

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula ratba fiha 40 mg ta' enzalutamide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba fiha 57.8 mg ta' sorbitol.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

Kapsuli rotob oblongi bojod jew bojod jagħtu fil-griz (bejn wiehed u ieħor 20 mm x 9 mm) b'“ENZ” stampata b'linka sewda fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xtandi hu indikat għal:

- kura tal-kanċer metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni (CRPC) f'irġiel adulti li huma asintomatiċi jew xi f'it sintomatiċi wara l-falliment tat-terapija tal-privazzjoni ta' androġeni li fihom il-kimoterapija għadha mhijiex klinikament indikata (ara sezzjoni 5.1)
- kura tal-kanċer metastatiku (CRPC) f'irġiel adulti li l-marda tagħhom tkun żviluppat waqt jew wara terapija b' docetaxel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'enzalutamide għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobbja speċjalisti b'esperjenza fil-kura medika ta' kanċer tal-prostata.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 160 mg ta' enzalutamide (erba' kapsuli rotob ta' 40 mg) bħala doża waħda orali kuljum.

Kastrazzjoni medika b'analogu ta' ormon li jerħi ormon luteinising (LHRH) għandha titkompla matul il-kura ta' pazjenti li ma jkunux ikkastrati b'mod kirurġiku.

Jekk pazjent jonqos milli jieħu Xtandi fil-hin li suppost, id-doża preskritta għandha tittiehed kemm jista' jkun viċin il-hin li suppost ittiehded. Jekk pazjent jonqos milli jieħu d-doża għal gurnata shiħa, il-kura għandha titkompla fil-jum ta' wara bid-doża li tittiehed is-soltu kuljum.

Jekk pazjent jesperjenza tossiċità ta' Grad ≥ 3 jew reazzjoni avversa intollerabbli, id-doża għandha titwaqqaf għal ġimgħa jew sakemm is-sintomi jitjiebu għal Grad ≤ 2 , imbagħad titkompla bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa (120 mg jew 80 mg) jekk meħtieġ.

L-użu flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP2C8

L-użu flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP2C8 għandu jiġi evitat jekk possibbli. Jekk ikun irid jiġi koamministrat inibitur qawwi ta' CYP2C8 lill-pazjenti, id-doża ta' enzalutamide għandha titnaqqas għal 80 mg darba kuljum. Jekk il-koamministrazzjoni tal-inibitur qawwi ta' CYP2C8 titwaqqaf, id-doża ta' enzalutamide għandha tiġi rrangata lura lejn dik użata qabel ma beda jintuża l-inibitur qawwi ta' CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

Anzjani

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever (Child-Pugh Klassi A, B jew C rispettivament). Madankollu, għet osservata żieda fil-half-life ta' enzalutamide f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Hija rakkomandata kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Enzalutamide fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fl-indikazzjoni għall-kura tal-kanċer metastatiku CRPC f'irġiel adulti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xtandi huwa għal użu orali. Il-kapsuli rotob m'għandhomx jintmagħdu, jiġu maħlula jew miftuħa, iżda għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma, u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Nisa tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju ta' aċċessjoni

Wieħed għandu joqgħod attent meta Xtandi jingħata lil pazjenti b'passat ta' aċċessjonijiet jew fatturi oħra li jippreponhom għal aċċessjonijiet, inklużi, iżda mhux limitati għal, dannu sottostanti fil-moħħ, attakk ta' puplesija, tumuri primarji fil-moħħ jew metastasi fil-moħħ, jew alkoħoliżmu. Barra minn hekk, ir-riskju ta' aċċessjoni jista' jiżdied f'pazjenti li fl-istess ħin ikunu qed jirċievu prodotti mediċinali oħra li jżidu ċ-ċans ta' aċċessjoni. Id-deċiżjoni li titkompla l-kura f'pazjenti li jiżviluppaw aċċessjoni għandha tittieħed każ każ.

Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri

Kien hemm rapporti rari ta' Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES) f'pazjenti li qed jirċievu Xtandi (ara sezzjoni 4.8). PRES huwa diżordni newroloġiku rari u riversibbli, li jista' jipprezenta sintomi li jiżviluppaw fi żmien qasir inkluż aċċessjoni, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, nuqqas ta' vista, u disturbi newroloġiċi u viżwali oħra, b'ipertensjoni assoċjata jew mingħajrha. Dijanjosi ta' PRES teħtieġ konferma mill-immagħni tal-moħħ, preferibbilment immagħni b'rezonanza manjetika (MRI). It-waqf ta' Xtandi f'pazjenti li jiżviluppaw PRES huwa rakkomandat.

L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jista' jwassal biex tintilef l-effikaċja ta' diversi prodotti mediċinali li jintużaw komunement (ara l-eżempji fis-sezzjoni 4.5). Għaldaqstant għandha ssir reviżjoni tal-prodotti mediċinali użati flimkien meta tinbeda l-kura b'enzalutamide. L-użu ta'

enzalutamide flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' hafna enzimi jew trasportaturi metabolizzanti (ara sezzjoni 4.5) għandu b' mod ġenerali jiġi evitat jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti hafna għall-pazjent, u jekk l-aġġustamenti tad-doża ma jkunux jistgħu jsiru faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-konċentrazzjonijiet tal-plażma.

Għandha tiġi evitata l-koamministrazzjoni ma' warfarina u antikoagulanti bħal coumarin. Jekk Xtandi jiġi koamministrat ma' antikoagulant metabolizzat minn CYP2C9 (bħal pereżempju warfarina jew acenocoumarol), għandu jitwettaq monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliewi

Hija meħtieġa kawtela f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi sever ladarba enzalutamide ma ġiex studjat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Indeboliment tal-fwied sever

Ġiet osservata zieda fil-*half-life* ta' enzalutamide f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied sever, possibbilment relatati ma' zieda fid-distribuzzjoni tat-tessuti. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni tibqa' mhux magħrufa. Żmien imtawwal biex tilhaq konċentrazzjonijiet fi stat stabbli huwa madankollu antiċipat, u l-hin għal effett farmakoloġiku massimu, kif ukoll il-hin għall-bidu u għat-tnaqqis tal-induzzjoni tal-enzimi (ara sezzjoni 4.5) jista' jiżjed.

Mard kardjovaskulari riċenti

L-istudji ta' fażi 3 eskudew pazjenti b' infart mijokardijaku riċenti (fl-ahħar 6 xhur) jew anġina mhux stabbli riċenti (fl-ahħar 3 xhur), insuffiċjenza tal-qalb meqjusa mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA) bħala Klassi III jew IV hlief jekk it-Tfigh 'il Barra mill-Ventrikolu tax-Xellug (LVEF) $\geq 45\%$, bradikardija jew pressjoni għolja mhux kontrollata. Dan għandu jiġi kkunsidrat jekk Xtandi jingħata b' riċetta lil dawn il-pazjenti.

Terapija bi privazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall tal-QT

F' pazjenti bi storja ta' jew fatturi ta' riskju għal titwil tal-QT u f' pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5), it-tobba għandhom jevalwaw il-proporzjon ta' riskju-benefiċċju, inkluż il-potenzjal għal Torsade de pointes qabel ma jinbeda Xtandi.

L-użu mal-kimoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' Xtandi flimkien mal-kimoterapija ċitotossika ma ġewx determinati. Il-koamministrazzjoni ta' enzalutamide m'għandha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti ġol-vini (ara sezzjoni 4.5); madankollu, zieda fl-okkorrenza ta' newtropsenja indotta minn docetaxel ma tistax tiġi eskluża.

Eċċipjenti

Xtandi fih sorbitol (E420). Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Reazzjonijiet ipersensittivi

Reazzjonijiet ipersensittivi kkawżati minn sintomi inklużi, imma mhux limitati għal, edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema farinġjali ġew osservati ma' enzalutamide (ara sezzjoni 4.8).

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

Il-potenzjal li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw l-esponimenti għal enzalutamide

Inibituri ta' CYP2C8

CYP2C8 għandu rwol importanti fl-eliminazzjoni ta' enzalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inibitur qawwi ta' CYP2C8 gemfibrozil (600 mg

darbejn kuljum) lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet bi 326% filwaqt li s-C_{max} ta' enzalutamide naqas bi 18%. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux magħqud flimkien mal-metabolit attiv mhux magħqud, l-AUC żdiedet b'77% filwaqt li s-C_{max} naqas b'19%. Inibituri qawwija (eż. gemfibrozil) ta' CYP2C8 għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela matul il-kura b'enzalutamide. Jekk il-pazjenti jkollhom jiġu koamministrati inibitur qawwi ta' CYP2C8, id-doża ta' enzalutamide għandha titnaqqas għal 80 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ta' CYP3A4

CYP3A4 għandu rwol żgħir fil-metaboliżmu ta' enzalutamide. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 - itraconazole (200 mg darba kuljum) - lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet b'41% filwaqt li s-C_{max} ma nbidilx. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux magħqud flimkien mal-metabolit attiv mhux magħqud, l-AUC żdiedet b'27% filwaqt li s-C_{max} għal darba oħra ma nbidilx. Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża meta Xtandi jiġi koamministrat ma' inibituri ta' CYP3A4.

Indutturi ta' CYP2C8 u CYP3A4

Wara li l-induttur moderat CYP2C8 u l-induttur qawwi CYP3A4 ta' rifampin (600mg darba kuljum) ġew mogħtija mill-halq lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide flimkien mal-metabolit attiv naqas b'37% filwaqt li C_{max} baqa' ma nbidilx. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta Xtandi jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP2C8 jew CYP3A4.

Il-potenzjal ta' enzalutamide li jaffettwa l-esponimenti għal prodotti mediċinali oħra

Induzzjoni tal-enzimi

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' ħafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, interazzjoni ma' ħafna prodotti mediċinali komuni li huma substrati tal-enzimi jew trasportaturi hija mistennija. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma jista' jkun sostanzjali, u jista' jwassal għal telf jew tnaqqis tal-effett kliniku. Hemm ukoll ir-riskju ta' zieda fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi. L-enzimi li jistgħu jiġu indotti jinkludu CYP3A fil-fwied u l-imsaren, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, u uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - enzimi ta' konjugazzjoni ma' glucuronide). Tista' tiġi indotta wkoll il-proteina ta' trasport P-gp, u probabbilment trasportaturi oħra wkoll, eż. il-proteina ta' rezistenza għal mediċini multipli 2 (MRP2), il-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP) u l-polyptide li tittrasporta anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1).

Studji *in vivo* wrew li enzalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u induttur moderat ta' CYP2C9 u CYP2C19. Il-koamministrazzjoni ta' enzalutamide (160 mg darba kuljum) b'doži orali individwali ta' substrati CYP sensitivi f'pazjenti b'kanċer tal-prostata wasslet għal tnaqqis ta' 86% fl-AUC ta' midazolam (substrat ta' CYP3A4), tnaqqis ta' 56% fl-AUC tal-warfarina-S (substrat ta' CYP2C9), u tnaqqis ta' 70% fl-AUC ta' omeprazole (substrat ta' CYP2C19). Jista' jkun li ġie indott ukoll UGT1A1. Fi studju kliniku f'pazjenti b'CRPC metastatiku, Xtandi (160 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti ġol-vini (75 mg/m² permezz ta' infużjoni kull 3 ġimgħat). L-AUC ta' docetaxel naqset bi 12% [proporzjon medju ġeometriku (GMR) = 0.882 (CI ta' 90%: 0.767, 1.02)] waqt li s-C_{max} naqas b'4% [GMR = 0.963 (CI ta' 90%: 0.834, 1.11)].

Huma mistennija interazzjonijiet ma' ċerti prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz tal-metaboliżmu jew it-trasport attiv. Jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti ħafna għall-pazjent, u l-aġġustamenti tad-doża ma jsirux faċilment abbaži tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-konċentrazzjonijiet tal-plażma, dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela. Huwa suspettat li r-riskju ta' ħsara fil-fwied wara amministrazzjoni ta' paracetamol ikun oghla f'pazjenti li fl-istess hin ikunu qegħdin jiġu kkurati b'indutturi ta' enzimi.

Gruppi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:

- Analġeżiċi (eż. fentanyl, tramadol)

- Antibijotiċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Aġenti kontra l-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Antikoagulanti (eż. acenocoumarol, warfarina)
- Antiepilettiċi (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsikotiċi (eż. haloperidol)
- Imblokkaturi beta (eż. bisoprolol, propranolol)
- Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż. diltiazem, felodipine, nifedipine, nifedipine, verapamil)
- Glikosidi kardijaċi (eż. digoxin)
- Kortikosteroidi (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Antivirali għall-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Ipnotiċi (eż. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statins immetabolizzati minn CYP3A4 (eż. atorvastatine, simvastatin)
- Aġenti tat-tirojde (eż. levothyroxine)

Il-potenzjal ta' induzzjoni sħiħa ta' enzalutamide jista' ma jintlaħaqx qabel bejn wieħed u ieħor xahar mill-bidu tal-kura, meta jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' enzalutamide, għalkemm xi effetti tal-induzzjoni jistgħu jimmanifestaw ruħhom qabel. Pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1 għandhom jiġu evalwati għal possibbiltà ta' telf ta' effetti farmakoloġiċi (jew zieda tal-effetti f'każijiet fejn jiġu ffurmati metaboliti attivi) matul l-ewwel xahar tal-kura b'enzalutamide u l-aġġustament tad-doża għandu jiġi kkunsidrat bħala xieraq. Jekk jiġi kkunsidrat il-*half-life* twila ta' enzalutamide (5.8 ijiem, ara sezzjoni 5.2), l-effetti fuq l-enzimi jistgħu jippersistu għal xahar jew iktar wara li jitwaqqaf enzalutamide. Tnaqqis gradwali tad-doża tal-prodott mediċinali li jkun qed jittiehed fl-istess ħin jista' jkun meħtieġ meta titwaqqaf il-kura b'enzalutamide.

Substrati ta' CYP1A2 u CYP2C8

Enzalutamide (160 mg darba kuljum) ma kkawżax bidla klinikament rilevanti fl-AUC jew fis- C_{max} tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) jew pioglitazone (substrat ta' CYP2C8). L-AUC ta' pioglitazone żied b'20% filwaqt li s- C_{max} naqas bi 18%. L-AUC u s- C_{max} tal-kaffeina naqqas b'11% u 4% rispettivament. Mhuwa indikat ebda aġġustament tad-doża meta substrat ta' CYP1A2 jew CYP2C8 jiġi koamministrat ma' Xtandi.

