabba li spironolactone jintrabat mar-riċettur tal-androġen u jista' jżid il-livelli ta' PSA.

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

Fl-Istudju 3011, (n=1199) il-medjan tal-età tal-pazjenti rreġistrati fl-istudju kien 67 sena. In-numru ta' pazjenti ttrattati b'ZYTIGA skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 832 (69.4%), Asjatiċi 246 (20.5%), Suwed jew Amerikani Afrikani 25 (2.1%), oħrajn 80 (6.7%), mhux magħrufa/mhux irrappurtata 13 (1.1%), u Indjani Amerikani jew Indigeni 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 bazi, 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-iskelettu (SRE, *skeletal-related event*), żmien sa terapija sussegwenti għall-kanċer tal-prostata, żmien għall-bidu tal-kimoterapija, żmien għall-progressjoni tal-uġiġh u żmien għall-progressjoni tal-PSA. It-trattament kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, waqfien tal-kunsens, l-okkorrenza ta' tossiċità mhux aċċettabbli, jew mewt.

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

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

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

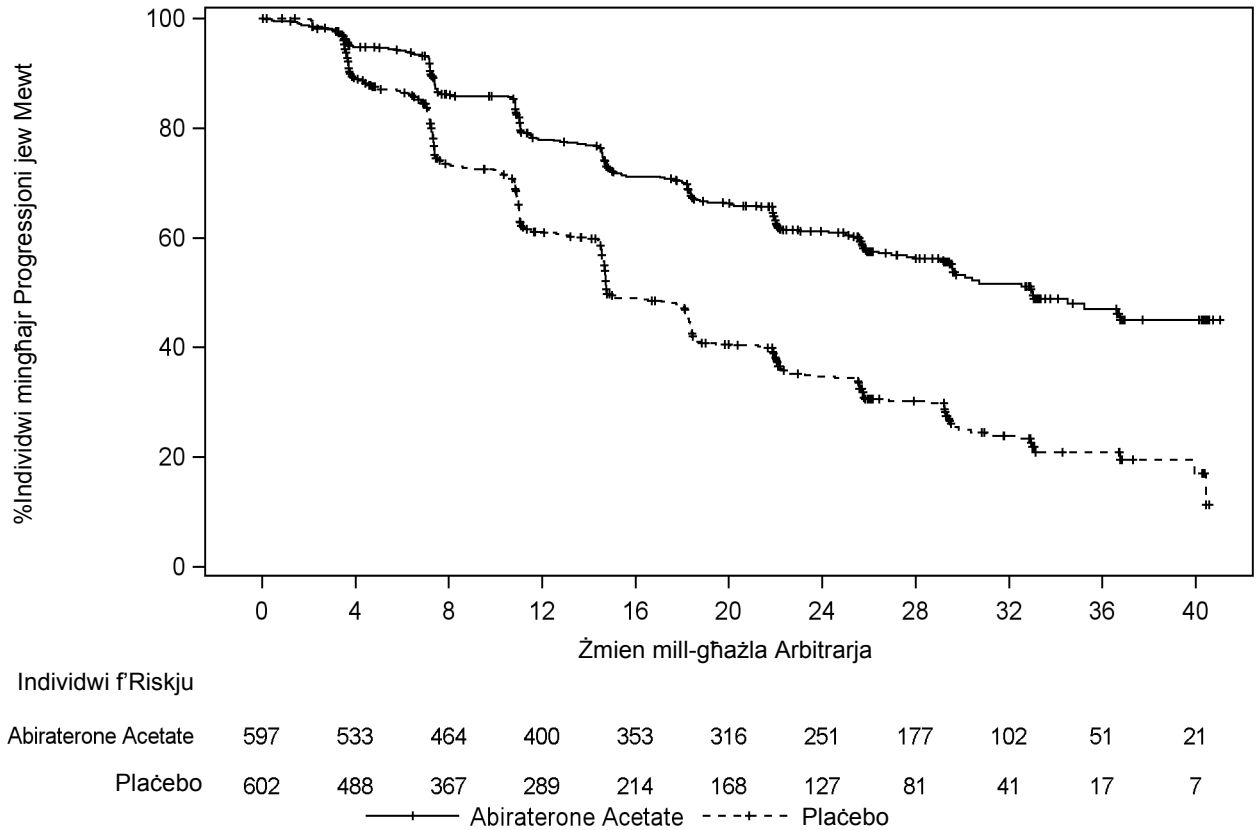
	AA-P	Plaċebo
Individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju	597	602
Avveniment	239 (40.0%)	354 (58.8%)
Iċċensurati	358 (60.0%)	248 (41.2%)
Żmien għall-Avveniment (xhur)		
Medjan (95% CI)	33.02 (29.57, NE)	14.78 (14.69, 18.27)
Firxa	(0.0+, 41.0+)	(0.0+, 40.6+)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (95%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

Nota: += osservazzjoni ċċensurata, NE=ma tistax tiġi stmata. Il-progressjoni radjografika u mewt huma kkunsidrati fid-definizzjoni tal-avveniment rPFS. AA-P= individwi li rċievu 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 PCR3011)



Titjib sinifikanti b'mod statistiku f'OS favur AA-P flimkien ma' ADT kien osservat bi tnaqqis ta' 38% fir-riskju ta' mewt meta mqabbel ma' Plaċebo flimkien ma' ADT (HR=0.621; 95% CI: 0.509, 0.756; $p < 0.0001$, qabeż il-limitu speċifikat minn qabel għal OS f'Analizi Interim 1 ta' 0.010 (ara Tabella 3 u Figura 2).

Tabella 3: Sopravivenza Totali, Analizi Stratifikata; Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)

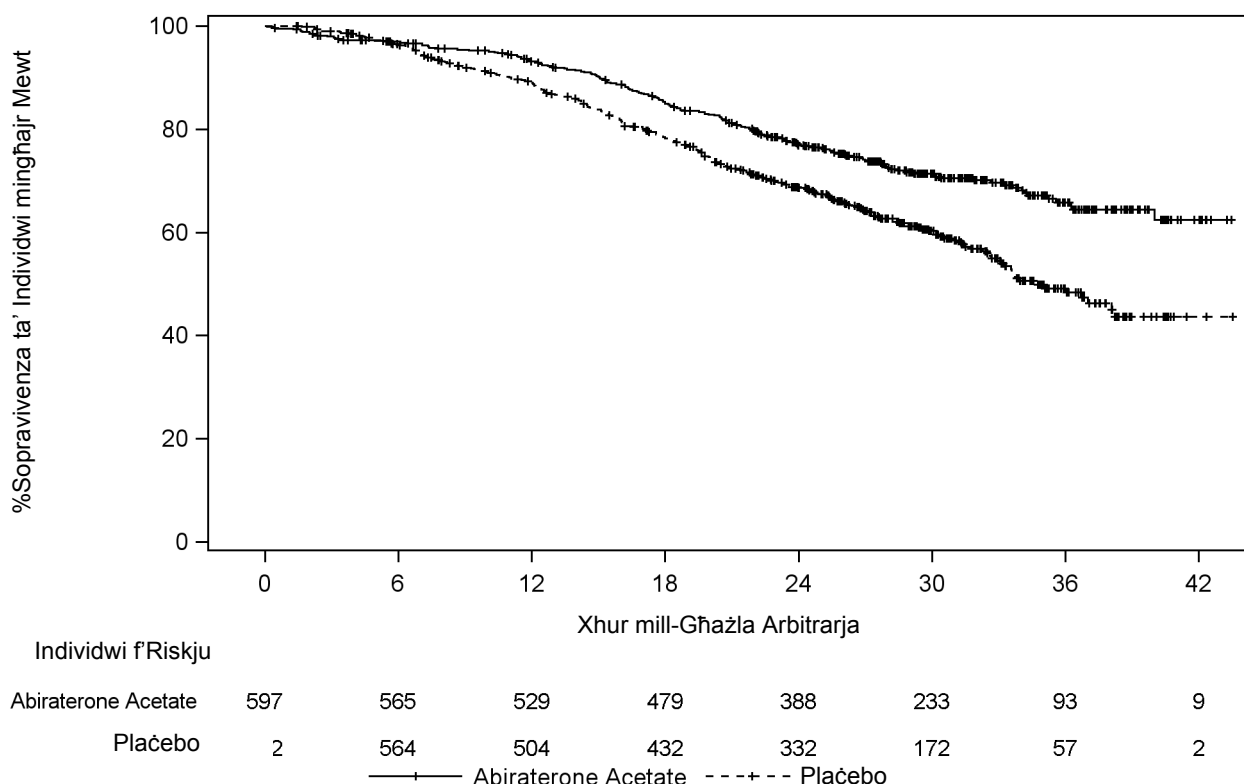
	AA-P	Plaċebo
Individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju	597	602
Avveniment	169 (28.3%)	237 (39.4%)
Iċċensurati	428 (71.7%)	365 (60.6%)
Žmien għall-Avveniment (xhur)		
Medjan (95% CI)	NE (NE, NE)	34.73 (33.05, NE)
Firxa	(0.1, 43.5+)	(1.4+, 43.5+)
Valur p^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.621 (0.509, 0.756)	

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

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

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

Figura 2: Plot Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Globali; Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)



Analizi ta' sottogrupperi tiffavorixxi trattament b'ZYTIGA b'mod konsistenti. L-effett tat-trattament ta' AA-P fuq rPFS u OS fis-sottogrupperi 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 tingibed xi konklużjoni ta' sinifikat.

Barra t-titjib osservat fis-sopravivenza globali u f'rPFS, intwera benefiċċju għal ZYTIGA vs. trattament bi placebo fil-kejl tal-iskopijiet sekondarji kollha ddefiniti b'mod prospettiv kif ġej:

Żmien għal avveniment marbut mal-iskelettru (SRE, *skeletal-related event*): Kien hemm tnaqqis ta' 30% fir-riskju ta' avvenimenti marbuta mal-iskelettru (HR = 0.703; 95% CI: [0.539, 0.916], p = 0.0086). Iż-żmien medjan għal SRE ma ntlahaqx għall-fergħa tal-istudju ta' ZYTIGA jew tal-placebo.

Żmien għall-progressjoni ta' PSA abbażi tal-kriterji PCWG2: Iż-żmien medjan għall-progressjoni ta' PSA kien 33.2 xahar għall-pazjenti li kienu qed jirċievu ZYTIGA u 7.4 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (HR = 0.299; 95% CI: [0.255, 0.352], p < 0.0001).

Żmien għal terapija sussegwenti: Iż-żmien medjan għal terapija sussegwenti fiż-żmien tal-analizi interim ma ntlahaqx għall-pazjenti li kienu qed jirċievu ZYTIGA u kien 21.6 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (HR = 0.415; 95% CI: [0.346, 0.497], p < 0.0001).

Żmien għall-bidu tal-kimoterapija: Iż-żmien medjan għall-bidu tal-kimoterapija ma ntlahaqx għall-pazjenti li kienu qed jirċievu ZYTIGA u kien 38.9 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (HR = 0.443; 95% CI: [0.349, 0.561], p < 0.0001).

Żmien għall-progressjoni tal-uġiġh: Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-uġiġh ma ntlahaqx għall-pazjenti li rċievew ZYTIGA u kien 16.6 xhur għall-pazjenti li rċievew placebo (HR = 0.695; 95% CI: [0.583, 0.829], p < 0.0001).

Il-maġġoranza tal-iskopijiet finali esploratorji ffavorixxew it-trattament b'abiraterone acetate u prednisone (AA-P) fuq il-Placebo.

Studju 302 (pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija)

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

Fl-istudju 302, (n=1088) l-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta' 71 sena għall-pazjenti kkurati b'ZYTIGA flimkien ma' prednisone jew prednisolone u 70 sena għall-pazjenti kkurati bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone. In-numru ta' pazjenti kkurati b'ZYTIGA 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 ferghat. 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 radjugrafika tal-marda (rPFS *radiographic progression-free survival*). Apparti l-kejl tal-ko-skopijiet prinċipali finali, il-benefiċċju kien stmat ukoll billi ntuża ż-żmien sa ma ntużaw l-opjati għall-uġigh 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 jstgħu 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*) ġiet stmata bl-użu ta' studji ta' immaġini sekwenzjali kif iddefinit mill-kriterji PCWG2 (għall-leżjonijiet fl-għadam) u l-kriterji modifikati tal-Kriterji għall-iStima tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST- *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (għal-leżjonijiet fit-tessut artab). L-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'ZYTIGA 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'ZYTIGA jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tneħħija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma

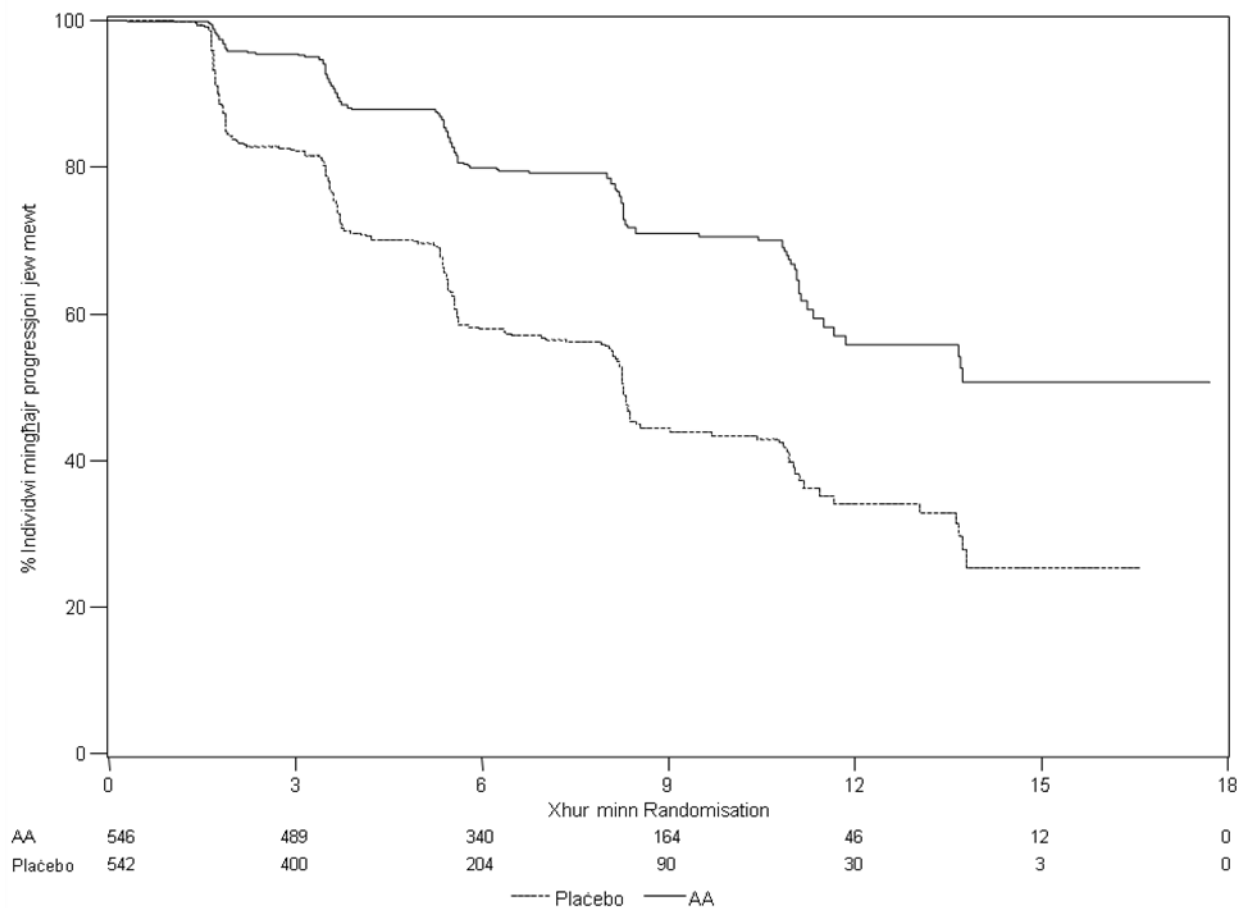
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Sopravivenza hielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)		
Progressjoni tal-marda jew mewt Medjan ta' rPFS f'xhur (95% CI) valur p*	150 (28%) Ma ntlahaqx (11.66; NE)	251 (46%) 8.3 (8.12; 8.54)
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.425 (0.347; 0.522)	

NE= Ma ġieħ 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 ZYTIGA

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



AA=ZYTIGA

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.