Substrati ta' P-gp

Dejta *in vitro* tindika li enzalutamide jista' jkun inibitur tat-trasportatur tal-effluss P-gp. L-effett ta' enzalutamide fuq is-substrati ta' P-gp ma ġiex evalwat *in vivo*; madankollu, f'kundizzjonijiet ta' użu kliniku, enzalutamide jista' jkun induttur ta' P-gp permezz tal-attivazzjoni ta' nuclear pregnane receptor (PXR). Prodotti mediċinali b'medda terapewtika dejqa li huma substrati għal P-gp (eż. colchicine, dabigatran etexilate, digoxin) għandhom jintużaw b'kawtela meta jiġu amministrati flimkien ma' Xtandi u jista' jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Substrati ta' BCRP, MRP2, OAT3 u OCT1

Abbażi tad-dejta *in vitro*, l-inibizzjoni ta' BCRP u MRP2 (fl-intestin), kif ukoll tat-trasportatur-3 tal-anijonji organiku (OAT3) u ta' trasportatur katjoniku organiku 1 (OCT1) (sistematikament), ma tistax tiġi eskluża. Teoretikament, l-induzzjoni ta' dawn it-trasportaturi hija possibbli wkoll, u attwalment l-effett nett mhuwiex magħruf.

Prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall tal-QT

Peress li trattament bi privazzjoni tal-androġen tista' ittaqqal l-intervall tal-QT, l-użu konkomitanti ta' Xtandi ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT jew prodotti mediċinali li jistgħu jwasslu għal Torsade de pointes bħal klassi IA (eż. quinidine, disopyramide) jew Klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) prodotti mediċinali antiarritmiċi, methadone, moxifloxacin, antipsikotiċi, eċċ., għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

L-effett tal-ikel fuq l-esponimenti għal enzalutamide

L-ikel m'għandu ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livell tal-esponiment għal enzalutamide. Fil-provi kliniċi, Xtandi ġie amministrat mingħajr ma ngħata każ tal-ikel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

M'hemm ebda dejta umana dwar l-użu ta' Xtandi fit-tqala u dan il-prodott mediċinali mhux qiegħed għal użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal. Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittiehed minn nisa li huma tqal (ara sezzjoni 5.3).

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mhuwiex magħruf jekk enzalutamide jew il-metaboliti tiegħu jinstabux fis-semen. Għandu jintuża kondom waqt il-kura u għal 3 xhur wara li tispicċa l-kura b'enzalutamide jekk il-pazjent ikollu attività sesswali ma' mara tqila. Jekk il-pazjent jagħmel attività sesswali ma' mara li tista' tohroġ tqila, għandu jintuża kondom u metodu ieħor ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u għal 3 xhur wara li tispicċa l-kura. Studji fuq l-animali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Enzalutamide huwa kontraindikata f'nisa li huma tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigh

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Mhux magħruf jekk enzalutamide huwiex preżenti fil-halib tas-sider tal-bniedem. Enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-halib tal-firien (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Studji fuq l-animali wrew li enzalutamide affettwa s-sistema riproduttiva f'firien u klieb irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Enzalutamide għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li ġew irrappurtati episodji psikjatriċi u newroloġiċi inkluż aċċessjoni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'passat ta' aċċessjonijiet jew fatturi oħra li jippreddisponuhom għal aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu rakkomandati dwar ir-riskju li jsuqu jew ihaddmu magni. Ma twettqu ebda studji biex jiġu stabbiliti l-effetti ta' enzalutamide fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni huma astenja/għeja kbira, fwawar jaħarqu, uġiġh ta' ras, u pressjoni għolja. Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu waqgħat, ksur mhux patoloġiku, disturb konoxxittiv, u newtropenija.

Aċċessjonijiet seħħew f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide, 0.1% tal-pazjenti kkurati bil-placebo u 0.3% tal-pazjenti kkurati b'bicalutamide.

Każijiet rari tas-sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'enzalutamide (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma mniżżlin hawn taht skont il-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta'

frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bir-reazzjonijiet l-aktar serji pprezentati l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

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

Klassifika tas-sistema tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux komuni: lewkopenija, newtrogenija Mhux magħrufa* tromboċitopenija
Disurbi fis-sistema immuni	Mhux magħrufa*: edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema faringeali.
Disturbi psikjatriċi	Komuni: ansjetà mhux komuni: allucinazzjonijiet viżivi
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna: uġiġħ ta' ras Komuni: indeboliment tal-memorja, amnesija, disturb fl-attenzjoni, sindrome tas-saqajn bla kwiet Mhux komuni: disturb konoxxittiv, aċċessjoni Mhux magħrufa*: sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb	Mhux magħrufa*: titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna: fwawar, pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	Mhux magħrufa*: dardir, rimettar, dijarea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni: ġilda xotta, ħakk Mhux magħrufa*: raxx
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni: ksur** Mhux magħrufa*: majalġja, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni: ġinekomastija
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna: astenja/gheja
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni: waqgħat

* Rapport spontanji minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

** Inkluz il-ksur kollu minbarra l-ksur patoloġiku

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Aċċessjoni

Fl-istudji kliniċi ikkontrollati, 11-il pazjent (0.5%) kellhom aċċessjoni minn 2051 pazjent ikkurati b'doża ta' kuljum ta' 160 mg ta' enzalutamide, filwaqt li pazjent wiehed (<0.1%) li kien qed jirċievi placebo u pazjent wiehed (0.3%) li qed jirċievi bicalutamide, kelhom aċċessjoni. Id-doża tidher li hi ħabbar importanti tar-riskju ta' aċċessjoni, kif rifless minn dejta preklinika, u dejta minn studju dwar eskalazzjoni tad-doża. Fl-istudji kliniċi kkontrollati, il-pazjenti li kellhom aċċessjoni fil-passat jew fatturi ta' riskju ġew esklużi.

Fil-prova AFFIRM, seba' pazjenti (0.9%) tathom aċċessjoni mit-800 pazjent wara l-kimoterapija kkurati b'doża ta' kuljum ta' 160 mg ta' enzalutamide, filwaqt li ebda pazjent li rċieva placebo ma tatu aċċessjoni. Fatturi li potenzjalment ikkontribwew għal dan kienu prezenti f'ħafna minn dawn il-pazjenti u dawn setgħu ziedu indipendentement ir-riskju tagħhom ta' aċċessjoni. Fil-prova PREVAIL, pazjent wiehed (0.1%) minn 871 pazjent li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, ikkurati b'doża ta' 160 mg ta' enzalutamide kuljum, u pazjent wiehed (0.1%) li kien qed jirċievi placebo, kellu

aċċessjoni. Fi provi kkontrollati bil-bicalutamide, 3 pazjenti (0,8%) minn 380 pazjent li qatt ma hadu kimoterapija trattati b'enzalumide u pazjent wiehed (0.3%) minn total ta' 387 li qed jirċievu bicalumatide esperjenzaw aċċessjoni.

Fi studju b'parti waħda biex tiġi evalwata l-inċidenza ta' aċċessjoni f'pazjenti b'fatturi li jippre-disponuhom għal aċċessjonijiet (li minnhom 1.6% kellhom passat ta' aċċessjonijiet), 8 mit-366 (2.2%) pazjent ikkurati b'enzalutamide kellhom aċċessjoni. Iż-żmien medjan tal-kura kien 9.3 xhur.

Il-mekkaniżmu li bih enzalutamide jista' jżid il-limitu ta' aċċessjoni mhuwiex magħruf, iżda jista' jkun relatat ma' dejta minn studji *in vitro* li juru li enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu jintrabtu ma' u jistgħu jinibixxu l-attività tal-kanal tal-kloru gated b'GABA.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda antidotu għal enzalutamide. F'każ ta' doża eċċessiva, il-kura b'enzalutamide għandha titwaqqaf u għandhom jinbdew il-miżuri ġenerali ta' appoġġ b'kunsiderazzjoni tal-*half-life* ta' 5.8 ijiem. Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' aċċessjonijiet wara doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti tal-ormoni u sustanzi relatati, sustanzi antiandroġeni, Kodiċi ATC: L02BB04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanċer tal-prostata huwa magħruf li huwa sensitiv għall-androġen u jirrispondi għall-inibizzjoni tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen. Minkejja livelli baxxi jew saħansitra livelli li ma jistgħux jitkejlu ta' androġen fis-serum, is-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen tkompli tipromwovi l-progressjoni tal-marda. L-istimulazzjoni tat-tkabbir ta' ċelluli tat-tumur permezz tar-riċettur ta' androġen tehtieg lokalizzazzjoni nukleari u twaħħil mad-DNA. Enzalutamide huwa inibitur potenti tas-senjalazzjoni tar-riċettur ta' androġen li jibblokka diversi stadji fir-rotta tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen. Enzalutamide jinibixxi b'mod kompetittiv it-twaħħil ta' androġeni ma' riċetturi tal-androġen, jinibixxi t-traslokazzjoni nukleari ta' riċetturi attivati u jinibixxi l-assoċjazzjoni tar-riċettur tal-androġen attivat mad-DNA anki fil-kuntest ta' ammont eċċessiv tar-riċettur ta' androġen u fiċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata reżistenti għall-antiandroġeni. Il-kura b'enzalutamide tnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata u tista' tinduċi l-mewt taċ-ċellula tal-kanċer u r-rigress tat-tumur. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, enzalutamide m'għandux l-attività agonista tar-riċettur tal-androġen.

Effetti farmakodinamiċi

Fi prova klinika tal-fażi 3 (AFFIRM) ta' pazjenti li fuqhom diġà ma hadmitx kimoterapija b'docetaxel, 54% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide, kontra 1.5% tal-pazjenti li rċievw placebo, kellhom tal-anqas tnaqqis ta' 50% mil-linja bażi fil-livelli ta' PSA.

Fi prova klinika oħra tal-fażi 3 (PREVAIL) fuq pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA oġhla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċievw placebo, 78.0% kontra 3.5% (differenza = 74.5%, $p < 0.0001$).

Fi prova klinika tal-fażi 2 (TERRAIN) fuq pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA oghla b'mod sinifikanti (definita bhala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew bicalutamide, 82.1% kontra 20.9% (differenza = 61.2%, $p < 0.0001$).

Fi studju b'parti waħda (9785-CL-0410) fuq pazjenti preċedentement ikkurati b'mill-inqas 24 ġimgħa ta' abiraterone (flimkien ma' prednisone), 22.4% kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fil-livelli ta' PSA. Abbażi tal-istorja medika ta' kimoterapija, il-proporzjon tar-rizultati ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-livelli ta' PSA kienu 22.1% u 23.2%, għall-grupp ta' pazjenti li ma rċievew kimoterapija fil-passat u għall-grupp ta' pazjenti li kienu rċievew kimoterapija fil-passat, rispettivament.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' enzalutamide ġiet stabbilita f'żewġ studji kliniċi ta' fażi 3, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriċi, ikkontrollati bi placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] ta' pazjenti b'kanċer metastatiku progressiv tal-prostata li ma rnexxewx fuq terapija tal-privazzjoni tal-androġen [analogu ta' LHRH jew wara orkijektomija bilaterali]. L-istudju PREVAIL irreġistra pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, filwaqt li l-istudju AFFIRM irreġistra pazjenti li rċievew docetaxel fil-passat. Il-pazjenti kollha komplew fuq analogu ta' LHRH jew kellhom orkijektomija bilaterali fil-passat. Fil-parti tal-istudju dwar il-kura attiva, Xtandi ngħata mill-halq f'doża ta' 160 mg kuljum. Fiz-żewġ provi kliniċi, il-pazjenti rċievew placebo fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll u l-pazjenti kienu permessi, iżda mhux obbligati, li jiehdu prednisone (id-doża massima permessa kienet ta' 10 mg ta' prednisone jew ekwivalenti).

Tibdil fil-konċentrazzjoni ta' PSA fis-serum indipendentement, mhux dejjem ibassar benefiċċju kliniku. Għalhekk, fiz-żewġ studji kien rakkomandat li l-pazjenti jinżammu fuq il-kuri tal-istudju tagħhom sakemm intlaħqu kriterji għat-twaqqif kif speċifikat hawn taħt għal kull studju.

Studju MDV3100-03 (PREVAIL) (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat)

Total ta' 1717-il pazjent, li qatt ma ħadu l-kimoterapija fil-passat, asintomatiċi jew bi ftit sintomi, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 872) jew placebo b'mod orali darba kuljum (N = 845). Pazjenti b'mard vixxerali, pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn ħafifa sa moderata (NYHA Klassi 1 jew 2), u pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni jew kundizzjoni li tista' tippredisponi aċċessjoni, u pazjenti b'uġiġħ moderat jew sever minn kanċer tal-prostata, ġew esklużi. Il-kura tal-istudju kompliet sal-progressjoni tal-marda (evidenza ta' progressjoni radjografika, avveniment relatat mal-iskelettru, jew progressjoni klinika) u l-bidu ta' jew kimoterapija ċitotossika jew mediċina investigattiva, jew sa meta sehhet tossiċità inaċċettabbli.

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda kienu bbilanċjati bejn il-partijiet tal-istudju dwar il-kura. Il-medjan tal-età kien ta' 71 sena (medda ta' 42-93) u d-distribuzzjoni razzjali kienet 77% Kawkasi, 10% Asjatiċi, 2% Suwed u 11% razez oħrajn jew mhux magħrufa. Tmienja u sittin fil-mija (68%) tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0, u 32% tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 1. L-evalwazzjoni tal-uġiġħ fil-linja bażi kienet ta' 0-1 (asintomatika) f'67% tal-pazjenti u 2-3 (ftit sintomatika) fi 32% tal-pazjenti kif definita mill-Formula Qasira tal-Inventarju Qasir tal-Uġiġħ (Brief Pain Inventory Short Form) (l-aġħar uġiġħ matul l-aħħar 24 siegħa fuq skala minn 0 sa 10). Madwar 45% tal-pazjenti kellhom mard tat-tessut artab li seta' jitkejjel mad-dhul fl-istudju, u 12% tal-pazjenti kellhom metastasijiet vixxerali (tal-pulmun u/jew tal-fwied).

Il-punti aħħarin tal-effikaċja koprimarja kienu sopravivenza globali u sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni (rPFS). Minbarra l-punti aħħarin koprimarji, il-benefiċċju ġie evalwat ukoll billi ntuża ż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika, l-aħjar rispons globali tat-tessut artab, żmien għall-ewwel avveniment relatat mal-iskelettru, rispons tal-PSA (tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), iż-żmien għall-progressjoni PSA, u ż-żmien għal degradazzjoni tal-punteġġ totali FACT-P.