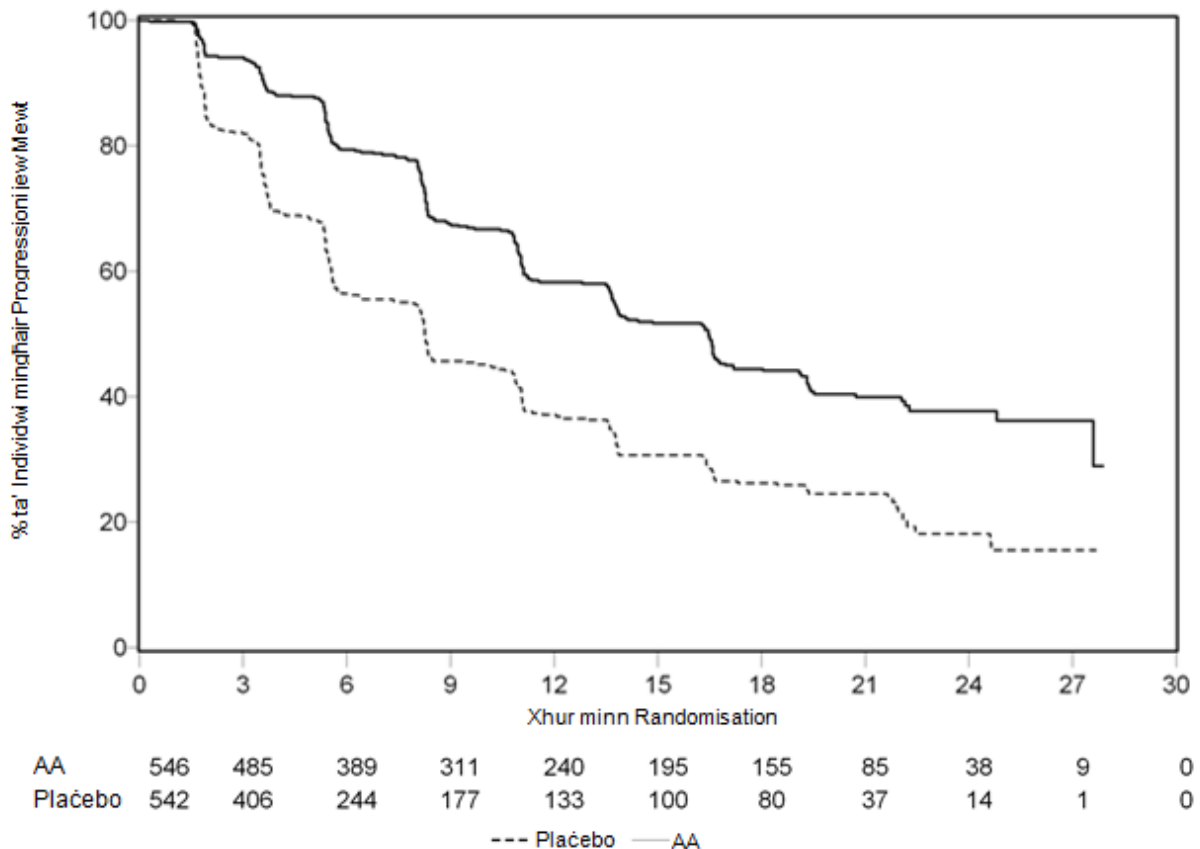
Tabella 5: Studju 302: Sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti ikkurati jew b'ZYTIGA jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma (Fit-tieni analiżi interim ta' OS –Eżaminata mill-Ġdid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

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (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 ZYTIGA

Figura 4: Kurvi Kaplan Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti kkurati jew b'ZYTIGA jew inkella bil-placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma (Fit-tieni analiżi interim ta' OS - Eżaminata mill-Ġdid mill-Investigatur)



AA=ZYTIGA

Analiżi interim (IA - *interim analysis*) ippanjata 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-placebo ġew offruti kura b'ZYTIGA. Is-sopravivenza globali kienet itwal għal ZYTIGA milli għall-placebo bi tnaqqis ta' 25% fir-risku ta' mewt (HR=0.752; 95% CI: [0.606; 0.934], p=0.0097),

izda 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 komplet 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'ZYTIGA, mqabbla ma' 71% (387 minn 542) ta' pazjenti kkurati bi placebo, kienu mietu. Intwera benefiċċju sinifikanti b'mod statistiku ta' OS favur il-grupp ikkurat b'ZYTIGA 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 (ZYTIGA 34.7 xahar, placebo 30.3 xahar) (ara Tabella 6 u Figura 5). Dan it-titjib intwera anke jekk 44% tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo rċivew ZYTIGA bhala terapija sussegwenti.

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

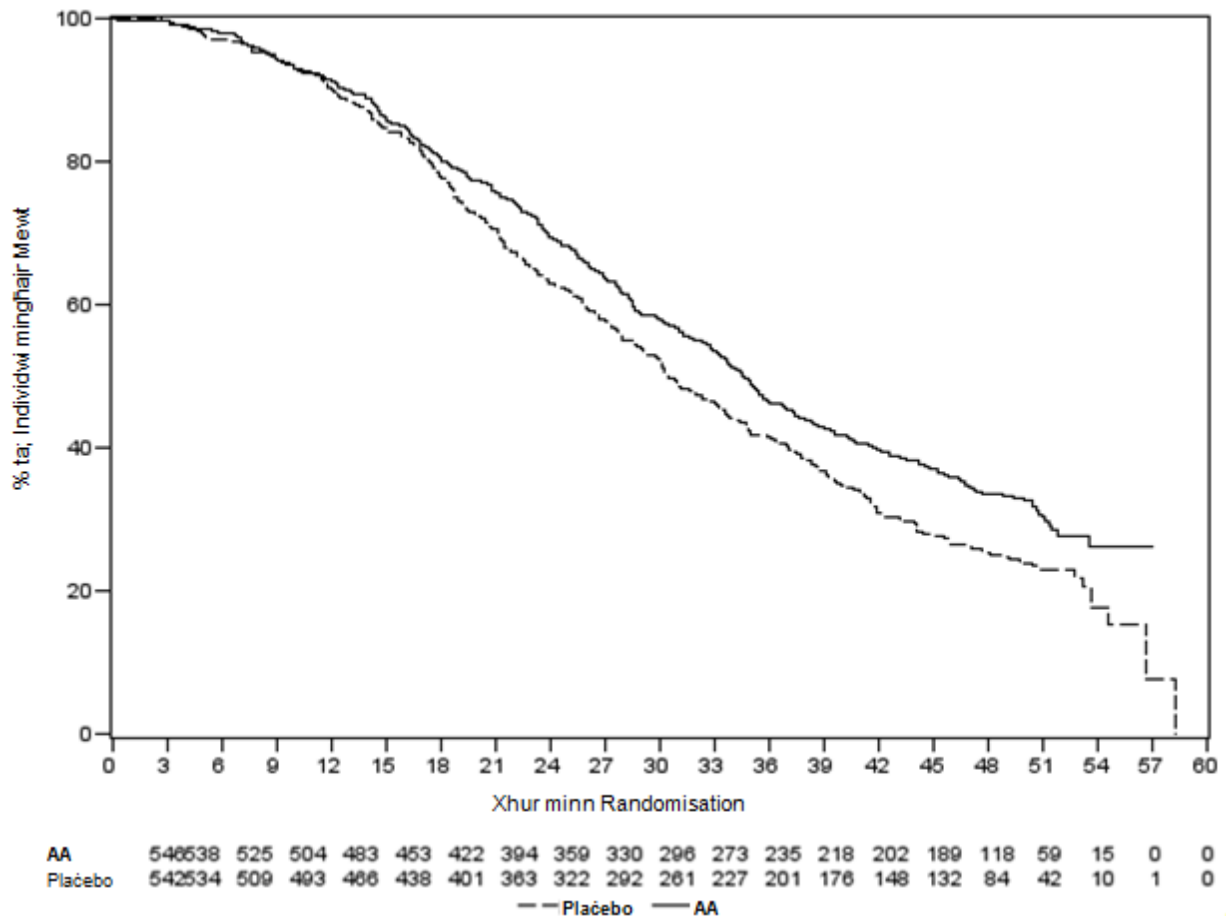
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Analizi interim ta' sopravivenza		
Imwiet (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	Ma ntlahaqx (NE; NE)	27.2 (25.95; NE)
valur p*	0.0097	
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.752 (0.606; 0.934)	
Analizi finali ta' sopravivenza		
Imwiet (%)	354 (65%)	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-puntegġ tal-ECOG (0 jew 1) fil-linja bazi

** Proporzjon ta' periklu < 1 huwa favur ZYTIGA

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



AA=ZYTIGA

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

Żmien għall-progressjoni indikata b'PSA abbażi tal-kriterji PCWG2: Iz-żmien medjan għall-progressjoni indikata b'PSA kien ta' 11.1 xahar għall-pazjenti li kienu qed jinghataw ZYTIGA u 5.6 xhur għall-pazjenti li kienu qed jinghataw plaċebo (HR=0.488; 95% CI: [0.420; 0.568], $p < 0.0001$). Iz-żmien għall-progressjoni indikata b'PSA ġie bejn wiehed u iehor irduppjat b'kura b'ZYTIGA (HR=0.488). Il-proporzjon ta' individwi b'rispons ikkonfermat fil-PSA kien akbar fil-grupp ta' ZYTIGA mill-grupp ta' plaċebo (62% vs. 24%; $p < 0.0001$). F'individwi b'mard fit-tessut artab li jista' jitkejjel, deheru żidiet sinifikanti fin-numru ta' risponsi sħaħ u parzjali tat-tumur bil-kura ta' ZYTIGA.

Żmien sabiex jibdeu jintużaw l-opjati għall-uġiġħ tal-kanċer: Iz-żmien medjan sabiex jibdeu jintużaw l-opjati għall-uġiġħ tal-kanċer tal-prostata fiż-żmien tal-analiżi finali kien 33.4 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu ZYTIGA 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: Iz-żmien medjan sabiex inbdiet il-kimoterapija ċitotossika kien ta' 25.2 xhur għall-pazjenti li kienu qed jinghataw ZYTIGA u 16.8 xhur għall-pazjenti li kienu qed jinghataw plaċebo (HR=0.580; 95% CI: [0.487; 0.691], $p < 0.0001$).

Żmien sabiex ikun hemm deterjorament ta' ≥ 1 punt wiehed fil-prestazzjoni tal-ECOG: Iz-żmien medjan sabiex ikun hemm deterjorament ta' ≥ 1 punt wiehed fil-prestazzjoni tal-ECOG kien ta' 12.3

xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw ZYTIGA 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'ZYTIGA:

Rispons oġġettiv: Rispons oġġettiv ġie ddefinit bħala l-proporzjon ta' individwi b'mard li jista' jitkejjel li jiksbu rispons shih jew parzjali skont il-kriterji RECIST (id-daqs tal-ghoqda tal-limfa fil-linja bażi kien jehtieg li jkun ≥ 2 cm biex jitqies bħala leżjoni fil-mira). Il-proporzjon ta' individwi b'mard li jista' jitkejjel fil-linja bażi li kellhom rispons oġġettiv kien ta' 36% fil-grupp ta' ZYTIGA u 16% fil-grupp ta' plaċebo (p < 0.0001).

Ugħigh: Il-kura b'ZYTIGA naqqset b'mod sinifikanti r-riskju tal-progressjoni tal-intensità medja tal-ugħigh bi 18% meta mqabbla mal-plaċebo (p=0.0490). Iz-żmien medjan għall-progressjoni kien ta' 26.7 xhur fil-grupp ta' ZYTIGA u 18.4 xhur fil-grupp ta' plaċebo.

Żmien sabiex ikun hemm degradazzjoni fil-FACT-P (Puntegġ Totali): Kura b'ZYTIGA naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni fil-FACT-P (Puntegġ Totali) bi 22% meta mqabbla mal-plaċebo (p=0.0028). Iz-żmien medjan għad-degradazzjoni f'FACT-P (Puntegġ Totali) kien ta' 12.7 xhur fil-grupp ta' ZYTIGA u 8.3 xhur fil-grupp ta' plaċebo.

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

Studju 301 daħħal fih pazjenti li qabel kienu rċivew docetaxel. Il-pazjenti ma kinux 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-kuri tal-istudju sakemm kien hemm żvilupp fil-PSA (żieda kkonfermata ta' 25% fuq il-linja bażi/fuq l-aktar punt baxx li kellu l-pazjent) flimkien ma' żvilupp 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 mdahħla fl-istudju kienet ta' 69 sena (firxa 39-95). In-numru ta' pazjenti kkurati b'ZYTIGA skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 737 (93.2%), Suwed 28 (3.5%), Asjatiċi 11 (1.4%) u razez ohra 14 (1.8%). Ħdax fil-mija tal-pazjenti li ddaħħlu fl-istudju kellhom puntegġ ta' kapaċità 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'ZYTIGA.