Il-progressjoni radjografika giet evalwata bl-użu ta' studji b'immaġni sekwenzjali kif definit mill-kriterji tal-Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (għal leżjonijiet tal-għadam) u/jew kriterji tar-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (għal leżjonijiet tat-tessut artab). L-analiżi ta' rPFS utilizzat evalwazzjoni tal-progressjoni radjografika riveduta ċentralment.

Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel għas-sopravivenza globali meta ġew osservati 540 każ ta' mewt, il-kura b'enzalutamide uriet titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali meta mqabbla mal-kura bil-plaċebo bi tnaqqis ta' 29.4% fir-riskju ta' mewt [Proporzjon ta' Periklu (HR)=0.706, (CI ta' 95%: 0.596; 0.837), $p < 0.0001$]. Analizi aġġornata tas-sopravivenza twettqet meta ġew osservati 784 każ ta' mewt. Ir-riżultati minn din l-analiżi kienu konsistenti ma' dawg mill-analiżi interim (Tabella 2, Figura 1). Fl-analiżi aġġornata 52% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 81% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo kienu rievew terapiji sussegwenti għal CRPC metastatiku li jistgħu jgħawdu s-sopravivenza globali.

Tabella 2: Sopravivenza globali ta' pazjenti kkurati b'jew enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tikkura)

	Enzalutamide (N = 872)	Plaċebo (N = 845)
Analizi interim speċifikata minn qabel		
Numru ta' mwiet (%)	241 (27.6%)	299 (35.4%)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^b	0.71 (0.60, 0.84)	
Analizi ta' sopravivenza aġġornata		
Numru ta' mwiet (%)	368 (42.2%)	416 (49.2%)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
Valur p	0,0002	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^b	0.77 (0.67, 0.88)	

^a) Valur p inkiseb minn log-rank test mhux stratifikat

^b) Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' perikli proporzjonali mhux stratifikati. Proporzjon ta' Periklu <1 jiffavorixxi enzalutamide NR, ma ntlahaqx.

Figura 1: Kurvi ta' sopravivenza globali Kaplan-Meier ibbażati fuq analizi ta' sopravivenza aġġornata fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tikkura)

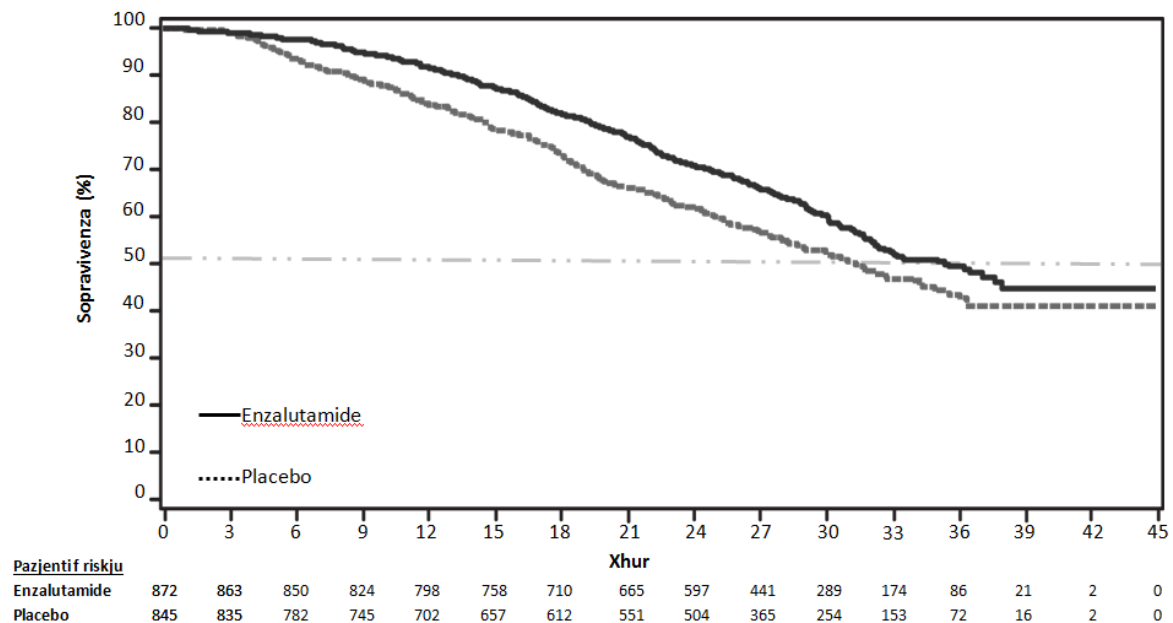


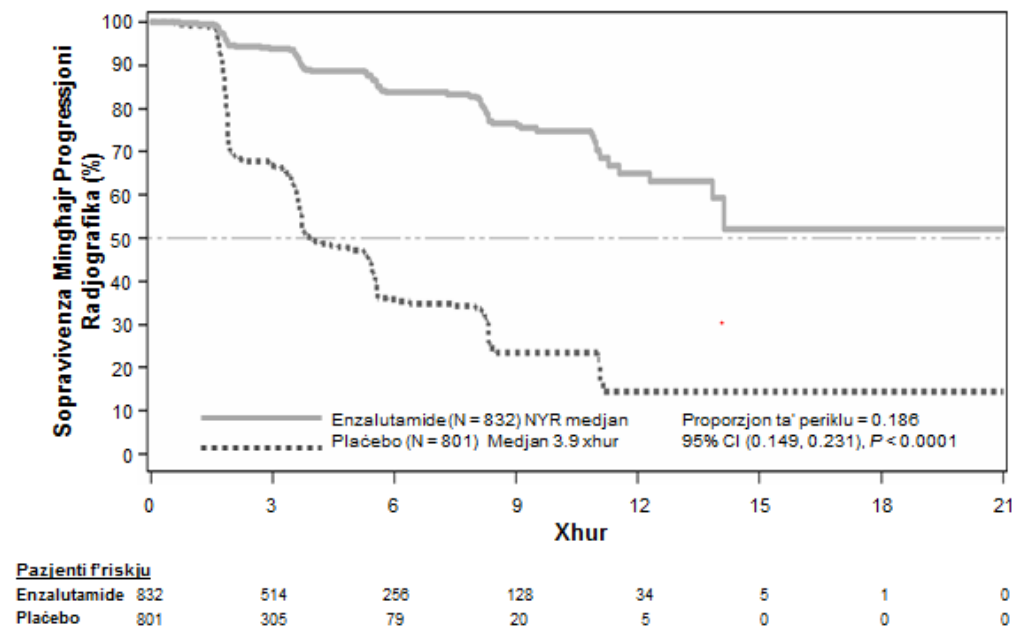
Figura 2: Analizi aġġornata ta' sopravivenza globali skont is-sottogrupp: Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95% fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tikkura)

Subgrupp	Numru ta pazjenti Enzalutamide/ Placebo	Proporzjon ta ' periklu qhall-mewt (95% CI)
Pazjenti kolla	872/845	0.77 (0.67, 0.88)
ECOG L-istat tal-effikaċa grad = 0	584/585	0.80 (0.67, 0.96)
ECOG L-istat tal-effikaċa grad = 1	288/260	0.68 (0.54, 0.86)
Eta < 75 years	555/553	0.87 (0.72, 1.04)
Eta ≥ 75 years	317/292	0.62 (0.50, 0.78)
Reġjun ġeografiku– America ta' fuq	218/208	0.88 (0.66, 1.17)
Reġjun ġeografiku– Ewropa	465/446	0.74 (0.61, 0.90)
Reġjun ġeografiku– Bqija tad-dinja	189/191	0.71 (0.52, 0.97)
Mard vixxerali (pulmon u/jew fwied) – Iva	98/106	0.69 (0.48, 1.01)
Mard vixxerali (pulmun u/jew fwied) – Le	774/739	0.78 (0.67, 0.91)

Fl-analizi rPFS speċifikata minn qabel, intwera titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura b'nuqqas ta' 81.4% fir-riskju ta' progressjoni radjografika jew mewt [HR = 0.186 (CI ta' 95%: 0.149, 0.231), $p < 0.0001$]. Mija u tmintax il-pazjent (14%) ikkurati b'enzalutamide u 321 (40%) tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo kellhom avveniment. L-rPFS medjan ma ntlahaqx (CI ta' 95%: 13.8, mhux milhuq) fil-grupp ikkurat b'enzalutamide, u kien ta' 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 5.4) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo (Figura 3). Benefiċċju rPFS konsistenti ġie osservat fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti speċifikati minn qabel (eż. età, prestazzjoni ECOG fil-linja bażi, PSA u LDH fil-linja bażi, il-punteġġ

Gleason meta saret id-dijanjosi, u mard vixxerali fl-iscreening). Analizi follow-up tal-rPFS speċifikata minn qabel ibbażata fuq l-evalwazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni radjografika, uriet titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi tal-kura b'nuqqas ta' 69.3% fir-riskju ta' progressjoni radjografika jew mewt [HR = 0.307 (CI ta' 95%: 0.267, 0.353), $p < 0.0001$]. L-rPFS medjan kien ta' 19.7 xhur fil-grupp ta' enzalutamide u 5.4 xhur fil-grupp tal-plaċebo.

Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier tar-radjografija tas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tikkura)



Fiz-żmien tal-analizi primarja kien hemm 1,633 pazjent magħzula b'mod każwali.

Flimkien mal-punti aħharin koprimarji tal-effikaċja, intwera wkoll titjib statistikament sinifikanti fil-punti aħharin li ġejjin definiti b'mod prospettiv.

Il-medjan taż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika kien ta' 28.0 xahar għal pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide, u ta' 10.8 xhur għal pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo (HR=0.350, CI ta' 95%: [0.303, 0.403], $p < 0.0001$).

Il-proporzjon ta' pazjenti kkurati b'enzalutamide b'mard li jitkejjel fil-linja bażi li kellhom rispons oġġettiv ta' tessut artab kien ta' 58.8% (CI ta' 95%: 53.8, 63.7) meta mqabbla ma' 5.0% (CI ta' 95%: 3.0, 7.7) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Id-differenza assoluta fir-rispons oġġettiv tat-tessut artab bejn il-partijiet tal-istudju dwar enzalutamide u plaċebo kienet ta' 53.9% (CI ta' 95%: 48.5%, 59.1%, $p < 0.0001$). Ir-risponsi kompleti ġew irrappurtati f'19.7% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbla ma' 1.0% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo, u risponsi parzjali ġew irrappurtati f'39.1% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide kontra 3.9% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo.

Enzalutamide naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-ewwel avveniment relatat mal-iskelettu bi 28% [HR = 0.718 (CI ta' 95%: 0.610, 0.844) valur $p < 0.0001$]. Avveniment relatat mal-iskelettu ġie definit bħala terapija bir-radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam għal kanċer tal-prostata, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinla, jew bidla tat-terapija antineoplastika biex tikkura wġiġh fl-għadam. L-analizi inkludiet 587 avveniment relatati mal-iskelettu, li minnhom 389 avveniment (66.3%) kienu radjazzjoni lill-għadam, 79 avveniment (13.5%) kienu kompressjoni tas-sinla, 70 avveniment (11.9%) kien ksur patoloġiku tal-għadam, 45 avveniment (7.6%) kien bidla fit-terapija antineoplastika biex tikkura wġiġh fl-għadam, u 22 avveniment (3.7%) kien operazzjoni fl-għadam.

Pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide urew rata totali ta' rispons għall-PSA oghla b' mod sinifikanti (definita bhala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew placebo, 78.0% kontra 3.5% (differenza = 74.5%, $p < 0.0001$).

Il-medjan taż-żmien sal-progressjoni PSA skont il-kriterji PCWG2 kien ta' 11.2 xhur għal pazjenti kkurati b'enzalutamide, u 2.8 xhur għall-pazjenti li rċievew placebo [HR=0.169, (CI ta' 95%: 0.147, 0.195), $p < 0.0001$].

Il-kura b'enzalutamide naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni FACT-P b' 37.5% meta mqabbla ma' placebo ($p < 0.001$). Iż-żmien medjan għad-degradazzjoni f'FACT-P kien ta' 11.3 xhur fil-grupp ta' enzalutamide u 5.6 xhur fil-grupp tal-placebo.

Studju 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija fil-passat)

Fl-istudju TERRAIN ġew irregistrati 375 pazjent li qatt ma hadu kimoterapija u terapija kontra l-androġen li ġew magħżula b' mod każwali biex jirċievu enzalutamide f' doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 184) jew bicalutamide f' doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 191). Il-PFS medjan kien ta' 15.7 il-xahar għall-pazjenti fuq enzalutamide kontra 5.8 xhur għall-pazjenti fuq bicalutamide [HR = 0.44 (CI ta' 95%: 0.34, 0.57), $p < 0.0001$]. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni ġiet definita bhala evidenza oġġettiva ta' progressjoni tal-marda radjografika minn revizjoni ċentrali indipendenti, każijiet relatati mal-iskelettru, bidu tat-terapija antineoplastika ġdida jew mewt minn kwalunkwe kawża, liema minnhom seħhet l-ewwel. Il-benefiċċju tal-PFS li ġie osservat kien wiehed konsistenti fis-sottogruppi kollha tal-pazjenti li ġew speċifikati minn qabel.

Studju CRPC2 (AFFIRM) (pazjenti li rċievew kimoterapija fil-passat)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' enzalutamide f' pazjenti b'kanċer (CRPC li rċievew docetaxel u li kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew li ġew sottoposti għal orkijektomija ġew iwwalutati fi prova klinika multicentrika ta' fażi 3, ikkontrollata bi placebo, fejn il-pazjenti ġew magħżula b' mod każwali. Total ta' 1,199 pazjent ġew magħżula b' mod każwali 2:1 biex jirċievu jew enzalutamide oralment f' doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 800) jew placebo darba kuljum (N = 399). Il-pazjenti thallew jiehdu prednisone għalkemm ma kellhomx bżonn jagħmlu dan (id-doża massima permessa kuljum kienet 10 mg prednisone jew ekwivalenti tiegħu). Il-pazjenti magħżula b' mod każwali f' kull waħda minn dawn iż-żewġ partijiet kellhom ikompli l-kura sal-progressjoni tal-marda (definita bhala progressjoni radjografika kkonfermata jew il-fatt li jitfaċċa każ b'rabta skeletrika) u l-bidu ta' kura antineoplastika sistemika ġdida, tossiċità inaċċettabbli, jew twaqqif (withdrawal).