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

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

	ZYTIGA (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

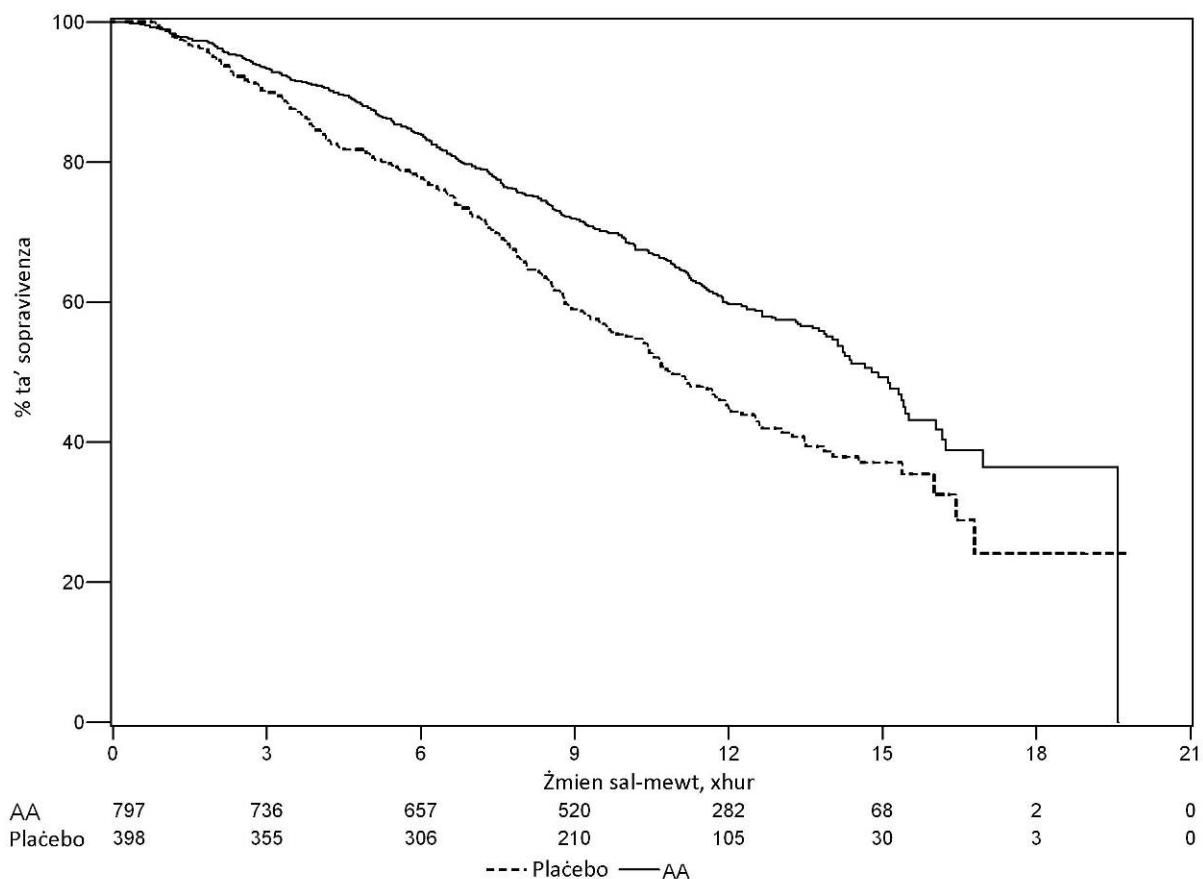
Mwiet (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	15.8(14.8; 17.0)	11.2(10.4; 13.1)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.740 (0.638; 0.859)	

^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' uġigh (nieqes vs. preżenti), l-ghadd ta' skedi ta' kimoterpija li ngħataw qabel (1 vs. 2), u t-tip ta' żvilupp tal-marda (PSA biss vs. radjugrafiku).

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

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

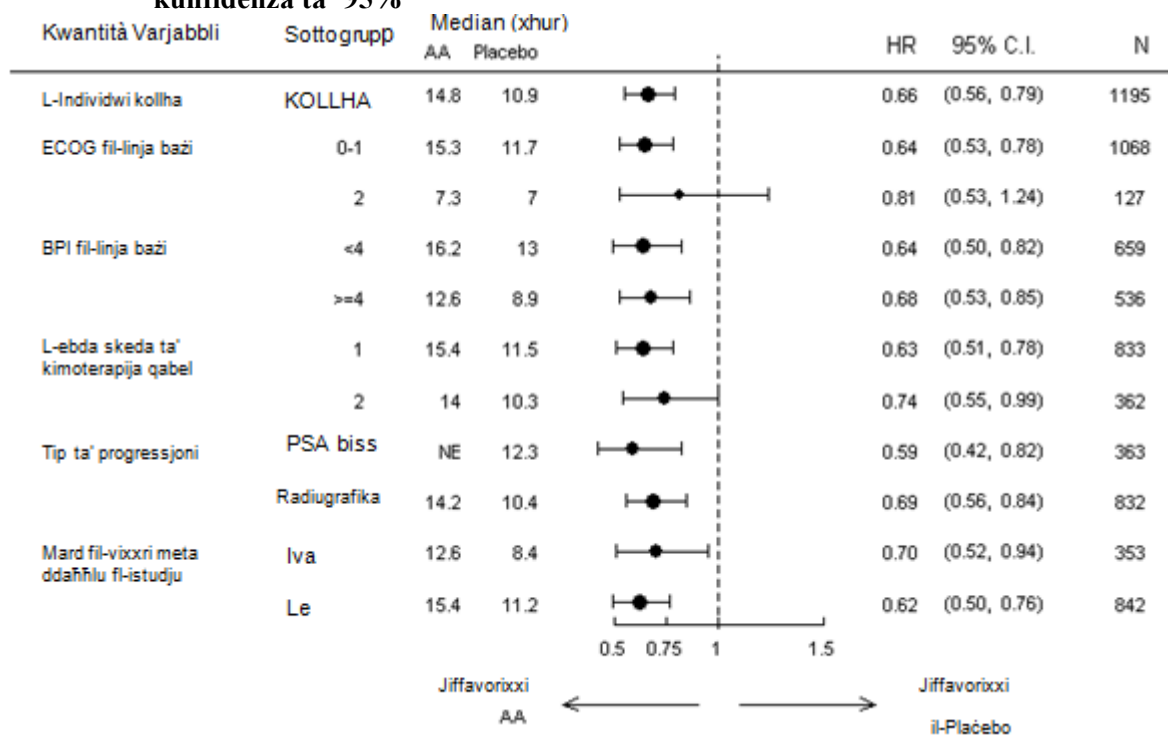
Figura 6: Kurvi ta' sopravivenza Kaplan Meier ta' pazjenti kkurati bi ZYTIGA jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma



AA=ZYTIGA

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

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



AA=ZYTIGA; 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-ahhar tal-istudju iffavorixxew ZYTIGA u kienu sinifikanti b'mod statistiku wara li kienu aġġustati għal ittestjar multiplu kif ġej:

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

Iz-żmien medjan għal żvilupp ta' PSA kien ta' 10.2 xhur għal pazjenti kkurati bi ZYTIGA 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 ZYTIGA u 3.6 xhur għal pazjenti li rċievew 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' ZYTIGA milli fil-grupp ta' placebo (44% vs. 27%, $p=0.0002$). Wiehed li ttaffielu l-ugħigh kien iddefinit bhala pazjent li hass tnaqqis ta' mill-anqas 30% mil-linja bazi fil-puntegħ BPI-SF tal-qawwa tal-agħar ugħigh fl-ahhar 24 siegħa mingħajr kwalunkwe zieda fil-puntegħ tal-użu ta' analgeziċi osservat f'zewg stimi konsekuttivi erba' gimghat 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 ZYTIGA kellhom żvilupp fl-ugħigh meta mqabbel ma' pazjenti li hadu placebo fix-xhur 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) u 18 (35% vs. 46%). Żvilupp fl-ugħigh kien iddefinit bhala zieda ta' $\geq 30\%$ mil-linja bazi fil-puntegħ BPI-SF tal-qawwa tal-agħar ugħigh fl-ahhar 24 siegħa mingħajr tnaqqis fil-puntegħ tal-użu ta' analgeziċi osservat f'zewg visti konsekuttivi, jew zieda ta' $\geq 30\%$ fil-puntegħ ta' użu ta' analgeziċi osservat f'zewg visti konsekuttivi. Iz-żmien għall-iżvilupp fl-ugħigh fit-25th percentile kien ta' 7.4 xhur fil-grupp ta' ZYTIGA, versus 4.7 xhur fil-grupp ta' placebo.

Każijiet b'rabta skeletrika

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini nehhiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'ZYTIGA fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika b'kañer avanzat tal-prostata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Wara l-ġhoti mill-halq ta' abiraterone acetate ¹⁴C bhala kapsuli, abiraterone acetate jiġi idrolizzat f'abiraterone, li mbagħad jgħaddi minn metabolizmu li jinkludi sulfazzjoni, idroksilazzjoni u ossidazzjoni l-aktar fil-fwied. Il-parti l-kbira tar-radjuattività li tiċċirkola (madwar 92%) tinstab f'forma ta' metaboliti ta' abiraterone. Mill-15-il metabolit li setgħu jitkejlu, 2 metaboliti prinċipali, abiraterone sulphate u N-oxide abiraterone sulphate, kull wiehed 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 ġhoti mill-halq ta' 1,000 mg abiraterone acetate ¹⁴C, madwar 88% tad-doża radjuattiva tiġi rkuprata fl-ippurgar u madwar 5% fl-awrina. Il-komposti prinċipali preżenti fl-ippurgar huma abiraterone acetate u abiraterone mhux mibdula (madwar 55% u 22% tad-doża mogħtija, rispettivament).

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' abiraterone acetate kienet eżaminata f'individwi li diġà kellhom indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi A u B, rispettivament) u f'individwi f'saħħithom li servew ta' kontroll. Esponiment sistemiku għal abiraterone wara doża waħda ta' 1,000 mg mill-halq

ždied b'madwar 11% u 260% f'individwi li diġà kellhom indeboliment tal-fwied hafif u moderat, rispettivament. Il-half-life medja ta' abiraterone titwal għal madwar 18-il siegħa f'individwi b'indeboliment hafif tal-fwied u għal madwar 19-il siegħa f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied.

Fi prova oħra, il-farmakokinetika ta' abiraterone kienet eżaminata f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever (n=8) li kien jeżisti minn qabel (Child-Pugh Klassi Ċ) u fi 8 individwi b'saħħithom bhala kontroll b'funzjoni tal-fwied normali. L-AUC ta' abiraterone ždied b'madwar 600% u l-porzjon ta' medicina libera ždied 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 hafif 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).

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Fl-istudji kollha ta' tossiċità fl-animali, 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 sensitivi għall-androġen huma konsistenti mal-farmakoloġija ta' abiraterone. It-tibdiliet kollha fl-ormoni marbuta mal-kura ntwerew li marru lura għal li kienu jew li qed imorru għall-aħjar wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat.

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

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

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

Apparti t-tibdiliet fl-organi riproduttivi li deħru fl-istudji kollha ta' tossiċità fl-animali, informazzjoni mhux klinika magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi 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 žied l-inċidenza ta' neoplażmi fiċ-ċelluli interstizzjali, fit-testikoli. Dan ir-riżultat hu meqjus relatat mal-

azzjoni farmakoloġika ta' abiraterone u hu speċifiku għal firien. Abiraterone acetate mhux karċinogeniku f' firien nisa.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Povidone (K29/K32)
Colloidal anhydrous silica
Sodium laurilsulfate

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 fliexkun wiehed.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/11/714/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 Settembru 2011

Data tal-ahhar tiġdid: 26 ta' Meju 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZYTIGA 500 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett maghruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 253.2 mg ta' lactose u 13.5 mg ta' sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli vjola, miksijin b'rita, f'għamla ovali (b'tul ta' 20 mm u wisa' ta' 10 mm), imnaqqxin b'"AA" fuq naħa waħda u "500" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ZYTIGA huwa indikat flimkien ma' prednisone jew prednisolone:

- għall-kura ta' kanċer metastatiku tal-prostata sensitiv għall-ormoni (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) b'riskju għoli li jkun għadu kemm gie dijanjostikat f'irġiel adulti flimkien ma' terapija ta' deprivazzjoni tal-androgen (ADT, *androgen deprivation therapy*) (ara sezzjoni 5.1)
- għall-kura ta' kanċer metastatiku tal-prostata rezistenti 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-androgen 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 rakkomandata hija 1,000 mg (żewġ pilloli ta' 500 mg) bħala doża waħda kuljum li m'għandhiex tittiehed mal-ikel (ara "Metodu ta' kif għandu jingħata" taħt). Meta wiehed 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, ZYTIGA jintuża ma' 5 mg prednisone jew prednisolone kuljum.

Għal mCRPC, ZYTIGA 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-pessjoni, il-potassium fis-serum u ż-żamma tal-fluwidi għandhom jiġu mmonitorjati kull xahar. Madankollu, pazjenti b'riskju sinifikanti ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn għall-ewwel tliet xhur tal-kura u kull xahar minn hemm 'il quddiem (ara s-sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li diġà għandhom ipokalimja jew dawk li jiżviluppaw ipokalimja waqt li jkunu qed jiġu kkurati b'ZYTIGA, 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 mhumiex mineralokortikoid, il-kura għandha titwaqqaf u għandha tinbeda kura medika xierqa. Kura b'ZYTIGA 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' ZYTIGA, 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' tinghata b'doża mnaqqsa ta' 500 mg (pillola waħda) darba kuljum. Għal pazjenti li qed jinghataw 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 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 jergħu jiġu kkurati mill-ġdid.

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) intwera li jżid l-esponiment sistemiku għal abiraterone b'madwar erba' darbiet aktar wara għoti ta' dozi waħdiet ta' 1,000 mg ta' abiraterone acetate mill-halq (ara s-sezzjoni 5.2). Ma hemm l-ebda dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' għoti ta' hafna dozi ta' abiraterone acetate meta dawn jinghataw 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' ZYTIGA 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). ZYTIGA m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

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 rakkomandata l-kawtela (ara s-sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

ZYTIGA qiegħed biex jintuża mill-halq.

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-anqas sagħtejn wara l-ikel u m'għandu jittieħed l-ebda ikel għal mill-anqas siegħa wara li wieħed jieħu l-pilloli. Dawn għandhom jinbelghu shah 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)].
- ZYTIGA ma' prednisone jew prednisolone huwa kontraindikata meta mogħti flimkien ma' Ra-223.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

ZYTIGA jista' jikkawża pressjoni għolja, ipokalmija u żamma tal-fluwidi (ara s-sezzjoni 4.8) konsegwenza ta' zieda fil-livelli ta' mineralokortikoidi ġejja minn inibizzjoni ta' CYP17 (ara s-sezzjoni 5.1). L-għoti tiegħu flimkien ma' kortikosteroidi irażżan il-forza tal-ormon adrenokortikotropiku (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 ziediet fil-pressjoni, ipokalmija (eż., dawk li qegħdin jieħdu 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).

ZYTIGA għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' mard kardjovaskulari. L-istudji tal-Fażi 3 li saru b'ZYTIGA eskcludew pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, mard tal-qalb sinifikanti b'mod kliniku skont evidenza ta' infart mijokardijaku, jew kazijiet 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 301 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 301 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 301 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'ZYTIGA, l-insuffiċjenza tal-qalb għandha tiġi kkurata u għandu jkun hemm l-aħjar funzjoni tal-qalb. Pressjoni għolja, ipokalmija, u żamma tal-fluwidi għandhom jiġu rregolati u kkontrollati. Waqt il-kura, il-pressjoni għolja, il-potassju fis-serum, iż-żamma tal-fluwidi (zieda fil-piż, edima periferali), u sinjali u sintomi oħra ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn għal tliet xhur u kull xahar minn hemm 'il quddiem u l-anormalitajiet għandhom jiġu rregolati. Kien osservat intervall QT mtawwal f'pazjenti li kellhom ipokalmija marbuta ma' trattament b'ZYTIGA. 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

Židiet 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 jogħlew aktar minn 5 darbiet mill-ULN, il-kura għandha titwaqqaf immedjatement u l-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Kura mill-ġdid tista' ssir biss wara li r-rizultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jerġġhu 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 jerġġhu 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' ZYTIGA f'din il-popolazzjoni.

Ma hemm l-ebda dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' hafna 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' ZYTIGA 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). ZYTIGA 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 wħud minnhom b'rizultat 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 ZYTIGA 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 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' ZYTIGA 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.

L-użu mal-kimoterapija

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

Intolleranza għas-sustanzi mhux attivi

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina. Dan il-prodott mediċinali fih ukoll aktar minn 1.18 mmol (jew 27.2 mg) ta' sodium f'kull doża ta' żewġ pilloli. Dan għandu jitqies minn pazjenti li qegħdin fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' sodium.

Riskji possibbli

Anemija u diżfunzjoni sesswali jistgħu jsehħu f'irġiel b'kanċer metastatiku tal-prostata inkluż dawk li qed jiehdu kura b'ZYTIGA.

Effetti fuq muskoli skeletriċi

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

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali ohra

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

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

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

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra 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 ohra

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

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

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

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

Il-potenzjal li jiġu affettwati esponimenti għal mediċini ohra

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

Jaqbel li jkun hemm kawtela meta jiġi mogħti ma' prodotti mediċinali attivati jew immetabolizzati minn CYP2D6, b'mod partikolari ma' prodotti mediċinali li għandhom indiċi terapewtiċi stretti. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiċi stretti li jiġu metabolizzati minn CYP2D6. Eżempji ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2D6 jinkludu metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidone, propafenone, flecainide,

codeine, oxycodone u tramadol (l-aħħar tlett prodotti mediċinali jeħtieġu CYP2D6 biex jiffurmaw il-metaboliti analgeziċi attivi tagħhom).

Fi prova ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra f'individwi b'saħħithom, l-AUC ta' pioglitazone żdied b'46% u l-AUCs għal M-III u M-IV, il-metaboliti attivi ta' pioglitazone, kull wiehed naqas b'10% meta pioglitazone ngħata flimkien ma' doża waħda ta' 1,000 mg abiraterone acetate. Ghalkemm dawn ir-riżultati ma jurux li mhux mistennija jkun hemm żidiet klinikament notevoli fl-esponiment meta ZYTIGA jiġi kkombinat ma' prodotti mediċinali li huma prinċipalment eliminati b'CYP2C8, il-pazjenti għandhom jiġu monitorati għal sinjali ta' tossiċità marbuta ma' sottostrat ta' CYP2C8 b'indici terapewtika dejqa jekk jintuża fl-istess waqt.

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

Użu ma' prodotti magħrufa li jtawwlu l-intervall QT

Minhabba li t-trattament b'deprivazzjoni ta' androġen jista' jtawwal l-intervall QT, hija rrakkomandata l-kawtela meta ZYTIGA jingħata ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawwlu 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' ZYTIGA 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' ZYTIGA fit-tqala u dan il-prodott mediċinali mhux qieghed għal użu f'nisa li jista' jkollhom it-tfal.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

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

Tqala

ZYTIGA mhux qieghed biex jintuża fin-nisa. Abiraterone acetate huwa kontraindikant f'nisa li huma tqal jew li jistgħu jgħorġu tqal (ara s-sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigh

ZYTIGA mhuwiex qieghed biex jintuża fin-nisa.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

F'analizi ta' reazzjonijiet avversi ta' studji komposti ta' Fazi 3 b'ZYTIGA, reazzjonijiet avversi li kienu osservati f' $\geq 10\%$ tal-pazjenti kienu edima periferali, ipokalimja, pressjoni gholja, infezzjoni fl-apparat tal-awrina u zieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase. Reazzjonijiet avversi importanti ohra jinkludu, disturbi tal-qalb, tossicità tal-fwied, ksur, u alveolite allergika.

ZYTIGA jista' jikkawza pressjoni gholja, ipokalimja u zamma tal-fluwidi bhala konsegwenza farmakodinamika tal-mekkanizmu ta' kif huwa jahdem. Fi studji ta' Fazi 3 reazzjonijiet avversi mistennija tal-mineralokortikojd dehru b'mod aktar komuni f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate milli f'pazjenti kkurati bi placebo: ipokalimja 18% vs. 8%, pressjoni gholja 22% vs. 16% u zamma tal-fluwidi (edima periferali) 23% vs. 17%, rispettivament. F'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate, ipokalimja tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet ossservata f'6% u 2% tal-pazjenti, pressjoni gholja tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet ossservata fi 8% u f'5% tal-pazjenti, u zamma tal-fluwidu (edima periferal) tal-Gradi 3 u 4 ta' CTCAE (verżjoni 4.0) kienet ossservata f'1% u f'1% tal-pazjenti, rispettivament. Ġeneralment ir-reazzjonijiet tal-mineralokortikojd setghu jigu mmanigġati b'mod mediku b'suċċess. L-użu konkomitanti ta' kortikosteroid inaqas l-inkidenza u l-qawwa ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi (ara s-sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

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

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzlin 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 hafna: infezzjoni fl-apparat tal-awrina komuni: sepsis
Disturbi fis-sistema endokrinarja	mhux komuni: insuffiċjenza adrenali
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	komuni hafna: ipokalimja komuni: ipertrigliceridemija
Disturbi fil-qalb	komuni: insuffiċjenza tal-qalb*, angina pektoris, fibrillazzjoni tal-atriju, takikardija mhux komuni: aritmiji ohra mhux magħruf: infart mijokardjali, QT mtawwal (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	komuni hafna: pressjoni gholja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	rari: alveolite allergika ^a
Disturbi gastrointestinali	komuni hafna: dijarea komuni: dispepsja

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	komuni ħafna: zieda fl-alanine aminotransferase u/jew zieda fl-aspartate aminotransferase ^b rari: epatite fulminanti, insuffiċjenza akuta tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	komuni: raxx
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	mhux komuni: majopatija, rabdomajolisi
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	komuni: ematurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	komuni ħafna: edima periferali
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet proċedurali	Komuni: ksur**

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

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

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

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

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

Ġiet osservata inċidenza oġhla ta' ipertensjoni u ipokalimja fil-popolazzjoni sensitiva għall-ormoni (studju 3011). Pressjoni għolja kienet irrappurtata f'36.7% tal-pazjenti fil-popolazzjoni sensitiva 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 sensitiva 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 oġhla 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-Fazi 3 eskcludew pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, mard tal-qalb sinifikanti b'mod kliniku skont evidenza ta' infart mijokardijaku, jew kazijiet 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 mdahhla 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, inċident ċerebrovaskulari u mewt zoptu ġejja mill-qalb. L-inċidenza ta' reazzjonijiet kardjovaskulari avversi fl-istudji tal-Fazi 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 rrapportati f'pazjenti kkurati b'abiraterone acetate. Fuq il-firxa tal-istudji kliniċi kollha ta' Fazi 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 rċivew abiraterone acetate, is-soltu waqt l-ewwel 3 xhur wara li tinbeda l-kura. Fl-istudju 3011, tossiċità tal-fwied ta' grad 3 jew 4 giet osservata fi 8.4% tal-pazjenti trattati b'ZYTIGA. Ghaxar pazjenti li rċivew ZYTIGA 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-Fazi 3, pazjenti li fil-linja bażi l-ALT jew l-AST tagħhom kien għoli kellhom aktar probabbiltà li jkollhom riżultati għoljin tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied minn dawk li jkunu bdew b'valuri normali. Meta kienu osservati żiediet ta' $> 5 \times$ l-ULN fl-ALT jew fl-AST, jew żidiet ta' $> 3 \times$ l-ULN fil-bilirubin, l-għoti ta' abiraterone acetate twaqqaf għal ftit żmien jew għalkollox. F'żewġ każijiet kien hemm żieda kbira fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ara s-sezzjoni 4.4). Dawn iż-żewġ pazjenti li kellhom funzjoni tal-fwied normali fil-linja bażi, kellhom żiediet ta' bejn 15 u 40 x l-ULN fil-livelli tal-ALT jew tal-AST u żidiet ta' bejn 2 u 6 x l-ULN fil-bilirubin. Meta abiraterone acetate twaqqaf, ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied reġġu għew lura għan-normal fiż-żewġ pazjenti u pazjent minnhom reġa' gie kkurat mill-gdidmingħajr ma reġġu għolewlu l-livelli. Fl-istudju 302, kienu osservati żiedet tal-grad 3 jew 4 fl-ALT jew l-AST f'35 (6.5%) pazjent ikkurat b'abiraterone acetate. Żidiet fl-aminotransferase marru lura għal li kienu fil-pazjenti kollha minbarra 3 (2 b' metastasi multipli għodda fil-fwied u 1 b'AST li għola madwar 3 gimghat wara l-aħħar doża ta' abiraterone acetate). Fi studji kliniċi ta' Fazi 3, it-twaqqif tal-kura minhabba żidiet fl-ALT u l-AST jew funzjoni mhux normali tal-fwied għew 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 provi 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. Fil-prova 3011, pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST $> 2.5 \times$ ULN, bilirubin $> 1.5 \times$ ULN jew dawk b'epatite virali attiva jew bis-sintomi jew mard kroniku tal-fwied; axxite jew disturbi ta' hrug ta' demm minhabba funzjoni ħażina tal-fwied għew esklużi. Fil-prova 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 għew esklużi. Fil-prova 302, pazjenti li kellhom metastasi fil-fwied ma kinux eliġibbli u pazjenti li fil-linja bażi kellhom ALT u AST $\geq 2.5 \times$ l-ULN għew esklużi. Riżultati mhux normali ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied li żviluppaw f'pazjenti li kienu qed jipparteċipaw fil-provi kliniċi kienu mmanigġati malajr billi kien jehtieg li titwaqqaf il-kura u li l-kura tkun tista' terġa' tinbeda mill-gdid 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 żiedu $> 20 \times$ l-ULN ma reġġu ingħataw il-kura. Is-sigurtà ta' għoti ta' kura mill-gdid lil dawn il-pazjenti mhijiex magħrufa. Il-mekkaniżmu ta' tossiċità tal-fwied għadu mhux mifhum.

Rappurtar 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' doża eċċessiva ta' ZYTIGA 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 (ZYTIGA) jinbidel f' abiraterone, impeditur tal-biosintesi tal-androgen. B' mod speċifiku, abiraterone jimpedixxi b' mod selettiv l-enzima 17α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Din l-enzima tiġi espressa fi u hija meħtieġa għal biosintesi tal-androgen fit-tessuti ta' tumuri tat-testikoli, tal-glandoli adrenalni u tal-prostata. CYP17 tikkatalizza il-bidla ta' pregnenolone u progesterone f' prekursori ta' testosterone, DHEA u androstenedione, rispettivament, permezz ta' 17α -hydroxylation u qsim tar-rabta C17,20. Impediment ta' CYP17 twassal ukoll għal żieda fil-produzzjoni ta' mineralokortikoidj permezz tal-glandoli adrenal (ara s-sezzjoni 4.4).

Kanċer tal-prostata sensitiv għall-androgen jirrispondi għal kura li tnaqqas il-livelli ta' androgen. Terapija ta' privazzjoni ta' androgen, bħal ma hija kura b' analogi ta' LHRH jew tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma, inaqqsu l-produzzjoni tal-androgen fit-testikoli iżda ma' jaffettwawx il-produzzjoni tal-androgen permezz tal-glandoli adrenal jew fit-tumur. Kura bi ZYTIGA 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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja għet stabbilita fi tlett studji kliniċi randomised, ikkontrollati bi placebo multiċentriċi ta' Fazi 3 (studji 3011, 302 u 301) ta' pazjenti b' mHSPC u mCRPC. L-istudju 3011 irregistra fih pazjenti li kienu għadhom kemm ġew dijanjostikati (fi żmien 3 xhur mill-għażla arbitrarja) b' mHSPC li kellhom fatturi pronjostiċi ta' riskju għoli. Pronjosi ta' riskju għoli kienet iddefinita li wiehed ikollu mill-inqas 2 mit-3 fatturi ta' riskju li ġejjin: (1) 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, ZYTIGA ngħata b' doża ta' 1,000 mg kuljum flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone 5 mg darba kuljum flimkien ma' ADT (agonist ta' LHRH jew orkiectomija), li kien it-trattament standard ta' kura. Pazjenti fil-fergħa ta' kontroll irċivew ADT u placebo kemm għal ZYTIGA kif ukoll għall-prednisone. L-istudju 302 ġabar fih pazjenti li qatt ma kienu hadu docetaxel; filwaqt li l-istudju 301 ġabar fih pazjenti li kienu rċivew docetaxel qabel. Il-pazjenti kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew kienu ġew ikkurati qabel permezz ta' tneħħija ta' testikola u l-korda tal-isperma. Fil-fergħa ta' kura attiva, ZYTIGA ingħata f' doża ta' 1,000 mg kuljum flimkien ma' doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum. Pazjenti ta' kontroll irċivew placebo u doża baxxa ta' prednisone jew prednisolone 5 mg darbtejn kuljum.