Il-karatteristiċi demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin ġew ibbilanċjati bejn il-partijiet tal-kura. L-età medjana kienet 69 sena (fil-medda ta' 41-92) u d-distribuzzjoni razzjali kienet 93% Kawkasi, 4% Suwed, 1% Asjatiċi, u 2% Ohrajn. Il-punteġġ ta' prestazzjoni tal-ECOG kien 0-1 f' 91.5% tal-pazjenti u 2 fi 8.5% tal-pazjenti; 28% kellhom punteġġ medjan fuq l-Inventarju Qasir tal-Uġiġġ (Brief Pain Inventory) ta' ≥ 4 (medjan tal-aġġar uġiġġ irrappurtat mill-pazjent fuq l-24 siegħa preċedenti kkalkulat fuq sebat ijiem qabel saret l-għażla b' mod każwali). Il-biċċa l-kbira (91%) tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam u 23% kellhom involviment vixxerali tal-pulmun u/jew tal-fwied. Meta nġhaqdu fl-istudju, 41% tal-pazjenti magħżula b' mod każwali kellhom progressjoni tal-PSA biss, filwaqt li 59% tal-pazjenti kellhom progressjoni radjografika. Wiehed u hamsin fil-mija (51%) tal-pazjenti kienu qed jiehdu bisfosfonati fil-linja bażi.

L-istudju AFFIRM eskluda pazjenti b' kundizzjonijiet mediċi li jistgħu jippreddisponuhom għal aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) u prodotti mediċinali magħrufa li jżidu l-limitu ta' aċċessjoni, kif ukoll mard kardjovaskolari klinikament sinifikanti bħal pressjoni għolja mhux ikkontrollata, passat riċenti ta' infart mijokardjaku jew anġina mhux stabbli, insuffiċjenza tal-qalb meqjusa mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA) bhala Klassi III jew IV (sakemm il-porzjon mitfugħ 'il barra ma kienx $\geq 45\%$), aritmija tal-ventrikulu klinikament sinifikanti jew imblokk AV (mingħajr pacemaker permanenti).

L-analizi interim speċifikata minn qabel fil-protokoll wara 520 mewta wriet superjorità statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f' pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbla ma' placebo (Tabella 3 u Figuri 4 u 5).

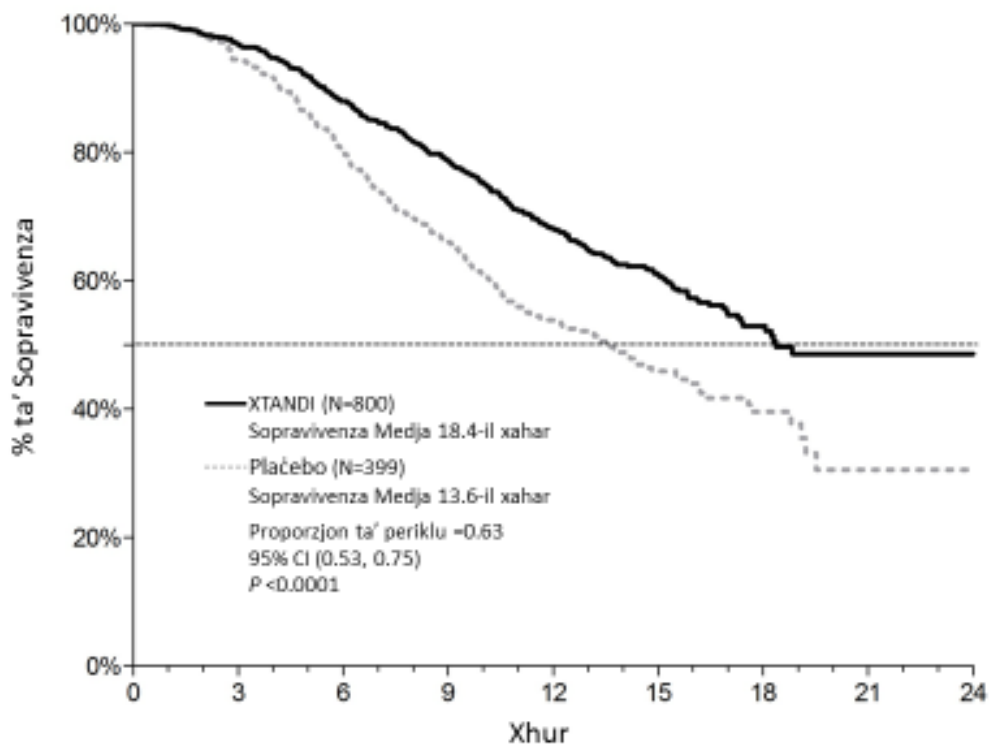
Tabella 3: Sopravivenza globali ta' pazjenti kkurati jew b'enzalutamide jew bi placebo fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tikkura)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Imwiet (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Sopravivenza medja (xhur) (CI ta' 95%)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^b	0.631 (0.529, 0.752)	

^a Il-valur P jiġi kkalkulat permezz ta' test *log-rank* stratifikat minn punteġġ ta' status ta' prestazzjoni tal-ECOG (0-1 vs. 2) u punteġġ ta' wġiġh medju (< 4 vs ≥ 4)

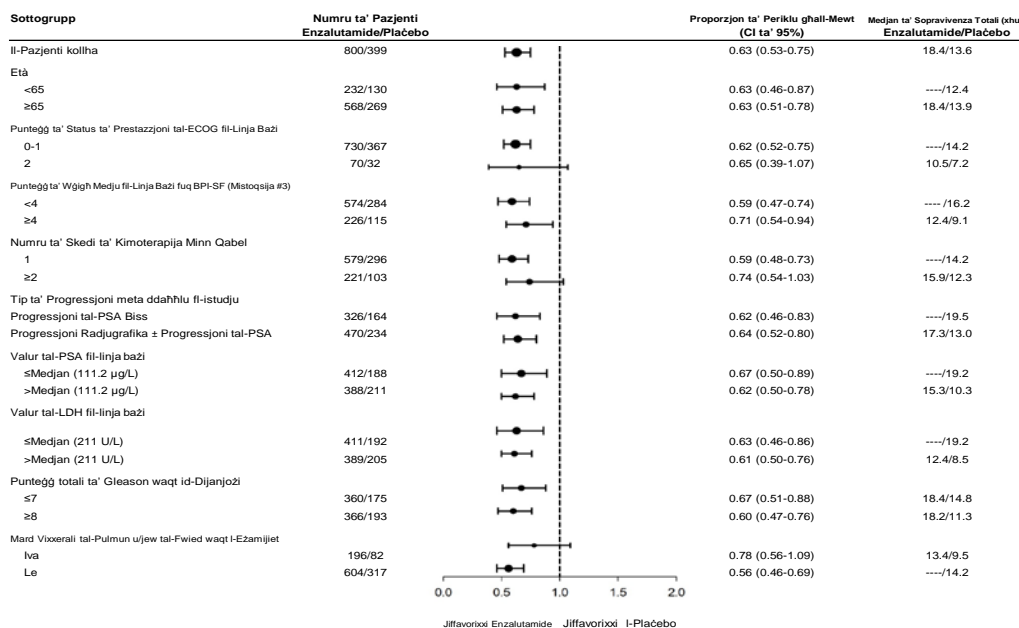
^b Il-Proporzjon ta' Periklu jiġi kkalkulat permezz ta' mudell tal-periklu proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide NR, ma ntlahqitx

Figura 4: Kurvi tas-sopravivenza globali Kaplan-Meier fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tikkura)



XTANDI	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Figura 5: Sopravivenza globali skont is-sottogrupp fl-istudju AFFIRM – Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%



ECOG: Grupp tal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant; BPI-SF: Inventarju Qasir tal-Ugħigh-Formola Qasira; PSA: Antigen Speċifiku għall-Prostata

Minbarra t-titjib li gie osservat fis-sopravivenza globali, il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin (il-progressjoni tal-PSA, is-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika u l-hin sal-ewwel każ b'rabta skeletrika) kienu jiffavorixxu enzalutamide u kienu statistikament sinifikanti wara l-agġustament għal ittestjar multiplu.

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni, kif ivvalutata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1 għat-tessut artab u d-dehra ta' 2 leżjonijiet fl-għadam jew aktar fl-iskan tal-għadam, kienet 8.3 xhur għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 2.9 xhur għall-pazjenti li rċiew placebo (HR = 0.404, CI ta' 95%: [0.350, 0.466]; $p < 0.0001$). L-analiżi kienet tinvolvi 216-il mewt mingħajr progressjoni dokumentata u 645 każ ta' progressjoni dokumentata, li minnhom 303 (47%) kienu dovuti għal progressjoni fit-tessut artab, 268 (42%) kienu dovuti għal progressjoni tal-leżjonijiet fl-għadam u 74 (11%) kienu dovuti kemm għat-tessut artab kif ukoll għal-leżjonijiet fl-għadam.

It-tnaqqis ikkonfermat fil-PSA ta' 50% jew 90% kien 54.0% u 24.8%, rispettivament, għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 1.5% u 0.9%, rispettivament, għall-pazjenti li rċiew placebo ($p < 0.0001$). Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-PSA kien 8.3 xhur għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 3.0 xhur għall-pazjenti li rċiew placebo (HR = 0.248, CI ta' 95%: [0.204, 0.303]; $p < 0.0001$).

Iż-żmien medjan għall-ewwel każ b'rabta skeletrika kien 16.7 xhur għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 13.3-il xhur għall-pazjenti li rċiew placebo (HR = 0.688, CI ta' 95%: [0.566, 0.835]; $p < 0.0001$). Każ b'rabta skeletrika gie definit bhala terapija ta' radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinla tad-dahar jew bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi kkurat l-uġigh fl-għadam. L-analiżi kienet tinvolvi 448 każ b'rabta skeletrika, li minnhom 277 każ (62%) kienu radjazzjoni fl-għadam, 95 każ (21%) kienu kompressjoni tas-sinla tad-dahar, 47 każ (10%) kienu ksur patoloġiku tal-għadam, 36 każ (8%) kienu bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi kkurat l-uġigh fl-għadam u 7 każijiet (2%) kienu operazzjoni fl-għadam.

Studju 9785-CL-0410 (enzalutamide wara abiraterone f'pazjenti b'CRPC metastatiku)

L-istudju kien studju b'parti waħda fuq 214-il pazjent b'CRPC metastatiku li kien qed jawnanza u li kienu qed jirċievu enzalutamide (160 mg darba kuljum) wara mill-inqas 24 ġimgħa ta' kura b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone. L-rPFS medjan (is-sopravivenza radjologika mingħajr progressjoni, il-punt aħhari primarju tal-istudju) kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 6.1, 8.3). L-OS medjan ma ntlahaqx. Ir-rispons PSA (definit bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) kien 22.4% (CI ta' 95%: 17.0, 28.6).

Għall-145 pazjent li preċedentement kienu rċievew kimoterapija, l-rPFS medjan kien 7.9 xhur (CI ta' 95%: 5.5, 10.8). Ir-rispons PSA kien 23.2% (CI ta' 95%: 13.9, 34.9).

Għad-69 pazjent li ma kinux irċievew kimoterapija fil-passat, l-rPFS medjan kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 5.7, 8.3). Ir-rispons PSA kien 22.1% (CI ta' 95%: 15.6, 29.7).

Għalkemm f'xi pazjenti kien hemm rispons limitat għall-kura b'enzalutamide wara abiraterone, ir-raġuni wara din is-sejba attwalment mhijiex magħrufa. It-tfassil tal-istudju la seta' jidentifika liema huma l-pazjenti li x'aktarx jibbenefikaw, u lanqas f'liema ordni l-aħjar jittieħdu enzalutamide u abiraterone.

Anzjani

Mill-1671 pazjent fil-provi ta' fażi 3 li rċievew enzalutamide, 1261 pazjent (75%) kellhom 65 sena jew aktar u 516-il pazjent (31%) kellhom 75 sena u aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti anzjani u pazjenti iżgħar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'enzalutamide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Enzalutamide ma tantx idub fl-ilma. Is-solubbiltà ta' enzalutamide tiżdied b'caprylocaproyl macrogolglycerides bħala emulsifier/surfactant. Fi studji prekliniċi, l-assorbiment ta' enzalutamide żdied meta mdewweb f'caprylocaproyl macrogolglycerides.

Il-farmakokinetika ta' enzalutamide ġiet evalwata f'pazjenti bil-kanċer tal-prostata u f'individwi rġiel b'saħħithom. Il-*half-life* terminali medju ($t_{1/2}$) għal enzalutamide f'pazjenti wara doża orali waħda hija 5.8 ijiem (medda ta' bejn 2.8 u 10.2 ijiem), u l-istat fiss jintlaħaq f'temp ta' madwar xahar. B'amministrazzjoni orali ta' kuljum, enzalutamide jakkumula madwar 8.3 darbiet iktar meta mqabbel ma' doża waħda. Il-varjazzjonijiet ta' kuljum fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma huma ftit (proporzjon massimu sal-minimu ta' 1.25). It-tneħħija ta' enzalutamide ssir prinċipalment permezz tal-metaboliżmu tal-fwied, li jipproduċi metabolit attiv li huwa attiv daqs enzalutamide u jiċċirkola b'madwar l-istess konċentrazzjoni tal-plażma bħal enzalutamide.

Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi tal-plażma (C_{max}) ta' enzalutamide f'pazjenti jigu osservati bejn siegħa u sagħtejn wara l-amministrazzjoni. Abbażi ta' studju tal-bilanċ tal-massa fil-bniedem, huwa stmat li l-assorbiment orali ta' enzalutamide jammonta għal mill-inqas 84.2%. Enzalutamide mhuwiex substrat tat-trasportatur tal-effluss P-gp jew BCRP. Fl-istat fiss, il-valuri medji tas- C_{max} għal enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu huma 16.6 $\mu\text{g/mL}$ (koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV] ta' 23%) u 12.7 $\mu\text{g/mL}$ (CV ta' 30%) rispettivament.

L-ikel m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livell ta' assorbiment. Fi provi kliniċi, Xtandi ġie amministrat mingħajr ma ngħata każ tal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum medju evidenti tad-distribuzzjoni (V/F) ta' enzalutamide f' pazjenti wara doża orali waħda huwa 110 L (CV ta' 29%). Il-volum ta' distribuzzjoni ta' enzalutamide huwa ikbar mill-volum tal-ilma totali fil-ġisem, u dan jindika distribuzzjoni ekstravaskulari estensiva. Studji f' animali gerriema jindikaw li enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu jistgħu jaqsmu l-ostaklu ta' bejn id-demm u l-moħħ.