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

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

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

Fl-Istudju 3011, (n=1199) il-medjan tal-età tal-pazjenti rreġistrati fl-istudju kien 67 sena. In-numru ta' pazjenti ttrattati b'ZYTIGA skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 832 (69.4%), Asjatiċi 246 (20.5%), Suwed jew Amerikani Afrikani 25 (2.1%), oħrajn 80 (6.7%), mhux magħrufa/mhux irrappurtata 13 (1.1%), u Indjani Amerikani jew Indigeni 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 bazi, 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-iskelettu (SRE, *skeletal-related event*), żmien sa terapija sussegwenti għall-kanċer tal-prostata, żmien għall-bidu tal-kimoterapija, żmien għall-progressjoni tal-uġiġh u żmien għall-progressjoni tal-PSA. It-trattament kompli sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, waqfien tal-kunsens, l-okkorrenza ta' tossiċità mhux aċċettabbli, jew mewt.

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

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

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

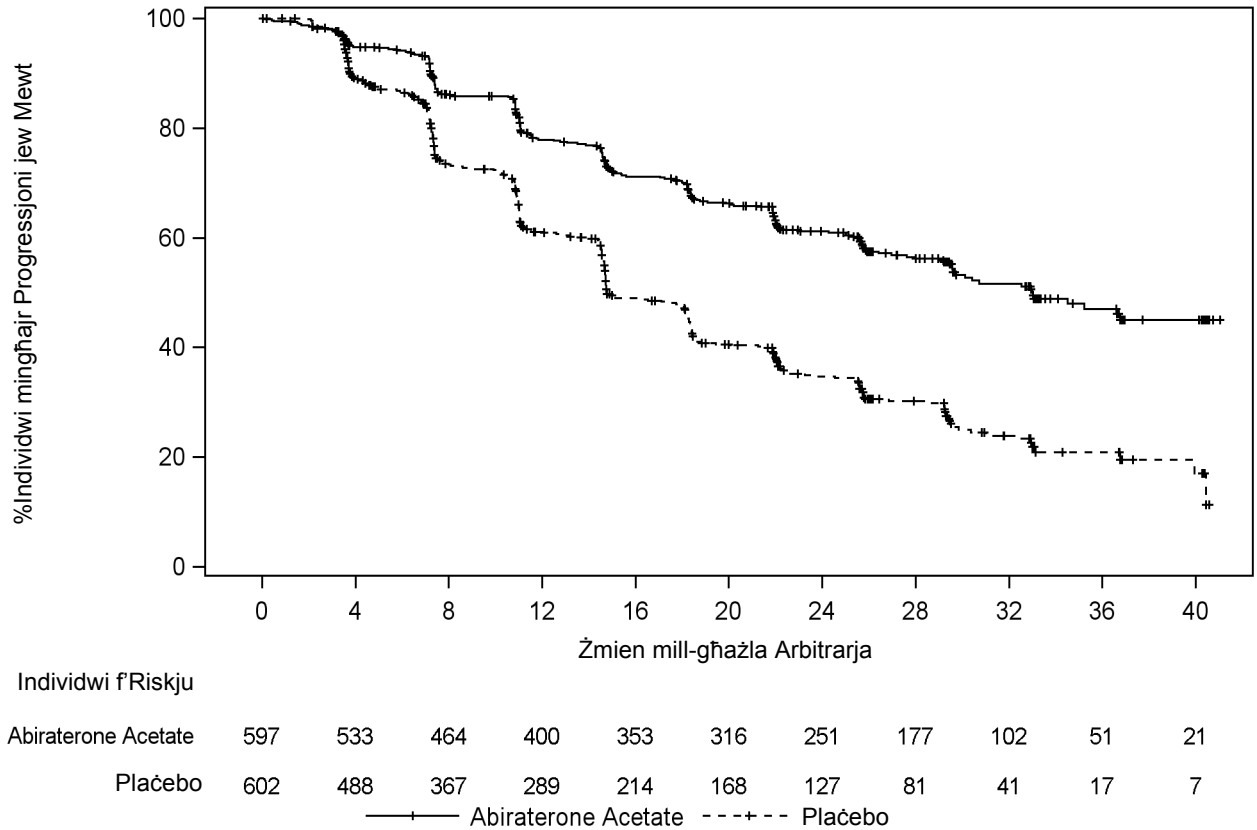
	AA-P	Plaċebo
Individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju	597	602
Avveniment	239 (40.0%)	354 (58.8%)
Iċċensurati	358 (60.0%)	248 (41.2%)
Żmien għall-Avveniment (xhur)		
Medjan (95% CI)	33.02 (29.57, NE)	14.78 (14.69, 18.27)
Firxa	(0.0+, 41.0+)	(0.0+, 40.6+)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (95%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

Nota: += osservazzjoni ċċensurata, NE=ma tistax tiġi stmata. Il-progressjoni radjugrafika u mewt huma kkunsidrati fid-definizzjoni tal-avveniment rPFS. AA-P= individwi li rċievu 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 PCR3011)



Tiġib sinifikanti b'mod statistiku f'OS favur AA-P flimkien ma' ADT kien osservat bi tnaqqis ta' 38% fir-riskju ta' mewt meta mqabbel ma' Plaċebo flimkien ma' ADT (HR=0.621; 95% CI: 0.509, 0.756; $p < 0.0001$, qabeż il-limitu speċifikat minn qabel għal OS f'Analizi Interim 1 ta' 0.010 (ara Tabella 3 u Figura 2).

Tabella 3: Sopravivenza Totali, Analizi Stratifikata; Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)

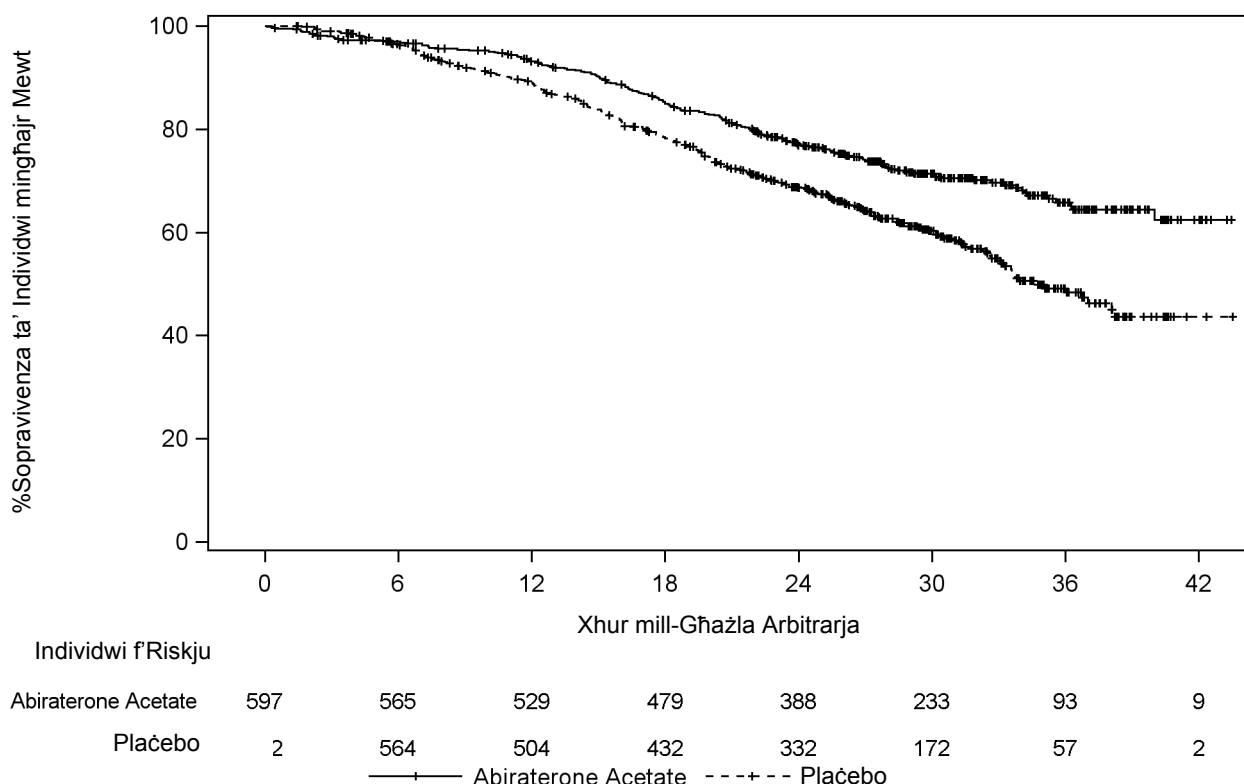
	AA-P	Plaċebo
Individwi li ntagħzlu b'mod arbitrarju	597	602
Avveniment	169 (28.3%)	237 (39.4%)
Iċċensurati	428 (71.7%)	365 (60.6%)
Žmien għall-Avveniment (xhur)		
Medjan (95% CI)	NE (NE, NE)	34.73 (33.05, NE)
Firxa	(0.1, 43.5+)	(1.4+, 43.5+)
Valur p^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.621 (0.509, 0.756)	

Nota: += osservazzjoni ċċensurata, NE=ma tistax tiġi smata. Il-progressjoni radjufratika 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 2: Plot Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Globali; Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi ttrattata (Studju PCR3011)



Analizi ta' sottogrupperi tiffavorixxi trattament b'ZYTIGA b'mod konsistenti. L-effett tat-trattament ta' AA-P fuq rPFS u OS fis-sottogrupperi 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 tingibed xi konklużjoni ta' sinifikat.

Barra t-titjib osservat fis-sopravivenza globali u f'rPFS, intwera benefiċċju għal ZYTIGA vs. trattament bi placebo fil-kejl tal-iskopijiet sekondarji kollha ddefiniti b'mod prospettiv kif ġej:

Żmien għal avveniment marbut mal-iskeletru (SRE, *skeletal-related event*): Kien hemm tnaqqis ta' 30% fir-riskju ta' avvenimenti marbuta mal-iskeletru (HR = 0.703; 95% CI: [0.539, 0.916], p = 0.0086). Iż-żmien medjan għal SRE ma ntlahaqx għall-fergħa tal-istudju ta' ZYTIGA jew tal-placebo.

Żmien għall-progressjoni ta' PSA abbażi tal-kriterji PCWG2: Iż-żmien medjan għall-progressjoni ta' PSA kien 33.2 xahar għall-pazjenti li kienu qed jirċievu ZYTIGA u 7.4 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (HR = 0.299; 95% CI: [0.255, 0.352], p < 0.0001).

Żmien għal terapija sussegwenti: Iż-żmien medjan għal terapija sussegwenti fiż-żmien tal-analizi interim ma ntlahaqx għall-pazjenti li kienu qed jirċievu ZYTIGA u kien 21.6 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (HR = 0.415; 95% CI: [0.346, 0.497], p < 0.0001).

Żmien għall-bidu tal-kimoterapija: Iż-żmien medjan għall-bidu tal-kimoterapija ma ntlahaqx għall-pazjenti li kienu qed jirċievu ZYTIGA u kien 38.9 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (HR = 0.443; 95% CI: [0.349, 0.561], p < 0.0001).

Żmien għall-progressjoni tal-uġiġh: Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-uġiġh ma ntlahaqx għall-pazjenti li rċievew ZYTIGA u kien 16.6 xhur għall-pazjenti li rċievew placebo (HR = 0.695; 95% CI: [0.583, 0.829], p < 0.0001).

Il-maġġoranza tal-iskopijiet finali esploratorji ffavorixxew it-trattament b'abiraterone acetate u prednisone (AA-P) fuq il-Placebo.

Studju 302 (pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija)

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

Fl-istudju 302, (n=1088) l-età medjana tal-pazjenti mdaħħla fl-istudju kienet ta' 71 sena għall-pazjenti kkurati b'ZYTIGA flimkien ma' prednisone jew prednisolone u 70 sena għall-pazjenti kkurati bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone. In-numru ta' pazjenti kkurati b'ZYTIGA 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 ferghat. 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 radjugrafika tal-marda (rPFS *radiographic progression-free survival*). Apparti l-kejl tal-ko-skopijiet prinċipali finali, il-benefiċċju kien stmat ukoll billi ntuża ż-żmien sa ma ntużaw l-opjati għall-uġigh 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*) ġiet stmata bl-użu ta' studji ta' immaġini sekwenzjali kif iddefinit mill-kriterji PCWG2 (għall-leżjonijiet fl-għadam) u l-kriterji modifikati tal-Kriterji għall-iStima tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST- *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (għal-leżjonijiet fit-tessut artab). L-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'ZYTIGA 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'ZYTIGA jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tneħħija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma

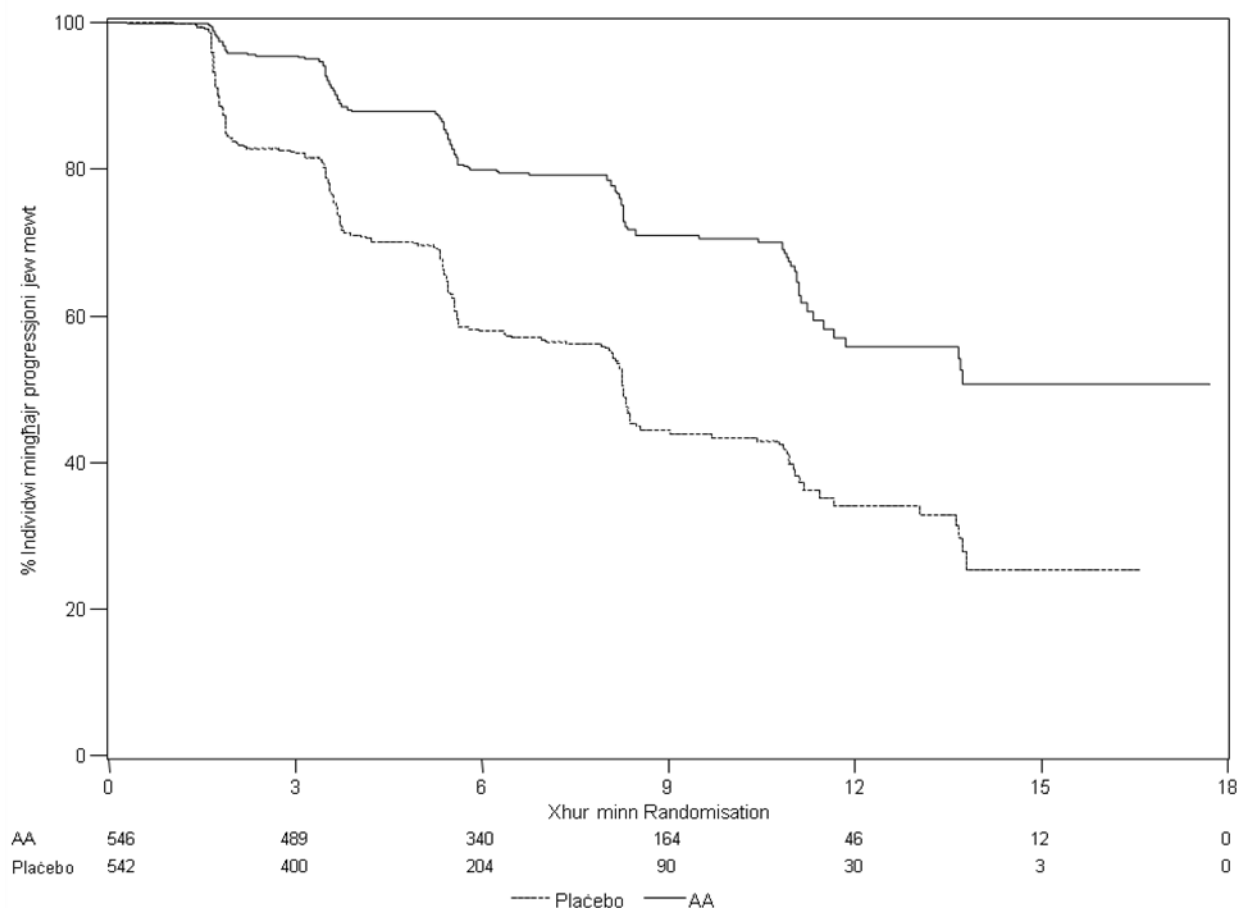
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Sopravivenza hielsa minn Progressjoni Radjugrafika tal-Marda (rPFS)		
Progressjoni tal-marda jew mewt Medjan ta' rPFS f'xhur (95% CI) valur p*	150 (28%) Ma ntlahaqx (11.66; NE)	251 (46%) 8.3 (8.12; 8.54)
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)	0.425 (0.347; 0.522)	

NE= Ma ġieħ 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 ZYTIGA

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



AA=ZYTIGA

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.

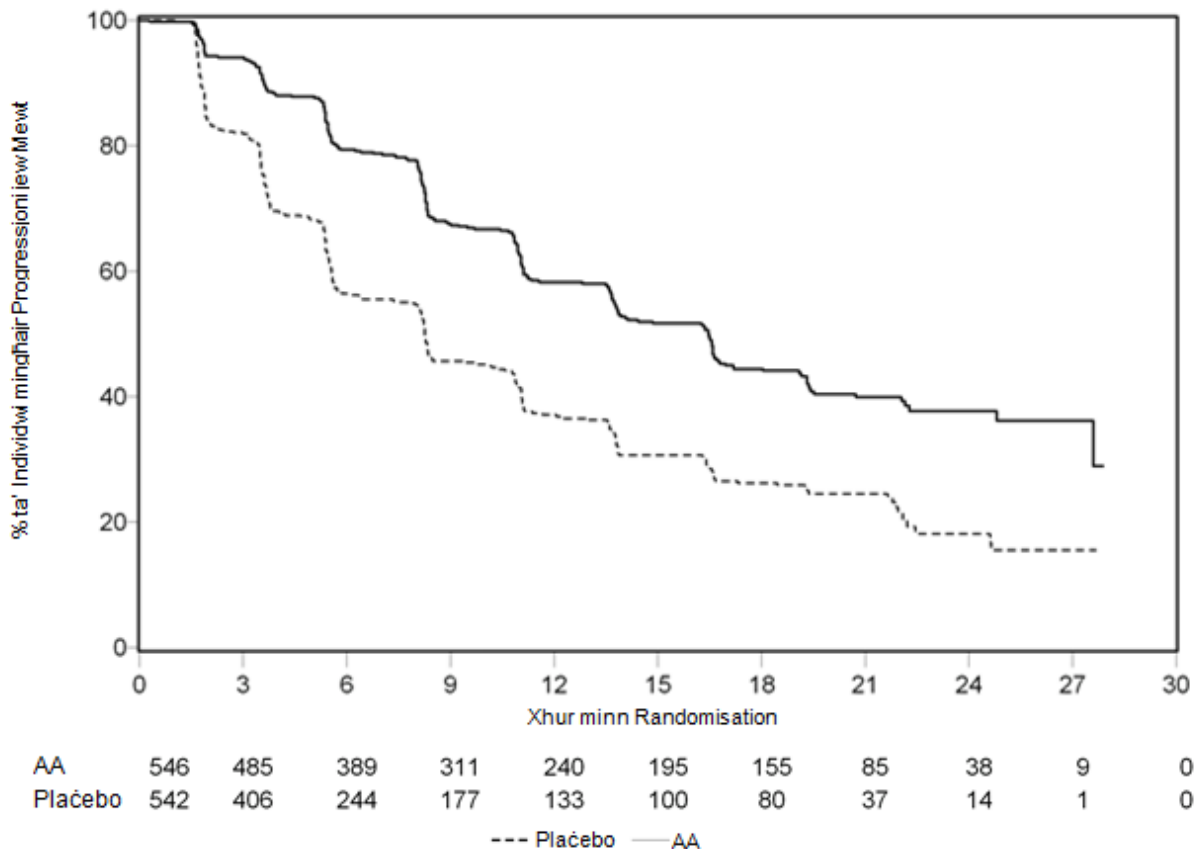
Tabella 5: Studju 302: Sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti ikkurati jew b'ZYTIGA jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma (Fit-tieni analiżi interim ta' OS –Eżaminata mill-Ġdid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

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (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 ZYTIGA

Figura 4: Kurvi Kaplan Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni radjugrafika tal-marda f'pazjenti kkurati jew b'ZYTIGA jew inkella bil-placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u anaolgi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma (Fit-tieni analiżi interim ta' OS - Eżaminata mill-Ġdid mill-Investigatur)



AA=ZYTIGA

Analiżi interim (IA - *interim analysis*) ippanjata 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-placebo ġew offruti kura b'ZYTIGA. Is-sopravivenza globali kienet itwal għal ZYTIGA milli għall-placebo bi tnaqqis ta' 25% fir-risku ta' mewt (HR=0.752; 95% CI: [0.606; 0.934], p=0.0097),

izda 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 komplet 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'ZYTIGA, mqabbla ma' 71% (387 minn 542) ta' pazjenti kkurati bi placebo, kienu mietu. Intwera benefiċċju sinifikanti b'mod statistiku ta' OS favur il-grupp ikkurat b'ZYTIGA 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 (ZYTIGA 34.7 xahar, placebo 30.3 xahar) (ara Tabella 6 u Figura 5). Dan it-titjib intwera anke jekk 44% tal-pazjenti fil-fergħa tal-placebo rċivew ZYTIGA bhala terapija sussegwenti.

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

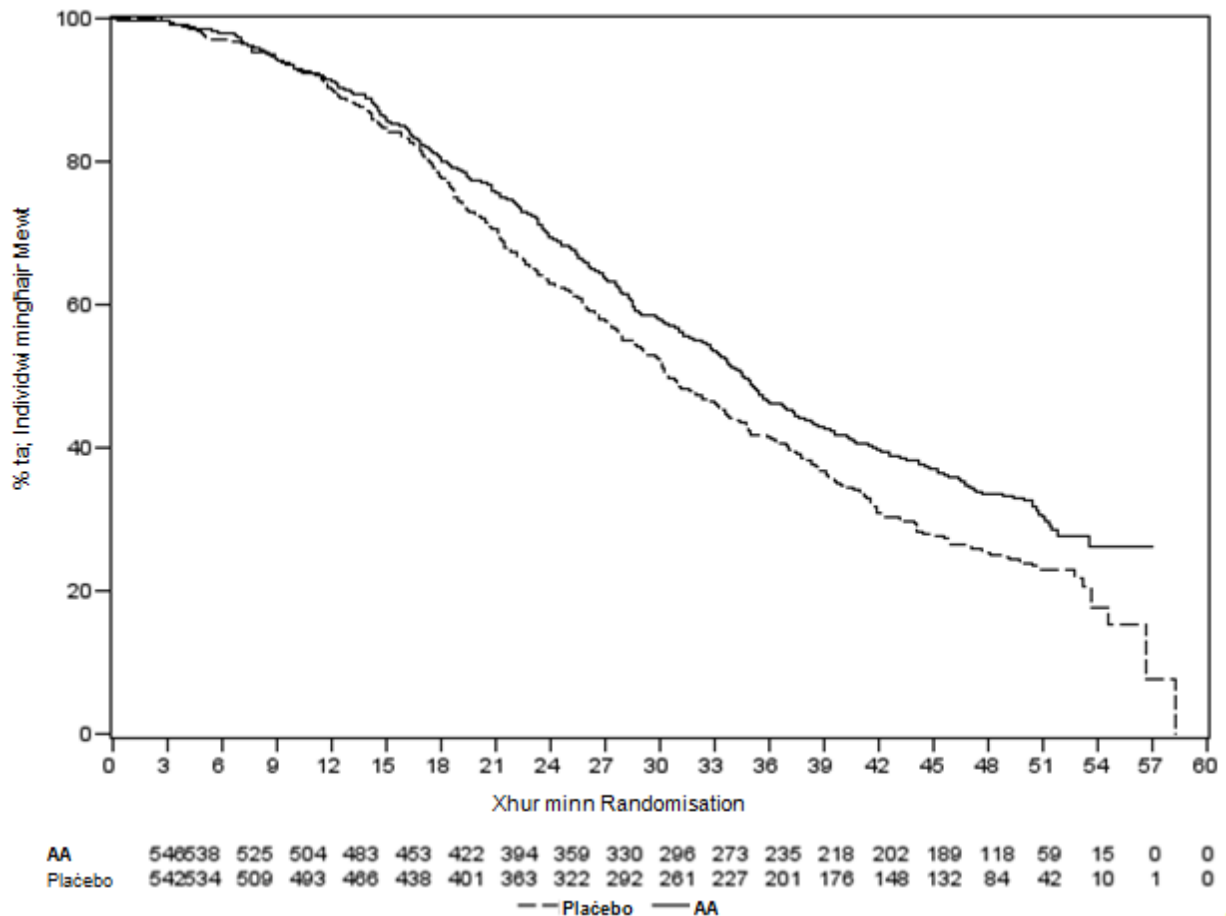
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Analizi interim ta' sopravivenza		
Imwiet (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	Ma ntlahaqx (NE; NE)	27.2 (25.95; NE)
valur p*		0.0097
Proporzjon ta' periklu** (95% CI)		0.752 (0.606; 0.934)
Analizi finali ta' sopravivenza		
Imwiet (%)	354 (65%)	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-puntegġ tal-ECOG (0 jew 1) fil-linja bazi

** Proporzjon ta' periklu < 1 huwa favur ZYTIGA

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



AA=ZYTIGA

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

Żmien għall-progressjoni indikata b'PSA abbażi tal-kriterji PCWG2: Iz-żmien medjan għall-progressjoni indikata b'PSA kien ta' 11.1 xahar għall-pazjenti li kienu qed jinghataw ZYTIGA u 5.6 xhur għall-pazjenti li kienu qed jinghataw plaċebo (HR=0.488; 95% CI: [0.420; 0.568], $p < 0.0001$). Iz-żmien għall-progressjoni indikata b'PSA ġie bejn wiehed u iehor irduppjat b'kura b'ZYTIGA (HR=0.488). Il-proporzjon ta' individwi b'rispons ikkonfermat fil-PSA kien akbar fil-grupp ta' ZYTIGA mill-grupp ta' plaċebo (62% vs. 24%; $p < 0.0001$). F'individwi b'mard fit-tessut artab li jista' jitkejjel, deheru żidiet sinifikanti fin-numru ta' risponsi sħaħ u parzjali tat-tumur bil-kura ta' ZYTIGA.

Żmien sabiex jibdeu jintużaw l-opjati għall-uġiħ tal-kanċer: Iz-żmien medjan sabiex jibdeu jintużaw l-opjati għall-uġiħ tal-kanċer tal-prostata fiż-żmien tal-analiżi finali kien 33.4 xhur għall-pazjenti li kienu qed jirċievu ZYTIGA 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: Iz-żmien medjan sabiex inbdiet il-kimoterapija ċitotossika kien ta' 25.2 xhur għall-pazjenti li kienu qed jinghataw ZYTIGA u 16.8 xhur għall-pazjenti li kienu qed jinghataw plaċebo (HR=0.580; 95% CI: [0.487; 0.691], $p < 0.0001$).

Żmien sabiex ikun hemm deterjorament ta' ≥ 1 punt wiehed fil-prestazzjoni tal-ECOG: Iz-żmien medjan sabiex ikun hemm deterjorament ta' ≥ 1 punt wiehed fil-prestazzjoni tal-ECOG kien ta' 12.3

xhur għall-pazjenti li kienu qed jingħataw ZYTIGA 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'ZYTIGA:

Rispons oġġettiv: Rispons oġġettiv ġie ddefinit bħala l-proporzjon ta' individwi b'mard li jista' jitkejjel li jiksbu rispons shih jew parzjali skont il-kriterji RECIST (id-daqs tal-ghoqda tal-limfa fil-linja bażi kien jehtieg li jkun ≥ 2 cm biex jitqies bħala leżjoni fil-mira). Il-proporzjon ta' individwi b'mard li jista' jitkejjel fil-linja bażi li kellhom rispons oġġettiv kien ta' 36% fil-grupp ta' ZYTIGA u 16% fil-grupp ta' plaċebo (p < 0.0001).

Ugħigh: Il-kura b'ZYTIGA naqqset b'mod sinifikanti r-riskju tal-progressjoni tal-intensità medja tal-ugħigh bi 18% meta mqabbla mal-plaċebo (p=0.0490). Iz-żmien medjan għall-progressjoni kien ta' 26.7 xhur fil-grupp ta' ZYTIGA u 18.4 xhur fil-grupp ta' plaċebo.

Żmien sabiex ikun hemm degradazzjoni fil-FACT-P (Puntegġ Totali): Kura b'ZYTIGA naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni fil-FACT-P (Puntegġ Totali) bi 22% meta mqabbla mal-plaċebo (p=0.0028). Iz-żmien medjan għad-degradazzjoni f'FACT-P (Puntegġ Totali) kien ta' 12.7 xhur fil-grupp ta' ZYTIGA u 8.3 xhur fil-grupp ta' plaċebo.