Bejn 97% u 98% ta' enzalutamide jeħel mal-proteini fil-plażma, prinċipalment albumina. 95% tal-metabolit attiv jeħel mal-proteini fil-plażma. Ma kien hemm l-ebda spostament tat-twaħħil tal-proteina bejn enzalutamide u prodotti mediċinali li jeħlu ħafna (warfarin, ibuprofen u salicylic acid) *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Enzalutamide jiġi metabolizzat b'mod estensiv. Hemm żewġ metaboliti ewlenin fil-plażma umana: N-desmethyl enzalutamide (attiv) u derivattiv ta' carboxylic acid (mhux attiv). Enzalutamide jiġi metabolizzat minn CYP2C8 u xi ftit inqas minn CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.5), u t-tnejn li huma għadhom rwol fil-formazzjoni tal-metabolit attiv. *In vitro*, N-desmethyl enzalutamide jiġi metabolizzat għall-metabolit carboxylic acid minn carboxylesterase 1, li għandu wkoll rwol minuri fil-metabolizmu ta' enzalutamide għall-metabolit carboxylic acid. N-desmethyl enzalutamide ma ġiex metabolizzat minn CYPs *in vitro*.

F'kundizzjonijiet ta' użu kliniku, enzalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4, induttur moderat ta' CYP2C9 u CYP2C19, u m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

It-tneħħija apparenti medja (CL/F) ta' enzalutamide fil-pazjenti tvarja minn 0.520 sa 0.564 L/sieġha.

Wara l-amministrazzjoni orali ta' ¹⁴C-enzalutamide, instabet 84.6% tar-radjoattività sa 77 jum wara t-teħid tad-doża: 71.0% instabet fl-awrina (prinċipalment bħala l-metabolit mhux attiv, bi traċċi żgħar ħafna ta' enzalutamide u l-metabolit attiv), u 13.6% instabet fl-ippurgar (0.39% tad-doża bħala enzalutamide mhux mibdul).

Id-dejta *in vitro* tindika li enzalutamide mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3 jew OCT1; u N-desmethyl enzalutamide mhuwiex substrat għal P-gp jew BCRP.

Id-dejta *in vitro* tindika li enzalutamide u l-metaboliti ewlenin tiegħu ma jinibixxux it-trasportaturi li ġejjin f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 jew OAT1.

Linearità

Ma ġew osservati ebda devjazzjonijiet maġġuri mill-proporzjonalità tad-doża fuq il-medda tad-doża bejn 40 u 160 mg. Il-valuri ta' C_{min} fl-istat fissa' enzalutamide u l-metabolit attiv f' pazjenti individwali baqgħu kostanti għal aktar minn sena ta' terapija kronika, u dan juri farmakokinetika lineari fiż-żmien ladarba jintlaħaq l-istat fiss.

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq ebda studju formali tal-indeboliment tal-kliwi għal enzalutamide. Pazjenti bi kreatinina fis-serum > 177 µmol/L (2 mg/dL) ġew esklużi mill-provi kliniċi. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'valuri ta' tneħħija tal-kreatinina kkalkulata (CrCL) ≥ 30 mL/min (stmati bil-formula Cockcroft u Gault). Enzalutamide ma ġiex evalwat f' pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (CrCL < 30 mL/min) jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju, u hija rakkomandata kawtela meta jiġu kkurati dawn il-pazjenti. Mhuwiex probabbli li enzalutamide jitneħħa b'mod sinifikanti b'emodjalizi intermittenti jew dijaliżi peritoneali ambulatorja kontinwa.

Indeboliment tal-fwied

L-indeboliment tal-fwied ma kellux effett qawwi fuq l-esponiment totali għal enzalutamide jew il-metabolit attiv tiegħu. Madankollu, il-half-life ta' enzalutamide irdoppjat f' pazjenti b'indeboliment tal-

fwied sever meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom li servew bhala kontroll (10.4 ijiem meta mqabbla ma' 4.7 ijiem), possibbilment relatat ma' distribuzzjoni akbar fit-tessuti.

Il-farmakokinetika ta' enzalutamide giet eżaminata f' individwi b' indeboliment tal-fwied hafif (N = 6), moderat (N = 8) jew sever (N=8) fil-linja bażi (Child-Pugh Klassi A, B jew C, rispettivament) u fi 22-il individwu mqabbla ma' individwi minn gruppi differnti b' karatteristiċi simili b' funzjoni tal-fwied normali. Wara doża orali waħda ta' 160 mg ta' enzalutamide, l-AUC u s-C_{max} għal enzalutamide f' individwi b' indeboliment hafif żdiedu b' 5% u 24% rispettivament, u l-AUC u s-C_{max} ta' enzalutamide f' individwi b' indeboliment moderat żdied b' 29% u naqas bi 11% rispettivament, u l-AUC u C_{max} ta' enzalutamide f' individwi b' indeboliment tal-fwied sever żdied b' 5% u naqas b' 41% rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom li servew bhala kontroll. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux imwaħħal u l-metabolit attiv mhux imwaħħal, l-AUC u s-C_{max} f' individwi b' indeboliment hafif żdiedu b' 14% u 19% rispettivament l-AUC u s-C_{max} f' individwi b' indeboliment moderat żdied b' 14% u naqas bi 17% rispettivament u l-AUC u C_{max} f' individwi b' indeboliment tal-fwied sever żdied b' 34% u naqas b' 27% rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom li servew bhala kontroll.

Razza

Il-parti l-kbira tal-pazjenti fil-provi kliniċi (> 84%) kienu Kawkasi. Abbażi ta' dejta farmakokinetika minn studju f' pazjenti Ġappuniżi bil-kanċer tal-prostata, ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponiment bejn il-Ġappuniżi u l-Kawkasi. M'hemmx dejta biżżejjed biex tevalwa d-differenzi potenzjali fil-farmakokinetika ta' enzalutamide f' razez oħrajn.

Anzjani

Ma gie osservat l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq il-farmakokinetika ta' enzalutamide fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni anzjani.

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

Il-kura b' enzalutamide ta' ġrieden tqal irriżultat f' żieda fl-inkidenza ta' mwiet embrijofetali u tibdil estern u skeletriku. L-istudji tat-tossikoloġija riproduttiva ma twettqux b' enzalutamide, iżda fl-istudji fil-firien (4 u 26 ġimgħa) u l-klieb (4, 13 u 39 ġimgħa), ġew innutati atrofiġja, aspermija/ipospermija, u ipertrofiġja/iperplaziġja fis-sistema riproduttiva, f' konformità mal-attività farmakoloġika ta' enzalutamide. Fl-istudji fil-ġrieden (4 ġimgħat), firien (4 u 26 ġimgħa) u l-klieb (4, 13, u 39 ġimgħa), il-bidliet fl-organi riproduttivi assoċjati ma' enzalutamide kienu jikkonsistu fi tnaqqis fil-piż tal-organu, b' atrofiġja tal-prostata u tal-epididimi. Iperetrofiġja u/jew iperplaziġja taċ-ċelluli Leydig ġew osservati fil-ġrieden (4 ġimgħat) u fil-klieb (39 ġimgħa). Bidliet addizzjonali fit-tessuti riproduttivi kienu jinkludu ipertrofiġja/iperplaziġja tal-glandola pitwitarja u atrofiġja fl-inafet seminali fil-firien u ipospermija fit-testikoli u deġenerazzjoni tat-tubulu seminiferuż fil-klieb. Giet innutata differenza bejn is-sessi fil-glandoli mammarji tal-firien (atrofiġja fil-firien irġiel u iperplaziġja lobulari fil-firien nisa). Il-bidliet fl-organi riproduttivi fiż-żewġ speċi kienu konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' enzalutamide u treġġgħu lura jew fiequ parzjalment wara perjodu ta' rkupru ta' 8 ġimgħat. Ma kien hemm ebda bidla importanti oħra fil-patoloġija klinika jew l-istopatoloġija fi kwalunkwe sistema oħra tal-organi, inkluż il-fwied, fiż-żewġ speċi.

Studji f' firien li kienu tqal urew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lill-feti. Wara l-ġhoti orali ta' ¹⁴C-enzalutamide radjotikkettat lil firien fl-14-il jum tat-tqala f' doża ta' 30 mg/kg (~1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radjoattività massima fil-fetu ntlahqet 4 sigħat wara l-ġhoti u kienet aktar baxxa minn dik fil-plażma materna bi proporzjon ta' tessut/plażma ta' 0.27. Ir-radjoattività fil-fetu naqset għal 0.08 darbiet tal-konċentrazzjoni massima 72 siegħa wara l-ġhoti.

Studji f' firien li kienu jreddgħu wrew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew fil-halib tal-firien. Wara l-ġhoti orali ta' ¹⁴C-enzalutamide radjotikkettat lil firien li kienu qed iredgħu f' doża ta' 30 mg/kg (~1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radjoattività massima fil-halib intlahqet 4 sigħat wara l-ġhoti u kienet sa 3.54 darbiet oghla minn dik fil-plażma materna. Ir-riżultati

tal-istudju wrew ukoll li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lit-tessuti tal-frieh tal-firien permezz tal-halib, u sussegwentement jiġu eliminati.

Enzalutamide ma induciex mutazzjonijiet fl-assaġġ tal-mutagenesi mikrobjali (Ames) u ma kienx klastoġeniku fl-assaġġ ċitoġenetiku *in vitro* biċ-ċelluli tal-limfoma tal-ġrieden jew fl-assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-ġrieden. Ma twettqux studji fl-annimali fuq perjodu ta' zmien twil biex jiġi evalwat il-potenzjal karċinoġeniku ta' enzalutamide. Enzalutamide ma kienx fototossiku *in vitro*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides

Butylhydroxyanisole (E320)

Butylhydroxytoluene (E321)

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina

Soluzzjoni sorbitol sorbitan

Glycerol

Diossidu tat-titanju (E171)

Ilma purifikat

Linka għall-istampar

Iron oxide black (E172)

Polyvinyl acetate phthalate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Kartiera tal-kartun li tinkorpora folja tal PVC/PCTFE/aluminju ta' 28 kapsula ratba. Kull kartuna fiha 4 kartieri (112-il kapsula ratba).-

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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.

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

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

EU/1/13/846/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Ġunju 2013

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi – 40 mg pilloli miksija b’rita

Xtandi – 80 mg pilloli miksija b’rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xtandi – 40 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 40 mg ta’ enzalutamide.

Xtandi – 80 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 80 mg ta’ enzalutamide.

Għal-lista kompluta ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b’rita.

Xtandi – 40 mg pilloli miksija b’rita

Pilloli miksija b’rita – tondi, sofor, imnaqqxa b’E 40.

Xtandi – 80 mg pilloli miksija b’rita

Pilloli miksija b’rita – ovali, sofor, imnaqqxa b’E 80.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xtandi hu indikat għal:

- kura tal-kanċer metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni (CPRC) f’irġiel adulti li huma asintomatiċi jew xi fit sintomatiċi wara l-falliment tat-terapija tal-privazzjoni ta’ androġeni li fihom il-kimoterapija għadha mhijiex klinikament indikata (ara sezzjoni 5.1),
- kura tal-kanċer metastatiku CPRC f’irġiel adulti li l-marda tagħhom tkun żviluppat waqt jew wara terapija b’docetaxel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata

Il-kura b’enzalutamide għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobbja speċjalisti b’esperjenza fii-kura medika ta’ kanċer tal-prostata.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 160 mg ta’ enzalutamide (erba’ pilloli miksija b’rita ta’ 40 mg jew żewġ pilloli miksija b’rita ta’ 80 mg) bhala doża waħda orali kuljum.

Kastrazzjoni medika b’analogu ta’ ormon li jerhi ormon luteinising (LHRH) għandha titkompla matul il-kura ta’ pazjenti li ma jkunux ikkastrati b’mod kirurgiku.

Jekk pazjent jonqos milli jieħu Xtandi fil-hin li suppost, id-doża preskritta għandha tittiehed kemm jista’ jkun viċin il-hin li suppost ittiehded. Jekk pazjent jonqos milli jieħu d-doża għal gurnata shiħa, il-kura għandha titkompla fil-jum ta’ wara bid-doża li tittiehed is-soltu kuljum.

Jekk pazjent jesperjenza tossicità ta' Grad ≥ 3 jew reazzjoni avversa intollerabbli, id-doża għandha titwaqqaf għal ġimgħa jew sakemm is-sintomi jiġiebu għal Grad ≤ 2 , imbagħad titkompla bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa (120 mg jew 80 mg) jekk meħtieġ.

L-użu flimkien ma' inibituri qawwi ta' CYP2C8

L-użu flimkien ta' inibituri qawwi ta' CYP2C8 għandu jiġi evitat jekk possibbli. Jekk ikun irid jiġi koamministrat inibitur qawwi ta' CYP2C8 lill-pazjenti, id-doża ta' enzalutamide għandha titnaqqas għal 80 mg darba kuljum. Jekk il-koamministrazzjoni tal-inibitur qawwi ta' CYP2C8 titwaqqaf, id-doża ta' enzalutamide għandha tiġi rranġata lura lejn dik użata qabel ma beda jintuża l-inibitur qawwi ta' CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

Anzjani

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għall-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever (Child-Pugh Klassi A, B jew C rispettivament). Madankollu, għet osservata żieda fil-half-life ta' enzalutamide f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Hija rakkomandata kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Enzalutamide fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fl-indikazzjoni għall-kura tal-kanċer metastatiku CPRC f'irġiel adulti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xtandi huwa għal użu orali. Il-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jintmagħdu jew jiġu mahlula, iżda għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma, u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Nisa tqal jew li jistgħu johorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju ta' aċċessjoni

Wieħed għandu joqgħod attent meta Xtandi jingħata lill-pazjenti b'passat ta' aċċessjonijiet jew fatturi oħra li jippreponuhom għal aċċessjonijiet, inklużi, iżda mhux limitati għal, dannu sottostanti fil-moħħ, attakk ta' puplesija, tumuri primarji fil-moħħ jew metastasi fil-moħħ, jew alkoħoliżmu. Barra minn hekk, ir-riskju ta' aċċessjoni jista' jiżdied f'pazjenti li fl-istess ħin ikunu qed jirċievu prodotti mediċinali oħra li jżidu ċ-ċans ta' aċċessjoni. Id-deċiżjoni li titkompla l-kura f'pazjenti li jiżviluppaw aċċessjoni għandha tittieħed każ każ.