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

Studju 301 daħħal fih pazjenti li qabel kienu rċivew docetaxel. Il-pazjenti ma kinux 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-kuri tal-istudju sakemm kien hemm żvilupp fil-PSA (żieda kkonfermata ta' 25% fuq il-linja bażi/fuq l-aktar punt baxx li kellu l-pazjent) flimkien ma' żvilupp 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 mdahħla fl-istudju kienet ta' 69 sena (firxa 39-95). In-numru ta' pazjenti kkurati b'ZYTIGA skont il-grupp tar-razza kien Kawkasi 737 (93.2%), Suwed 28 (3.5%), Asjatiċi 11 (1.4%) u razez ohra 14 (1.8%). Ħdax fil-mija tal-pazjenti li ddaħħlu fl-istudju kellhom puntegġ ta' kapaċità 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'ZYTIGA.

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

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

	ZYTIGA (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

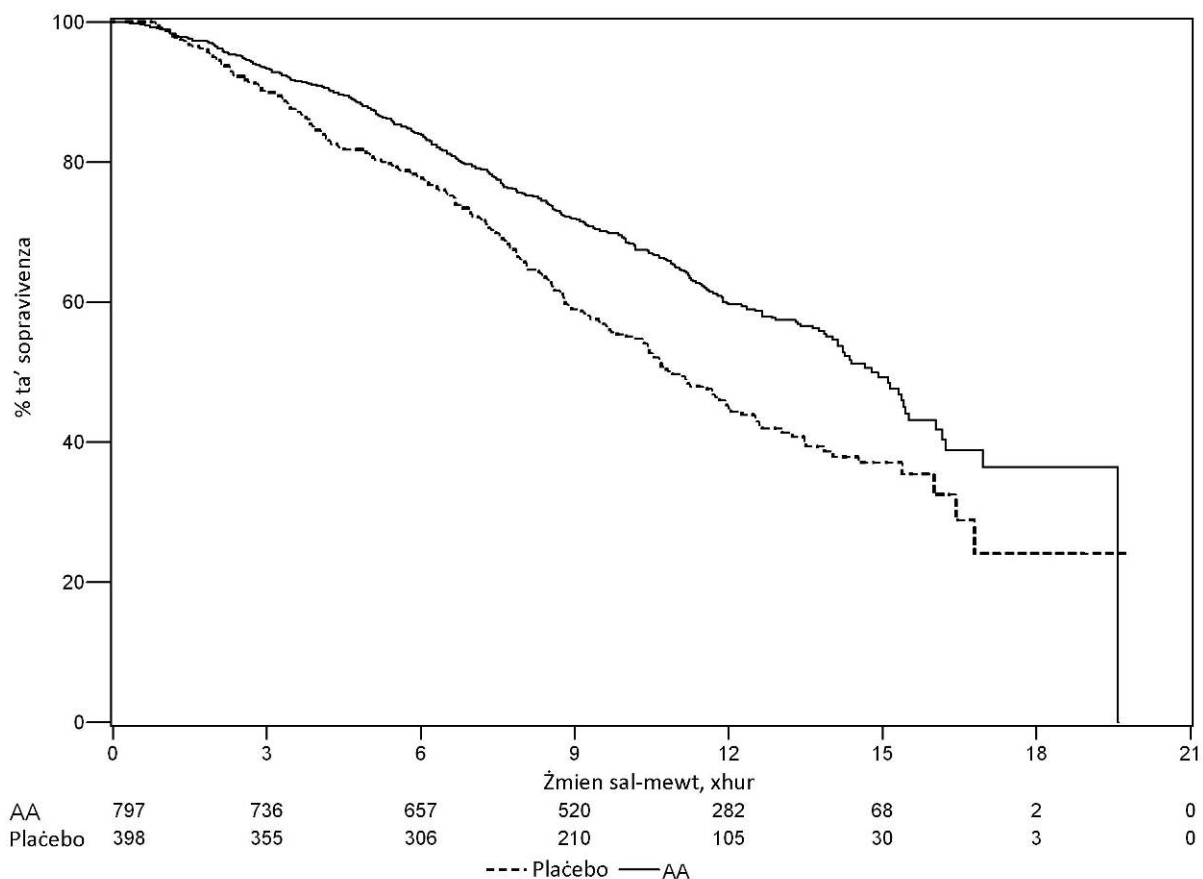
Mwiet (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medjan ta' sopravivenza (xhur) (95% CI)	15.8(14.8; 17.0)	11.2(10.4; 13.1)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.740 (0.638; 0.859)	

^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' uġigh (nieqes vs. preżenti), l-ghadd ta' skedi ta' kimoterpija li ngħataw qabel (1 vs. 2), u t-tip ta' żvilupp tal-marda (PSA biss vs. radjugrafiku).

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

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

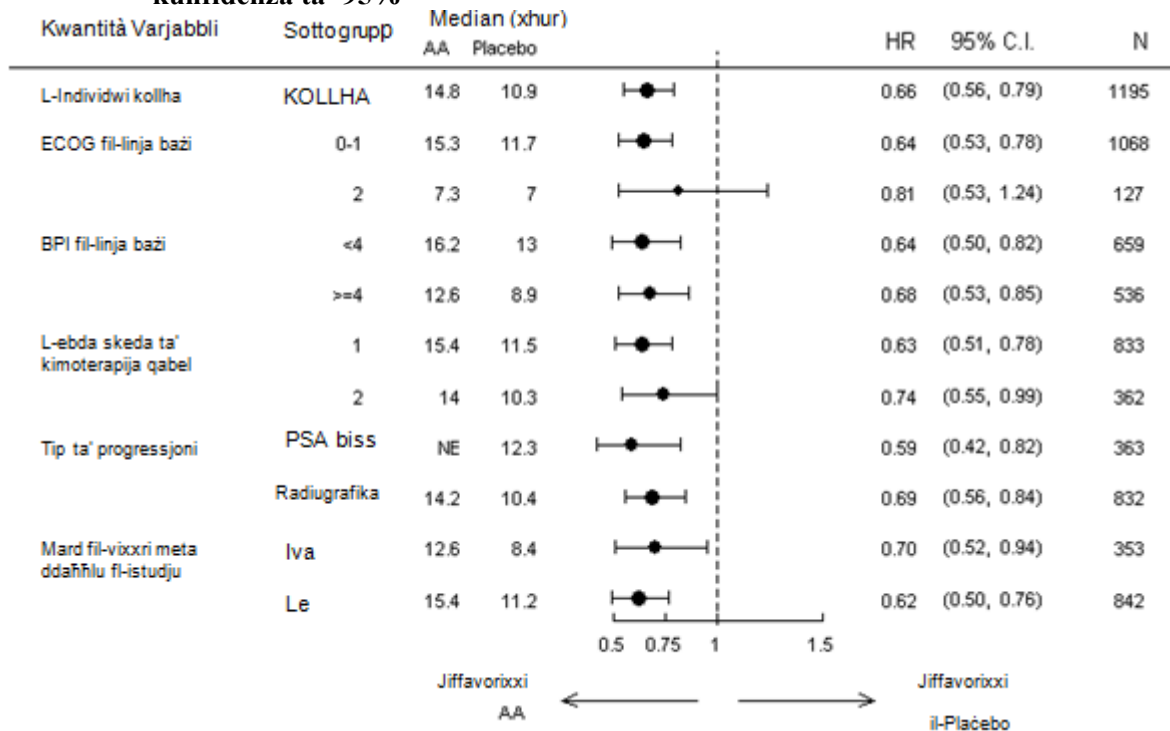
Figura 6: Kurvi ta' sopravivenza Kaplan Meier ta' pazjenti kkurati bi ZYTIGA jew inkella bi placebo flimkien ma' prednisone jew prednisolone u analogi ta' LHRH jew tnehhija qabel ta' testikola u l-korda tal-isperma



AA=ZYTIGA

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

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



AA=ZYTIGA; 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-ahhar tal-istudju iffavorixxew ZYTIGA u kienu sinifikanti b'mod statistiku wara li kienu aġġustati għal ittestjar multiplu kif ġej:

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

Iz-żmien medjan għal żvilupp ta' PSA kien ta' 10.2 xhur għal pazjenti kkurati bi ZYTIGA 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 ZYTIGA u 3.6 xhur għal pazjenti li rċievew 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' ZYTIGA milli fil-grupp ta' placebo (44% vs. 27%, $p=0.0002$). Wiehed li ttaffielu l-ugħigh kien iddefinit bhala pazjent li hass tnaqqis ta' mill-anqas 30% mil-linja bazi fil-puntegħ BPI-SF tal-qawwa tal-agħar ugħigh fl-ahhar 24 siegħa mingħajr kwalunkwe zieda fil-puntegħ tal-użu ta' analgeziċi osservat f'zewg stimi konsekuttivi erba' gimghat 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 ZYTIGA kellhom żvilupp fl-ugħigh meta mqabbel ma' pazjenti li hadu placebo fix-xhur 6 (22% vs. 28%), 12 (30% vs. 38%) u 18 (35% vs. 46%). Żvilupp fl-ugħigh kien iddefinit bhala zieda ta' $\geq 30\%$ mil-linja bazi fil-puntegħ BPI-SF tal-qawwa tal-agħar ugħigh fl-ahhar 24 siegħa mingħajr tnaqqis fil-puntegħ tal-użu ta' analgeziċi osservat f'zewg visti konsekuttivi, jew zieda ta' $\geq 30\%$ fil-puntegħ ta' użu ta' analgeziċi osservat f'zewg visti konsekuttivi. Iz-żmien għall-iżvilupp fl-ugħigh fit-25th percentile kien ta' 7.4 xhur fil-grupp ta' ZYTIGA, versus 4.7 xhur fil-grupp ta' placebo.

Każijiet b'rabta skeletrika

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini nehhiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'ZYTIGA fis-subsettijiet kollha tal-popolazzjoni pedjatrika b'kanċer avanzat tal-prostata. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Wara l-ġhoti mill-halq ta' abiraterone acetate ¹⁴C bhala kapsuli, abiraterone acetate jiġi idrolizzat f'abiraterone, li mbagħad jgħaddi minn metabolizmu li jinkludi sulfazzjoni, idroksilazzjoni u ossidazzjoni l-aktar fil-fwied. Il-parti l-kbira tar-radjuattività li tiċċirkola (madwar 92%) tinstab f'forma ta' metaboliti ta' abiraterone. Mill-15-il metabolit li setgħu jitkejlu, 2 metaboliti prinċipali, abiraterone sulphate u N-oxide abiraterone sulphate, kull wiehed 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 ġhoti mill-halq ta' 1,000 mg abiraterone acetate ¹⁴C, madwar 88% tad-doża radjuattiva tiġi rkuprata fl-ippurgar u madwar 5% fl-awrina. Il-komposti prinċipali preżenti fl-ippurgar huma abiraterone acetate u abiraterone mhux mibdula (madwar 55% u 22% tad-doża mogħtija, rispettivament).

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' abiraterone acetate kienet eżaminata f'individwi li diġà kellhom indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi A u B, rispettivament) u f'individwi f'saħħithom li servew ta' kontroll. Esponiment sistemiku għal abiraterone wara doża waħda ta' 1,000 mg mill-halq

ždied b' madwar 11% u 260% f' individwi li diġà kellhom indeboliment tal-fwied hafif u moderat, rispettivament. Il-half-life medja ta' abiraterone titwal għal madwar 18-il siegħa f' individwi b' indeboliment hafif tal-fwied u għal madwar 19-il siegħa f' individwi b' indeboliment moderat tal-fwied.

Fi prova oħra, il-farmakokinetika ta' abiraterone kienet eżaminata f' individwi b' indeboliment tal-fwied sever (n=8) li kien jeżisti minn qabel (Child-Pugh Klassi C) u fi 8 individwi b' saħħithom bhala kontroll b' funzjoni tal-fwied normali. L-AUC ta' abiraterone ždied b' madwar 600% u l-porzjon ta' medicina libera ždied 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 hafif 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).

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Fl-istudji kollha ta' tossiċità fl-animali, 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 sensitivi għall-androġen huma konsistenti mal-farmakoloġija ta' abiraterone. It-tibdiliet kollha fl-ormoni marbuta mal-kura ntwerew li marru lura għal li kienu jew li qed imorru għall-aħjar wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat.

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

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

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

Apparti t-tibdiliet fl-organi riproduttivi li deħru fl-istudji kollha ta' tossiċità fl-animali, informazzjoni mhux klinika magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi 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 žied l-inċidenza ta' neoplażmi fiċ-ċelluli interstizzjali, fit-testikoli. Dan ir-riżultat hu meqjus relatat mal-

azzjoni farmakoloġika ta' abiraterone u hu speċifiku għal firien. Abiraterone acetate mhux karċinogeniku f' firien nisa.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (silikifikat)

Croscarmellose sodium

Hypromellose 2910 (15 mPa.S)

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Colloidal anhydrous silica

Sodium laurilsulfate

Kisja tar-rita

Iron oxide iswed (E172)

Iron oxide aħmar (E172)

Macrogol 3350

Polyvinyl alcohol

Talc

Titanium dioxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folja ta' PVdC/PE/PVC/aluminju ta' 14-il pillola miksija b'rita f'portafoll tal-kartun. Kull kartuna fiha (56 pillola miksija b'rita) 4 portafolli

Folja ta' PVdC/PE/PVC/aluminju ta' 12-il pillola miksija b'rita f'portafoll tal-kartun. Kull kartuna fiha (60 pillola miksija b'rita) 5 portafolli.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/11/714/002 - 56 pillola miksijin b'rita (4 pakketti ta' portafolli ta' 14)

EU/1/11/714/003 - 60 pillola miksijin b'rita (5 pakketti ta' portafolli ta' 12)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 Settembru 2011

Data tal-ahhar tiġdid: 26 ta' Mejju 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott

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

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

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta ta' tabib.

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

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

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

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNEX 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

ZYTIGA 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 u sodium.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Hu ZYTIGA mill-anqas sagħtejn wara li tiekol u tiekol xejn għal mill-anqas siegħa wara li tieħu ZYTIGA.
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 ZYTIGA mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/11/714/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ZYTIGA 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

ZYTIGA 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 u sodium.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Hu ZYTIGA mill-anqas saghtejn wara li tiekol u tiekol xejn għal mill-anqas siegħa wara li tiehu ZYTIGA.
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 ZYTIGA mingħajr ingwanti.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/11/714/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 500 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZYTIGA 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

56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Hu ZYTIGA mill-anqas sagħtejn wara li tiekol u tiekol xejn għal mill-anqas siegħa wara li tieħu ZYTIGA.
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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/11/714/0012 (56 pillola miksijin b'rita)
EU/1/11/714/003 (60 pillola miksijin b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ZYTIGA 500 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PORTAFOLL 500 mg (30 jum)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZYTIGA 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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jekk jogħġbok imla l-ġranet tal-ġimġha tiegħek

Data tal-bidu:

Jum

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

Hu ZYTIGA mill-inqas sagħtejn wara li tiekol u tiekol xejn għal mill-inqas siegħa wara li tiehu ZYTIGA.

Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma.

Tkissirx il-pilloli.

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/11/714/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ZYTIGA 500 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PORTAFOLL 500 mg (28 jum)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZYTIGA 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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Ħu ZYTIGA mill-inqas sagħtejn wara li tiekol u tiekol xejn għal mill-inqas siegħa wara li tiegħu ZYTIGA.

Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma.

Tkissirx il-pilloli.

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

L-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/11/714/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ZYTIGA 500 mg

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

FOLJA 500 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZYTIGA 500 mg pilloli miksijin b'rita
abiraterone acetate

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

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ZYTIGA 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.

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu ZYTIGA u għalxiex jintuża

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

Meta ZYTIGA 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 ZYTIGA

Tihux ZYTIGA

- 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. ZYTIGA 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 thabbat irregolari jew tghaġġel
- jekk inti għandek qtugħ ta' nifs
- jekk inti żdidt f'daqqa fil-piż
- jekk inti għandek nefha fis-saqajn, fl-egħkiesi, jew fir-riglejn
- jekk inti hadt medicina maghrufa bhala ketoconazole fil-passat għal kancer 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, inkluzi problemi bir-ritmu tal-qalb (arritmija), jew jekk qed tiġi ttrattat/a b' medicini għal dawn il-kundizzjonijiet.

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

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

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

Jekk tippjana li tiehu Ra-223 wara trattament b'ZYTIGA 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

ZYTIGA jista' jaffettwalek il-fwied, u inti jista' ma jkollokx sintomi. Meta inti tkun qed tiehu din il-medicina, kull tant żmien it-tabib tiegħek se jiċċekkjak 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 ZYTIGA jinbela' bi zball minn tfal jew adolexxenti, mur l-isptar immedjatament u hu l-fuljett ta' tagħrif miegħek biex turih lit-tabib tal-emergenza.

Medicini oħra u ZYTIGA

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

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

It-trattament b'privazzjoni ta' androgen jista' jżid ir-riskju ta' problemi tar-ritmu tal-qalb. Ghid 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);
- maghrufa li żżid ir-riskju ta' problemi tar-ritmu tal-qalb [eż. methadone (li jintuża għal serhan mill-uġigh u bhala parti minn detossifikazzjoni għall-vizzju tad-droga), moxifloxacin (antibijotiku), antipsikotiċi (li jintużaw għal mard mentali serju)].

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi wahda mill-medicini elenkati hawn fuq.

ZYTIGA mal-ikel

- Din il-medicina m'għandhiex tittiehed mal-ikel (ara s-sezzjoni 3. "Kif għandek tiehu din il-medicina").
- Meta tiehu ZYTIGA mal-ikel dan jista' jikkawża effetti sekondarji.

Tqala u treddigh ZYTIGA mhux qieghed biex jintuża minn nisa.

- **Din il-medicina tista' tikkawża hsara lit-tarbija li għadha ma twilditx jekk tittiehed minn nisa tqal.**
- **Nisa tqal jew li jistgħu jkunu tqal għandhom jilbsu ngwanti jekk ikollhom bżonn imissu l-pilloli ZYTIGA.**
- **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 tiprotegi lit-tarbija li għadha ma twilditx.**

Sewqan u thaddim ta' magni

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

ZYTIGA fih lactose u sodium

- ZYTIGA fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.
- Din il-medicina fiha madwar 27 mg ta' sodium fl-erba' pilloli tad-doża ta' kuljum. Dan għandu jitqies minn pazjenti li qeghdin fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' sodium.

3. Kif għandek tiehu ZYTIGA

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

Kemm għandek tiehu

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

Meta tiehu din il-medicina

- Hu din il-medicina mill-halq.
- **Tihux ZYTIGA mal-ikel.**
- **Hu ZYTIGA mill-anqas saghtejn wara li tiekol u tiekol xejn għal mill-anqas siegħa wara li tiehu ZYTIGA.** (ara s-sezzjoni 2 "ZYTIGA mal-ikel")
- Ibla' l-pilloli shah mal-ilma.
- Tfarrakx il-pilloli.
- ZYTIGA jittiehed ma' medicina msejha prednisone jew prednisolone. Hu il-prednisone jew prednisolone skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.
- Inti jkollok bżonn tiehu prednisone jew prednisolone kuljum waqt li tkun qed tiehu ZYTIGA.
- L-ammont ta' prednisone jew prednisolone li inti tiehu 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 tiehu. Tiqafx tiehu prednisone jew prednisolone

sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jordnalek ukoll mediċini oħra waqt li inti tkun qed tiehu ZYTIGA u prednisone jew prednisolone.

Jekk tiehu ZYTIGA aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar milli suppost, kellek lit-tabib tiegħek jew mur fi sptar minnufih.

Jekk tinsa tiehu ZYTIGA

- Jekk tinsa tiehu ZYTIGA jew prednisone jew prednisolone, hu d-doża tiegħek tas-soltu l-ghada.
- Jekk tinsa tiehu ZYTIGA jew prednisone jew prednisolone għal aktar minn jum wiehed, kellek lit-tabib tiegħek minghajr dewmien.

Jekk tieqaf tiehu ZYTIGA

Tiqafx tiehu ZYTIGA jew prednisone jew prednisolone sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

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

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

Livelli għoljin ta' xaħam fid-demm tiegħek, ugiġh fis-sider, qalb tħabbat irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju), insuffiċjenza tal-qalb, rata mgħaġġla ta' tħbit 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' tħbit tal-qalb mhux normali (aritmija), debbulizza muskolari u/jew ugiġh muskolari.

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

Irritazzjoni pulmonari (li tissejjah ukoll alveolite allergika).

Il-fwied ma jibqax jaħdem (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).

Jista' jseħh telf tal-għadam f'irġiel ikkurati għall-kanċer tal-prostata. ZYTIGA flimkien ma' prednisone jew prednisolone jista' jzid it-telf tal-għadam.

Rapportar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen ZYTIGA

- Zomm 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 oħra

X'fih ZYTIGA

- Is-sustanza attiva hija abiraterone acetate. Kull pillola fiha 250 mg abiraterone acetate.
- L-ingredjenti l-oħra huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, povidone (K29/K32),; silica, colloidal anhydrous silica, u sodium laurilsulfate (ara s-sezzjoni 2, "ZYTIGA fih lactose u sodium").

Id-dehra ta' ZYTIGA u l-kontenuti tal-pakkett

- Il-pilloli ZYTIGA huma minn bojod sa offwajt, għandhom forma ovali, (twal 15.9 mm x wiesja' 9.5 mm), b'"AA250" miktuba fuq naħa waħda.
- Il-pilloli jiġu fi flixkun tal-plastik b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull flixkun fiha 120 pillola. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixkun wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Il-Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București. ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ZYTIGA 500 mg pilloli miksijin b'rita abiraterone acetate

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu ZYTIGA u għalxiex jintuża

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

Meta ZYTIGA 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-mediċina it-tabib tiegħek se jordnalek ukoll mediċina oħra msejja 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 ZYTIGA

Tihux ZYTIGA

- jekk inti allergiku għal abiraterone acetate jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-mediċina (imnizzla f'taqsima 6).
- jekk inti mara, speċjalment jekk inti tqila. ZYTIGA 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-mediċina 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-mediċina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk inti għandek problemi fil-fwied

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

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

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

Jista' jseħh tnaqqis fiċ-ċelluli homor tad-demmm, tnaqqis fil-gibda sesswali (libido), dgħufija fil-muskoli u/jew uġiġh fil-muskoli.

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

Jekk tippjana li tiehu Ra-223 wara trattament b'ZYTIGA 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-mediċina.

Monitoraġġ tad-demmm

ZYTIGA jista' jaffettwalek il-fwied, u inti jista' ma jkollokx sintomi. Meta inti tkun qed tiehu din il-mediċina, kull tant żmien it-tabib tiegħek se jiċċekkjak id-demmm biex jara jekk hemmx xi effetti fuq il-fwied tiegħek.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u ZYTIGA

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

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

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

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

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini elenkati hawn fuq.

ZYTIGA mal-ikel

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

Tqala u treddiġh ZYTIGA mhux qieghed biex jintuża minn nisa.

- **Din il-mediċina tista' tikkawża hsara lit-tarbija li għadha ma twilditx jekk tittiehed minn nisa tqal.**
- **Jekk inti qed ikollok x'taqsam ma' mara li tista' toqroġ tqila uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontroll tat-tqala.**
- **Jekk qed ikollok x'taqsam ma' mara tqila, uża kondom sabiex tiproteġi lit-tarbija li għadha ma twilditx.**

Sewqan u thaddim ta' magni

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

ZYTIGA fih lactose u sodium

- ZYTIGA fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tip ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Din il-mediċina fiha madwar 27 mg ta' sodium fiż-żewġ pilloli tad-doża ta' kuljum. Dan għandu jitqies minn pazjenti li qeġhdin fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' sodium.

3. Kif għandek tiehu ZYTIGA

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

Kemm għandek tiehu

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

Meta tiehu din il-mediċina

- Hu din il-mediċina mill-ħalq.
- **Tiħux ZYTIGA mal-ikel.**
- **Hu ZYTIGA mill-anqas sagħtejn wara li tiekol u tiekol xejn għal mill-anqas siegħa wara li tiehu ZYTIGA.** (ara s-sezzjoni 2 "ZYTIGA mal-ikel")
- Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma.
- Tfarrakx il-pilloli.
- ZYTIGA jittiehed ma' mediċina msejha prednisone jew prednisolone. Hu il-prednisone jew prednisolone skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.
- Inti jkollok bżonn tiehu prednisone jew prednisolone kuljum waqt li tkun qed tiehu ZYTIGA.
- L-ammont ta' prednisone jew prednisolone li inti tiehu 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 tiehu. Tiqafx tiehu prednisone jew prednisolone sakemm ma jgħidlikx tagħmel dan it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jordnalek ukoll mediċini oħra waqt li inti tkun qed tiehu ZYTIGA u prednisone jew prednisolone.

Jekk tiehu ZYTIGA aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu ZYTIGA

- Jekk tinsa tiehu ZYTIGA jew prednisone jew prednisolone, hu d-doza tieghek tas-soltu l-ghada.
- Jekk tinsa tiehu ZYTIGA jew prednisone jew prednisolone ghal aktar minn jum wiehed, kellew lit-tabib tieghek minghajr dewmien.

Jekk tieqaf tiehu ZYTIGA

Tiqafx tiehu ZYTIGA jew prednisone jew prednisolone sakemm ma jghidlekx taghmel dan it-tabib tieghek.

Jekk ghandek 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' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu ZYTIGA u ara tabib minnufih jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- Dghufija fil-muskoli, ċaqlieq involuntarju tal-muskoli jew qalb thabbat tghaġġel (palpitazzjonijiet). Dawn jistghu jkunu sinjali li l-livell tal-potassium fid-demw 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-demw, żidiet fir-riżultat tat-test tal-funzjoni tal-fwied, pressjoni għolja, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, dijarea.

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

Livelli għoljin ta' xaham fid-demw tieghek, uġiġh fis-sider, qalb thabbat irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju), insuffiċjenza tal-qalb, rata mghaġġla ta' tahbit tal-qalb, infezzjonijiet severi msejha sepsis, ksur fl-għadam, indigestjoni, demw 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' tahbit tal-qalb mhux normali (aritmija), debbulizza muskolari u/jew uġiġh 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).

Jista' jsehħ telf tal-għadam f'irġiel ikkurati għall-kanċer tal-prostata. ZYTIGA flimkien ma' prednisone jew prednisolone jista' jżid it-telf tal-għadam.

Rapportar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen ZYTIGA

- Zomm 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, il-portafoll tal-kartun, u l-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kondizzjoni ta' hażna speċjali.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ZYTIGA

- Is-sustanza attiva hija abiraterone acetate. Kull pillola miksija b'rita fiha 500 mg abiraterone acetate.
- L-ingredjenti l-oħra huma microcrystalline cellulose (silikifikat); croscarmellose sodium; hypromellose 2910 (15 mPa.S); lactose monohydrate; magnesium stearate; colloidal anhydrous silica; u sodium laurilsulfate (ara s-sezzjoni 2, "ZYTIGA fih lactose u sodium"). Il-kisja b'rita fiha iron oxide iswed (E172); iron oxide aħmar (E172); macrogol 3350; polyvinyl alcohol; talc; u titanium dioxide.

Id-dehra ta' ZYTIGA u l-kontenuti tal-pakkett

Il-pilloli ZYTIGA huma vjola, għandhom forma ovali, miksijin b'rita (b'tul ta' 20 mm u wisa' ta' 10 mm), b'"AA" miktuba fuq naħa waħda u "500" fuq in-naħa l-oħra.

Kull kartuna ta' 28 jum fiha 56 pillola miksija b'rita f'4 portafolli tal-kartun ta' 14-il pillola l-wiehed

Kull kartuna ta' 30 jum fiha 60 pillola miksija b'rita f'5 portafolli tal-kartun ta' 12-il pillola l-wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Il-Manifattur

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

Borgo San Michele

I-04100 Latina, L-Italja

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

GKonstitucijos pr. 21C

LT-08130 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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 <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal abiraterone, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Abbażi ta' reviżjoni kumulattiva ta' *data* marbuta mad-dewmien biex isehhu l-kazijiet ta' rabdomijolisi/mijopatija, kważi nofs dawn il-kazijiet sehhew minn xahar sa 6 xhur wara l-bidu tat-terapija b'abiraterone acetate (AA). Abbażi ta' din it-tendenza osservata, l-informazzjoni tal-prodott (Sezzjoni 4.4 tal-SmPC) għandha tiġi aġġornata biex turi li rabdomijolisi/mijopatija jistgħu jsehhu minn xahar sa 6 xhur wara l-bidu tat-terapija b'AA.

Barra minn hekk, sezzjonijiet 4.3 u 4.4 tal-SmPC għandhom jiġu emendati biex juru l-kontraindikazzjoni tal-użu ta' Xofigo (Radium-223) flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone u ż-żieda fir-riskju ta' ksur u mortalità f'pazjenti ttrattati b'Radium-223 flimkien ma' abiraterone.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal abiraterone is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom abiraterone huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.