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri

Kien hemm rapporti rari ta' Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES) f'pazjenti li qed jirċievu Xtandi (ara sezzjoni 4.8). PRES huwa diżordni newroloġiku rari u riversibbli, li jista' jippreżenta sintomi li jiżviluppaw fi żmien qasir inkluż aċċessjoni, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, nuqqas ta' vista, u disturbi newroloġiċi u viżwali oħra, b'ipertensjoni assoċjata jew mingħajrha. Dijanjosi ta' PRES teħtieġ konferma mill-immagni tal-moħħ, preferibbilment immagni b'rizonanza manjetika (MRI). It-twaqqif ta' Xtandi f'pazjenti li jiżviluppaw PRES huwa rakkomandat.

L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jista' jwassal biex tintilef l-effikaċja ta' diversi prodotti mediċinali li jintużaw komunement (ara l-eżempji fis-sezzjoni 4.5). Għaldaqstant għandha ssir reviżjoni tal-prodotti mediċinali użati flimkien meta tinbeda l-kura b'enzalutamide. L-użu ta' enzalutamide flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' ħafna enzimi jew trasportaturi metabolizzanti (ara sezzjoni 4.5) għandu b'mod ġenerali jiġi evitat jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti ħafna għall-pazjent, u jekk l-aġġustamenti tad-doża ma jkunux jistgħu jsiru faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-koncentrazzjonijiet tal-plażma.

Għandha tiġi evitata l-koamministrazzjoni ma' warfarina u antikoagulanti bħal coumarin. Jekk Xtandi jiġi koamministrat ma' antikoagulant metabolizzat minn CYP2C9 (bħal pereżempju warfarina jew acenocoumarol), għandu jitwettaq monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliewi

Hija meħtieġa kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever ladarba enzalutamide ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Indeboliment tal-fwied sever

Giet osservata zieda fil-*half-life* ta' enzalutamide f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, possibbilment relatati ma' zieda fid-distribuzzjoni tat-tessuti. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni tibqa' mhux magħrufa. Żmien imtawwal biex tilhaq konċentrazzjonijiet fi stat stabbli huwa madankollu antiċipat u l-ħin għal effett farmakoloġiku massimu, kif ukoll il-ħin għall-bidu u għat-tnaqqis tal-induzzjoni tal-enzimi (ara sezzjoni 4.5) jista' jiżded.

Mard kardjovaskulari riċenti

L-istudji ta' fażi 3 eskudew pazjenti b'infart mijokardijaku riċenti (fl-aħħar 6 xhur) jew anġina mhux stabbli riċenti (fl-aħħar 3 xhur), insuffiċjenza tal-qalb meqjusa mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA) bħala Klassi III jew IV ħlief jekk it-Tfigħ 'il Barra mill-Ventrikolu tax-Xellug (LVEF) $\geq 45\%$, bradikardija jew pressjoni għolja mhux kontrollata. Dan għandu jiġi kkunsidrat jekk Xtandi jingħata b'riċetta lil dawn il-pazjenti.

Terapija bi privazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall tal-QT

F'pazjenti bi storja ta' jew fatturi ta' riskju għal titwil tal-QT u f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5) it-tobba għandhom jevalwaw il-proporzjon ta' riskju-benefiċċju, inkluż il-potenzjal għal Torsade de pointes qabel ma jinbeda Xtandi.

L-użu mal-kimoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' Xtandi flimkien mal-kimoterapija ċitotossika ma ġewx determinati. Il-koamministrazzjoni ta' enzalutamide m'għandha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti ġol-vini (ara sezzjoni 4.5); madankollu, zieda fl-okkorrenza ta' newtopenija indotta minn docetaxel ma tistax tiġi eskluża.

Reazzjonijiet ipersensittivi

Reazzjonijiet ipersensittivi kkawżati minn sintomi inklużi, imma mhux limitati għal, edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema farinġali ġew osservati ma' enzalutamide (ara sezzjoni 4.8).

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

Il-potenzjal li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw l-esponimenti għal enzalutamide

Inibituri ta' CYP2C8

CYP2C8 għandu rwol importanti fl-eliminazzjoni ta' enzalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inibitur qawwi ta' CYP2C8 gemfibrozil (600 mg darba kuljum) lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet bi 326% filwaqt li s-C_{max} ta' enzalutamide naqas bi 18%. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux magħqud flimkien mal-metabolit attiv mhux magħqud, l-AUC żdiedet b'77% filwaqt li s-C_{max} naqas b'19%. Inibituri qawwija (eż. gemfibrozil) ta' CYP2C8 għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela matul il-kura b'enzalutamide. Jekk il-pazjenti jkollhom jiġu koamministrati inibitur qawwi ta' CYP2C8, id-doża ta' enzalutamide għandha titnaqqas għal 80 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ta' CYP3A4

CYP3A4 għandu rwol żgħir fil-metaboliżmu ta' enzalutamide. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 - itraconazole (200 mg darba kuljum) - lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet b'41% filwaqt li s-C_{max} ma nbidilx. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux magħqud flimkien mal-metabolit attiv mhux magħqud, l-AUC żdiedet b'27% filwaqt li s-C_{max} għal darba oħra ma nbidilx. Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża meta Xtandi jiġi koamministrat ma' inibituri ta' CYP3A4.

Indutturi ta' CYP2C8 u CYP3A4

Wara li l-induttur moderat CYP2C8 u l-induttur qawwi CYP3A4 ta' rifampin (600mg darba kuljum) ġew mogħtija mill-halq lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide flimkien mal-metabolit attiv naqas b'37% filwaqt li C_{max} baqa' ma nbidilx. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta Xtandi jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP2C8 jew CYP3A4.

Il-potenzjal ta' enzalutamide li jaffettwa l-esponimenti għal prodotti mediċinali oħra

Induzzjoni ta' enzimi

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' ħafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, interazzjoni ma' ħafna prodotti mediċinali komuni li huma substrati tal-enzimi jew trasportaturi hija mistennija. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma jista' jkun sostanzjali, u jista' jwassal għal telf jew tnaqqis tal-effett kliniku. Hemm ukoll ir-riskju ta' zieda fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi. L-enzimi li jistgħu jiġu indotti jinkludu CYP3A fil-fwied u l-imsaren, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, u uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - enzimi ta' konjugazzjoni ma' glucuronide). Tista' tiġi indotta wkoll il-proteina ta' trasport P-gp, u probabbilment trasportaturi oħra wkoll, eż. il-proteina ta' rezistenza għal mediċini multipli 2 (MRP2), il-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP) u l-polypeptide li tittrasporta anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1).

Studji *in vivo* wrew li enzalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u induttur moderat ta' CYP2C9 u CYP2C19. Il-koamministrazzjoni ta' enzalutamide (160 mg darba kuljum) b'doži orali individwali ta' substrati CYP sensitivi f'pazjenti b'kanċer tal-prostata wasslet għal tnaqqis ta' 86% fl-AUC ta' midazolam (substrat ta' CYP3A4), tnaqqis ta' 56% fl-AUC tal-warfarina-S (substrat ta' CYP2C9), u tnaqqis ta' 70% fl-AUC ta' omeprazole (substrat ta' CYP2C19). Jista' jkun li ġie indott ukoll UGT1A1. Fi studju kliniku f'pazjenti b'CRPC metastatiku, Xtandi (160 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti ġol-vini (75 mg/m² permezz ta' infużjoni kull 3 ġimghat). L-AUC ta' docetaxel naqset bi 12% [proporzjon medju ġeometriku (GMR) = 0.882 (CI ta' 90%: 0.767, 1.02)] waqt li s-C_{max} naqas b'4% [GMR = 0.963 (CI ta' 90%: 0.834, 1.11)].

Huma mistennija interazzjonijiet ma' ċerti prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz tal-metaboliżmu jew it-trasport attiv. Jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti ħafna għall-pazjent, u l-aġġustamenti tad-doża ma jsirux faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-konċentrazzjonijiet tal-plażma, dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela.

Huwa suspettat li r-riskju ta' ħsara fil-fwied wara amministrazzjoni ta' paracetamol ikun ogħla f'pazjenti li fl-istess hin ikunu qegħdin jiġu kkurati b'indutturi tal-enzimi.

Gruppi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati jinkludu, iżda mhumiex limitati għal:

- Analgeziċi (eż. fentanyl, tramadol)
- Antibijotiċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Aġenti kontra l-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Antikoagulanti (eż. acenocoumarol, warfarina)
- Antiepilettiċi (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsikotiċi (eż. haloperidol)
- Imblokkaturi beta (eż. bisoprolol, propranolol)
- Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Glikosidi kardijaċi (eż. digoxin)
- Kortikosteroidi (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Antivirali għall-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Ipnotiċi (eż. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Statins immetabolizzati minn CYP3A4 (eż. atorvastatine, simvastatin)
- Aġenti tat-tirojde (eż. levothyroxine)

Il-potenzjal ta' induzzjoni sħiħa ta' enzalutamide jista' ma jintlaħaqx qabel bejn wieħed u ieħor xahar mill-bidu tal-kura, meta jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' enzalutamide, għalkemm xi effetti tal-induzzjoni jistgħu jimmanifestaw ruħhom qabel. Pazjenti li jkun qad jieħdu prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1 għandhom jiġu evalwati għal possibbiltà ta' telf ta' effetti farmakoloġiċi (jew żieda tal-effetti f'kazijiet fejn jiġu ffurmata metaboliti attivi) matul l-ewwel xahar tal-kura b'enzalutamide u l-aġġustament tad-doża għandu jiġi kkunsidrat bħala xieraq. Jekk jiġi kkunsidrat il-half-life twil ta' enzalutamide (5.8 ijiem, ara sezzjoni 5.2), l-effetti fuq l-enzimi jistgħu jippersistu għal xahar jew iktar wara li jitwaqqaf enzalutamide. Tnaqqis gradwali tad-doża tal-prodott mediċinali li jkun qed jittiehed fl-istess hin jista' jkun meħtieġ meta titwaqqaf il-kura b'enzalutamide.

Substrati ta' CYP1A2 u CYP2C8

Enzalutamide (160 mg darba kuljum) ma kkawżax bidla klinikament rilevanti fl-AUC jew fis- C_{max} tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) jew pioglitazone (substrat ta' CYP2C8). L-AUC ta' pioglitazone żdied b'20% filwaqt li s- C_{max} naqas bi 18%. L-AUC u s- C_{max} tal-kaffeina naqqas b'11% u 4% rispettivament. Mhuwa indikat ebda aġġustament tad-doża meta substrat ta' CYP1A2 jew CYP2C8 jiġi koamministrat ma' Xtandi.

Substrati ta' P-gp

Dejta *in vitro* tindika li enzalutamide jista' jkun inibitur tat-trasportatur tal-effluss P-gp. L-effett ta' enzalutamide fuq is-substrati ta' P-gp ma ġiex evalwat *in vivo*; madankollu, f'kundizzjonijiet ta' użu kliniku, enzalutamide jista' jkun induttur ta' P-gp permezz tal-attivazzjoni ta' nuclear pregnane receptor (PXR). Prodotti mediċinali b'medda terapewtika dejqa li huma substrati għal P-gp (eż. colchicine, dabigatran etexilate, digoxin) għandhom jintużaw b'kawtela meta jiġu amministrati flimkien ma' Xtandi u jista' jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Substrati ta' BCRP, MRP2, OAT3 u OCT1

Abbażi tad-dejta *in vitro*, l-inibizzjoni ta' BCRP u MRP2 (fl-intestin), kif ukoll tat-trasportatur-3 tal-anijoni organiku (OAT3) u ta' trasportatur katjoniku organiku 1 (OCT1) (sistematikament), ma tistax tiġi eskluża. Teoretikament, l-induzzjoni ta' dawn it-trasportaturi hija possibbli wkoll, u attwalment l-effett nett mhuwiex magħruf.

Prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall tal-QT

Peress li trattamenti bi privazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall tal-QT, l-użu konkomitanti ta' Xtandi ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT jew prodotti mediċinali li jistgħu

jwasslu għal Torsade de pointes bħal klassi IA (eż quinidine, disopyramide) jew klassi III (eż amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) prodotti mediċinali antiarritmiċi, methadone, moxifloxacin, antipsikotiċi, eċċ., għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

L-effett tal-ikel fuq l-esponimenti għal enzalutamide

L-ikel m'għandu ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livell tal-esponiment għal enzalutamide. Fil-provi kliniċi, Xtandi ġie amministrat mingħajr ma ngħata każ tal-ikel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

M'hemm ebda dejta umana dwar l-użu ta' Xtandi fit-tqala u dan il-prodott mediċinali mhux qiegħed għal użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal. Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittiehed minn nisa li huma tqal (ara sezzjoni 5.3).

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mhuwiex magħruf jekk enzalutamide jew il-metaboliti tiegħu jinstabux fis-semen. Għandu jintuża kondom waqt il-kura u għal 3 xhur wara li tispicċa l-kura b'enzalutamide jekk il-pazjent ikollu attività sesswali ma' mara tqila. Jekk il-pazjent jagħmel attività sesswali ma' mara li tista' toħroġ tqila, għandu jintuża kondom u metodu ieħor ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u għal 3 xhur wara li tispicċa l-kura. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Enzalutamide huwa kontraindikata f'nisa li huma tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigh

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Mhuwiex magħruf jekk enzalutamide huwiex prezenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib tal-firien (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Studji fuq l-annimali wrew li enzalutamide affettwa s-sistema riproduttiva f'firien u klieb irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Enzalutamide għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li ġew irrappurtati episodji psikjatriċi u newroloġiċi inkluż aċċessjoni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'passat ta' aċċessjonijiet jew fatturi oħra li jippreddisponuhom għal aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu rakkomandati dwar ir-riskju li jsuqu jew iħaddmu magni. Ma twettqu ebda studji biex jiġu stabbiliti l-effetti ta' enzalutamide fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni huma astenja/gheja kbira, fwawar jaħarqu, uġiġh ta' ras, u pressjoni għolja. Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu waqgħat, ksur mhux patoloġiku, disturb konoxxittiv u newtopenija.

Aċċessjonijiet seħħew f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide, f'0.1% tal-pazjenti kkurati bil-placebo u 0.3% tal-pazjenti kkurati b'bicalutamide.

Każijiet rari tas-sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'enzalutamide (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma mnizzlin hawn taht skont il-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bir-reazzjonijiet l-aktar serji pprezentati l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi identifikati fil-provi kliniċi kkontrollati u wara t-tqeghid fis-suq

Klassifika tas-sistemi tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	mhux komuni: lewkopenija, newtrogenija mhux magħrufa* tromboċitopenija
Disturbi fis- sistema immuni	mhux magħrufa*: edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema farinġeali.
Disturbi psikjatriċi	Komuni: ansjetà Mhux komuni: allucinazzjonijiet viżivi.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna: uġiġħ ta' ras komuni: indeboliment tal-memorja, amnesija, disturb fl-attenzjoni, sindrome tas-saqajn bla kwiet mhux komuni: disturb konoxxittiv, aċċessjoni mhux magħrufa*: sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri .
Disturbi fil-qalb	mhux magħrufa*: titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna: fwawar, pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	mhux magħrufa*: dardir, rimettar, dijareja.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni: ġilda xotta, ħakk mhux magħrufa*: raxx.
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni: ksur** mhux magħrufa*: majalġja, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni: ġinekomastija
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna: astenja/għeja.
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni: waqgħat

* Rapport spontanji minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

** Inkluz il-ksur kollu minbarra l-ksur patoloġiku

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Accessjoni

Fl-istudji kliniċi ikkontrollati, 11-il pazjent (0.5%) kellhom accessjoni minn 2051 pazjent ikkurati b'doża ta' kuljum ta' 160 mg ta' enzalutamide, filwaqt li pazjent wiehed (<0.1%) li kien qed jirċievi placebo u pazjent wiehed (0,3%) li qed jirċievi bicalutamide, kelhom accessjoni. Id-doża tidher li hi habbar importanti tar-riskju ta' accessjoni, kif rifless minn dejta preklinika, u dejta minn studju dwar eskalazzjoni tad-doża. Fl-istudji kliniċi kkontrollati, il-pazjenti li kellhom accessjoni fil-passat jew fatturi ta' riskju gew esklużi.

Fil-prova AFFIRM, seba' pazjenti (0.9%) tathom accessjoni mit-800 pazjent wara l-kimoterapija kkurata b'doża ta' kuljum ta' 160 mg ta' enzalutamide, filwaqt li ebda pazjent li rċieva placebo ma tatu accessjoni. Fatturi li potenzjalment ikkontribwew għal dan kienu prezenti f'ħafna minn dawn il-pazjenti u dawn setgħu žiedu indipendentement ir-riskju tagħhom ta' accessjoni. Fil-prova PREVAIL, pazjent wiehed (0.1%) minn 871 pazjent li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, ikkurati b'doża ta' 160 mg ta' enzalutamide kuljum, u pazjent wiehed (0.1%) li kien qed jirċievi placebo, kellu accessjoni. Fi provi kkontrollati bil-bicalutamide, 3 pazjenti (0.8%) minn 380 pazjent li qatt ma ħadu kimoterapija trattati b'enzalutamide u pazjent wiehed (0.3%) minn total ta' 387 li qed jirċievu bicalutamide esperjenzaw accessjoni.

Fi studju b'parti waħda biex tiġi evalwata l-incidenza ta' accessjoni f'pazjenti b'fatturi li jippre-disponuhom għal accessjonijiet (li minnhom 1.6% kellhom passat ta' accessjonijiet), 8 mit-366 (2.2%) pazjent ikkurati b'enzalutamide kellhom accessjoni. Iż-żmien medjan tal-kura kien 9.3 xhur.

Il-mekkaniżmu li bih enzalutamide jista' jżid il-limitu ta' accessjoni mhux magħruf, iżda jista' jkun relatat ma' dejta minn studji *in vitro* li juru li enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu jintrabtu ma' u jistgħu jinibixxu l-attività tal-kanal tal-kloru gated b'GABA.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm ebda antidotu għal enzalutamide. F'każ ta' doża eċċessiva, il-kura b'enzalutamide għandha titwaqqaf u għandhom jinbdew il-miżuri ġenerali ta' appoġġ b'kunsiderazzjoni tal-*half-life* ta' 5.8 ijiem. Il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju ikbar ta' accessjonijiet wara doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antagonisti tal-ormoni u sustanzi relatati, sustanzi antiandroġeni, Kodiċi ATC: L02BB04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanċer tal-prostata huwa magħruf li huwa sensitiv għall-androġen u jirrispondi għall-inibizzjoni tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen. Minkejja livelli baxxi jew saħansitra livelli li ma jistgħux jitkejju ta' androġen fis-serum, is-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen ikompli jippromwovi l-progressjoni tal-marda. L-istimulazzjoni tat-tkabbir ta' ċelluli ta' tumur permezz tar-riċettur ta' androġen teħtieġ lokalizzazzjoni nukleari u twaħħil mad-DNA. Enzalutamide huwa inibitur potenti tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen li jibblokka diversi stadji fir-rotta tas-sinjalar tar-riċettur ta' androġen. Enzalutamide jinibixxi b'mod kompetittiv it-twaħħil ta' androġeni ma' riċetturi tal-androġen, jinibixxi t-traslokazzjoni nukleari ta' riċetturi attivati u jinibixxi l-assoċjazzjoni tar-riċettur

tal-androġen attivat mad-DNA anki fil-kuntest ta' ammont eċċessiv tar-riċettur ta' androġen u fiċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata reżistenti għall-antiandroġeni. Il-kura b'enzalutamide tnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata u tista' tinduċi l-mewt taċ-ċellula tal-kanċer u r-rigress tat-tumur. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, enzalutamide m'għandux l-attività agonista tar-riċettur tal- androġen.

Effetti farmakodinamiċi

Fi prova klinika tal-fażi 3 (AFFIRM) ta' pazjenti li fuqhom diġà ma ħadmitx il-kimoterapija b' docetaxel, 54% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide, kontra 1.5% tal-pazjenti li rċievew placebo, kellhom tal-anqas tnaqqis ta' 50% mil-linja bażi fil-livelli ta' PSA.

Fi prova klinika oħra tal-fażi 3 (PREVAIL) fuq pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA oġġla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew placebo, 78.0% kontra 3.5% (differenza = 74.5%, $p < 0.0001$).

Fi prova klinika tal-fażi 2 (TERRAIN) fuq pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA oġġla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew bicalutamide, 82.1% kontra 20.9% (differenza = 61.2%, $p < 0.0001$).

Fi studju b'parti waħda (9785-CL-0410) fuq pazjenti preċedentement ikkurati b'mill-inqas 24 ġimġha ta' abiraterone (flimkien ma' prednisone), 22.4% kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fil-livelli ta' PSA. Abbażi tal-istorja medika tal-kimoterapija, il-proporzjon tar-riżultati ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-livelli ta' PSA kienu 22.1% u 23.2%, għall-grupp ta' pazjenti li ma rċievwx kimoterapija fil-passat u għall-grupp ta' pazjenti li kienu rċievew kimoterapija fil-passat, rispettivament.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' enzalutamide ġiet stabbilita f'żewġ studji kliniċi ta' fażi 3, li fihom il-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali, multiċentriċi, ikkontrollati bi placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] ta' pazjenti b'kanċer metastatiku progressiv tal-prostata li ma rnexxewx fuq terapija tal-privazzjoni tal-androġen [analogu ta' LHRH jew wara orkijektomija bilaterali]. L-istudju PREVAIL irregistra pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, filwaqt li l-istudju AFFIRM irregistra pazjenti li rċievew docetaxel fil-passat. Il-pazjenti kollha komplew fuq analogu ta' LHRH jew kellhom orkijektomija bilaterali fil-passat. Fil-parti tal-istudju dwar il-kura attiva, Xtandi ngħata mill-ħalq f'doża ta' 160 mg kuljum. Fiz-żewġ provi kliniċi, il-pazjenti rċievew placebo fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll u l-pazjenti kienu permessi, iżda mhux obligati, li jieħdu prednisone (id-doża massima permessa kienet ta' 10 mg ta' prednisone jew ekwivalenti).

Tibdil fil-konċentrazzjoni ta' PSA fis-serum indipendentement, mhux dejjem ibassar benefiċċju kliniku. Għalhekk, fiz-żewġ studji kien irrakkomandat li l-pazjenti jinżammu fuq il-kuri tal-istudju tagħhom sakemm intlahqu kriterji għat-twaqqif kif speċifikat hawn taħt għal kull studju.

Studju MDV3100-03 (PREVAIL) (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat)

Total ta' 1717-il pazjent, li qatt ma ħadu l-kimoterapija fil-passat, asintomatiċi jew bi ftit sintomi, intgħazlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 872) jew placebo b'mod orali darba kuljum (N = 845). Pazjenti b'mard vixxerali, pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn ħafifa sa moderata (NYHA Klassi 1 jew 2), u pazjenti li jkun qad jieħdu prodotti mediċinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni jew kundizzjoni li tista' tippredisponi aċċessjoni, u pazjenti b'uġiġħ moderat jew sever minn kanċer tal-prostata, ġew esklużi. Il-kura tal-istudju kompliet sal-progressjoni tal-marda (evidenza ta' progressjoni radjografika, avveniment relatat mal-iskelettru, jew progressjoni klinika) u l-bidu ta' jew kimoterapija ċitotossika jew mediċina investigattiva, jew sa meta seħħet tossiċità inaċċettabbli.

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda kienu bbilanċjati bejn il-partijiet tal-istudju dwar il-kura. Il-medjan tal-età kien ta' 71 sena (medda ta' 42-93) u d-distribuzzjoni razzjali

kienet 77% Kawkasi, 10% Asjatici, 2% Suwed u 11% razez oħrajn jew mhux magħrufa. Tmienja u sittin fil-mija (68%) tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0, u 32% tal-pazjenti kellhom punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 1. L-evalwazzjoni tal-uġiġh fil-linja bażi kienet ta' 0-1 (asintomatika) f'67% tal-pazjenti u 2-3 (ftit sintomatika) fi 32% tal-pazjenti kif definita mill-Formula Qasira tal-Inventarju Qasir tal-Uġiġh (Brief Pain Inventory Short Form) (l-aġħar uġiġh matul l-aħħar 24 siegħa fuq skala minn 0 sa 10). Madwar 45% tal-pazjenti kellhom mard tat-tessut artab li seta' jitkejjel mad-dhul fl-istudju, u 12% tal-pazjenti kellhom metastasijiet vixxerali (tal-pulmun u/jew tal-fwied).

Il-punti aħħarin tal-effikaċja koprimarja kienu sopravivenza globali u sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni (rPFS). Minbarra l-punti aħħarin koprimarji, il-benefiċċju ġie evalwat ukoll billi ntuża ż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika, l-aħjar rispons globali tat-tessut artab, żmien għall-ewwel avveniment relatat mal-iskelettru, rispons tal-PSA (tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), iż-żmien għall-progressjoni PSA, u ż-żmien għal degradazzjoni tal-punteġġ totali FACT-P.

Il-progressjoni radjografika ġiet evalwata bl-użu ta' studji b'immagni sekwenzjali kif definit mill-kriterji tal-Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (għal leżjonijiet tal-għadam) u/jew kriterji tar-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (għal leżjonijiet tat-tessut artab). L-analiżi ta' rPFS utilizzat evalwazzjoni tal-progressjoni radjografika riveduta ċentralment.

Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel għas-sopravivenza globali meta ġew osservati 540 każ ta' mewt, il-kura b'enzalutamide uriet titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali meta mqabbla mal-kura bil-plaċebo bi tnaqqis ta' 29.4% fir-riskju ta' mewt [Proporzjon ta' Periklu (HR) = 0.706, (CI ta' 95%: 0.596; 0.837), $p < 0.0001$]. Analizi aġġornata tas-sopravivenza twettqet meta ġew osservati 784 każ ta' mewt. Ir-riżultati minn din l-analiżi kienu konsistenti ma' dawk mill-analiżi interim (Tabella 2, Figura 1). Fl-analiżi aġġornata 52% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 81% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo kienu rċiew terapiji sussegwenti għall-CRPC metastatic li jistgħu jtaqlu s-sopravivenza globali.

Tabella 2: Sopravivenza Globali ta' Pazjenti Kkurati b'Jew Enzalutamide jew bi Plaċebo fl-Istudju PREVAIL (Analiżi b'Intenzjoni li Tikkura)

	Enzalutamide (N = 872)	Plaċebo (N = 845)
Analiżi interim speċifikata minn qabel		
Numru ta' mwiet (%)	241 (27.6%)	299 (35.4%)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	32.4 (30.1, NR)	30.2 (28.0, NR)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^b	0.71 (0.60, 0.84)	
Analiżi ta' sopravivenza aġġornata		
Numru ta' mwiet (%)	368 (42.2%)	416 (49.2%)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	35.3 (32.2, NR)	31.3 (28.8, 34.2)
Valur p	0,0002	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^b	0.77 (0.67, 0.88)	

^{a)} Valur p inkiseb minn log-rank test mhux stratifikat

^{b)} Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' periklu proporzjonali mhux stratifikati. Proporzjon ta' Periklu <1 jiffavorixxi enzalutamide NR, ma ntlahaqx.

Figura 1: Kurvi ta' Sopravivenza Globali Kaplan-Meier Ibbazati fuq Analizi ta' Sopravivenza Aġġornata fl-Istudju PREVAIL (Analizi b'Intenzjoni li Tikkura)

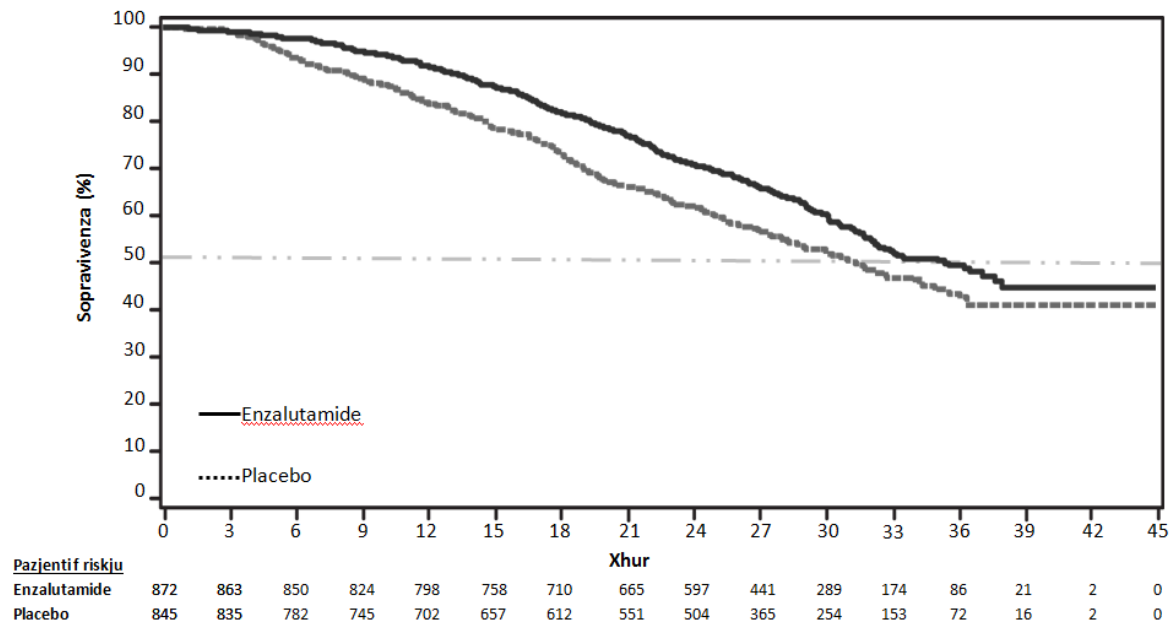
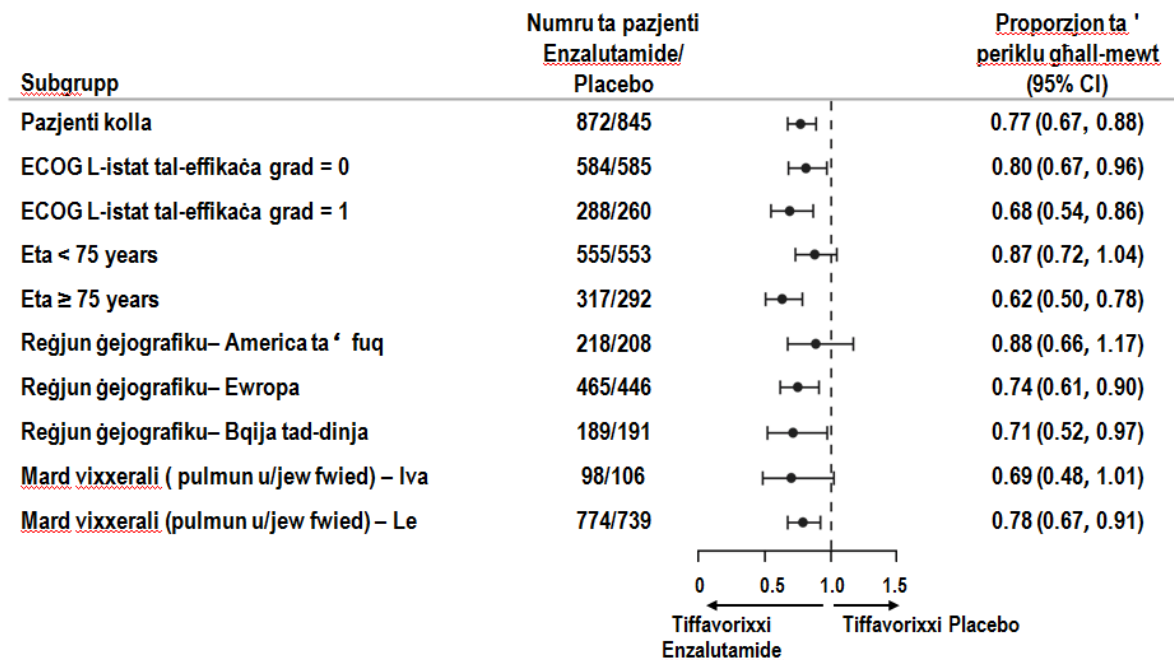
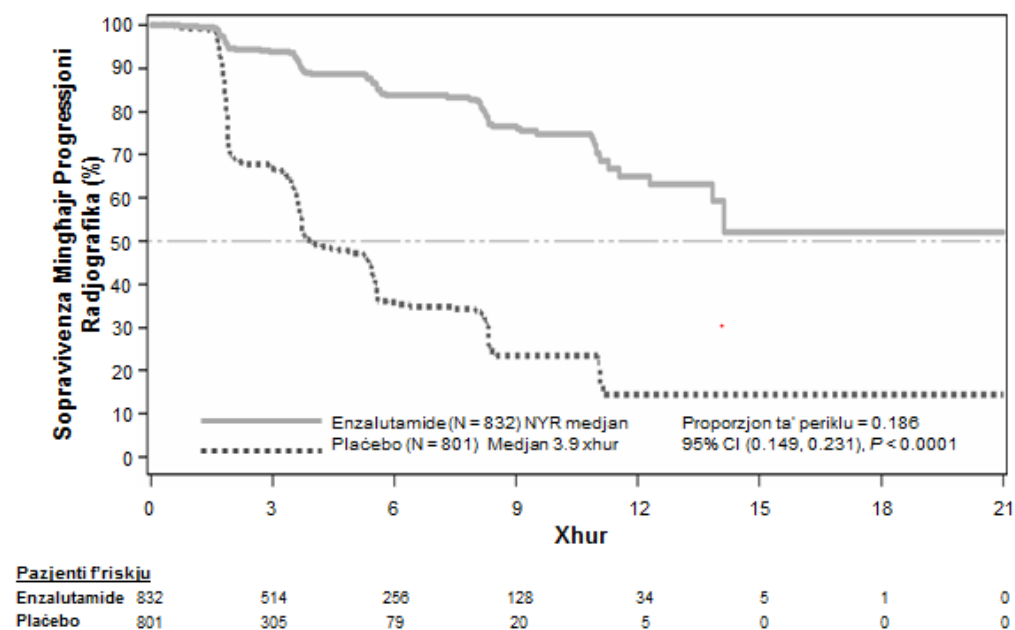


Figura 2: Analizi Aġġornata ta' Sopravivenza Globali skont is-Sottogrupp: Proporzjon ta' Periklu u Intervall ta' Kunfidenza ta' 95% fl-Istudju PREVAIL (Analizi b'Intenzjoni li Tikkura)



Fl-analizi rPFS speċifikata minn qabel, intwera titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura b'nuqqas ta' 81.4% fir-riskju ta' progressjoni radjografika jew mewt [HR = 0.186 (CI ta' 95%: 0.149, 0.231), $p < 0.0001$]. Mija u tmintax il-pazjent (14%) ikkurati b'enzalutamide u 321 (40%) tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo kellhom avveniment. L-rPFS medjan ma ntlahaqx (CI ta' 95%: 13.8, mhux milhuq) fil-grupp ikkurat b'enzalutamide, u kien ta' 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 5.4) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo (Figura 3). Benefiċċju rPFS konsistenti ġie osservat fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti speċifikati minn qabel (eż. età, prestazzjoni ECOG fil-linja bażi, PSA u LDH fil-linja bażi, il-punteġġ Gleason meta saret id-dijanjosi, u mard vixxerali fl-iscreening). Analizi follow-up tal-rPFS speċifikata minn qabel ibbażata fuq l-evalwazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni radjografika, uriet titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi tal-kura b'nuqqas ta' 69.3% fir-riskju ta' progressjoni radjografika jew mewt [HR = 0.307 (CI ta' 95%: 0.267, 0.353), $p < 0.0001$]. L-rPFS medjan kien ta' 19.7 xhur fil-grupp ta' enzalutamide u 5.4 xhur fil-grupp tal-plaċebo.

Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier tar-radjografija tas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni fl-istudju PREVAIL (Analizi b'Intenzjoni li Tikkura)



Fiz-żmien tal-analizi primarja kien hemm 1633 pazjent magħżula b'mod każwali.

Flimkien mal-punti aħharin koprimarji tal-effikaċja, intwera wkoll titjib statistikament sinifikanti fil-punti aħharin li ġejjin definiti b'mod prospettiv.

Il-medjan taż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika kien ta' 28.0 xahar għal pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide, u ta' 10.8 xhur għal pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo (HR = 0.350, CI ta' 95%: [0.303, 0.403], $p < 0.0001$).

Il-proporzjon ta' pazjenti kkurati b'enzalutamide b'mard li jitkejjel fil-linja bażi li kellhom rispons ogġettiv ta' tessut artab kien ta' 58.8% (CI ta' 95%: 53.8, 63.7) meta mqabbla ma' 5.0% (CI ta' 95%: 3.0, 7.7) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Id-differenza assoluta fir-rispons ogġettiv tat-tessut artab bejn il-partijiet tal-istudju dwar enzalutamide u plaċebo kienet ta' 53.9% (CI ta' 95%: 48.5%, 59.1%, $p < 0.0001$). Ir-risponsi kompleti ġew irrappurtati f'19.7% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbla ma' 1.0% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo, u risponsi parzjali ġew irrappurtati f'39.1% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide kontra 3.9% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo.

Enzalutamide naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-ewwel avveniment relatat mal-iskeletru bi 28% [HR = 0.718 (CI ta' 95%: 0.610, 0.844) valur $p < 0.0001$]. Avveniment relatat mal-iskeletru ġie definit bħala terapija bir-radjazzjoni jew operazzjoni fl-ghadam għal kanċer tal-prostata, ksur

patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinsla, jew bidla tat-terapija antineoplastika biex tikkura wġiġh fl-għadam. L-analiżi inkludiet 587 avveniment relatati mal-iskelettru, li minnhom 389 avveniment (66.3%) kienu radjazzjoni lill-għadam, 79 avveniment (13.5%) kienu kompressjoni tas-sinsla, 70 avveniment (11.9%) kien ksur patoloġiku tal-għadam, 45 avveniment (7.6%) kien bidla fit-terapija antineoplastika biex tikkura wġiġh fl-għadam, u 22 avveniment (3.7%) kien operazzjoni fl-għadam.

Pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide urew rata totali ta' rispons għall-PSA oġhla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew placebo, 78.0% kontra 3.5% (differenza = 74.5%, $p < 0.0001$).

Il-medjan taż-żmien sal-progressjoni PSA skont il-kriterji PCWG2 kien ta' 11.2 xhur għal pazjenti kkurati b'enzalutamide, u 2.8 xhur għall-pazjenti li rċievew placebo [HR=0.169, (CI ta' 95%: 0.147, 0.195), $p < 0.0001$].

Il-kura b'enzalutamide naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni FACT-P b' 37.5% meta mqabbla ma' placebo ($p < 0.001$). Iż-żmien medjan għad-egradazzjoni f'FACT-P kien ta' 11.3 xhur fil-grupp ta' enzalutamide u 5.6 xhur fil-grupp tal-placebo.

Studju 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat)

Fl-istudju TERRAIN ġew irreġistrati 375 pazjent li qatt ma ħadu kimoterapija u terapija kontra l-androgen li ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 184) jew bicalutamide f'doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 191). Il-PFS medjan kien ta' 15.7 il-xahar għall-pazjenti fuq enzalutamide kontra 5.8 xhur għall-pazjenti fuq bicalutamide [HR = 0.44 (CI ta' 95%: 0.34, 0.57), $p < 0.0001$]. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni giet definita bħala evidenza oġġettiva ta' progressjoni tal-marda radjografika minn revizjoni ċentrali indipendenti, każijiet relatati mal-iskelettru, bidu tat-terapija antineoplastika ġdida jew mewt minn kwalunkwe kawża, liema minnhom seħhet l-ewwel. Il-benefiċċju tal-PFS li gie osservat kien wieħed konsistenti fis-sottogruppi kollha tal-pazjenti li ġew speċifikati minn qabel.

Studju CRPC2 (AFFIRM) (pazjenti li rċievew kimoterapija fil-passat)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' enzalutamide f'pazjenti b'kanċer metastatiku CRPC li rċievew docetaxel u li kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew li ġew sottoposti għal orkijektomija ġew ivvalutati fi prova klinika, multiċentrika ta' fażi 3, ikkontrollata bi placebo, fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali. Total ta' 1,199 pazjent ġew magħżula b'mod każwali 2:1 biex jirċievu jew enzalutamide oralment f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 800) jew placebo darba kuljum (N = 399). Il-pazjenti tħallew jiehdu prednisone għalkemm ma kellhomx bżonn jagħmlu dan (id-doża massima permessa kuljum kienet 10 mg prednisone jew ekwivalenti tiegħu). Il-pazjenti magħżula b'mod każwali f'kull waħda minn dawn iż-żewġ partijiet kellhom ikompli l-kura sal-progressjoni tal-marda (definita bħala progressjoni radjografika kkonfermata jew il-fatt li jitfaċċa każ b'rabta skeletrika) u l-bidu ta' kura antineoplastika sistemika ġdida, tossiċità inaċċettabbli, jew twaqqif (withdrawal).

Il-karatteristiċi demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin ġew ibbilanċjati bejn il-partijiet tal-kura. L-età medjana kienet 69 sena (medda ta' 41-92) u d-distribuzzjoni razzjali kienet 93% Kawkasi, 4% Suwed, 1% Asjatiċi, u 2% Oħrajn. Il-punteġġ ta' prestazzjoni tal-ECOG kien 0-1 f'91.5% tal-pazjenti u 2 fi 8.5% tal-pazjenti; 28% kellhom punteġġ medjan fuq l-Inventarju Qasir tal-Uġiġh (Brief Pain Inventory) ta' ≥ 4 (medjan tal-aġħar uġiġh irrappurtat mill-pazjent fuq l-24 siegħa preċedenti kkalkulat fuq sebat ijiem qabel saret l-għażla b'mod każwali). Il-biċċa l-kbira (91%) tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam u 23% kellhom involviment vixxerali tal-pulmun u/jew tal-fwied. Meta ngħaqdu fl-istudju, 41% tal-pazjenti magħżula b'mod każwali kellhom progressjoni tal-PSA biss, filwaqt li 59% tal-pazjenti kellhom progressjoni radjografika. Wieħed u ħamsin fil-mija (51%) tal-pazjenti kienu qed jiehdu bisfosfonati fil-linja bażi.

L-istudju AFFIRM eskluda pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi li jistgħu jippredisponuhom għal aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) u prodotti mediċinali magħrufa li jżidu l-limitu ta' aċċessjoni, kif ukoll mard kardjovaskolari klinikament sinifikanti bħal pressjoni għolja mhux ikkontrollata, passat riċenti ta' infart mijokardijaku jew anġina mhux stabbli, insuffiċjenza tal-qalb meqjusa mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA) bħala Klassi III jew IV (sakemm il-porzjon mitfugh 'il barra ma kienx $\geq 45\%$), aritmija tal-ventrikulu klinikament sinifikanti jew imblokk AV (mingħajr pacemaker permanenti).

L-analiżi interim speċifikata minn qabel fil-protokoll wara 520 mewta wriet superjorità statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbla ma' placebo (Tabella 3 u Figuri 4 u 5).

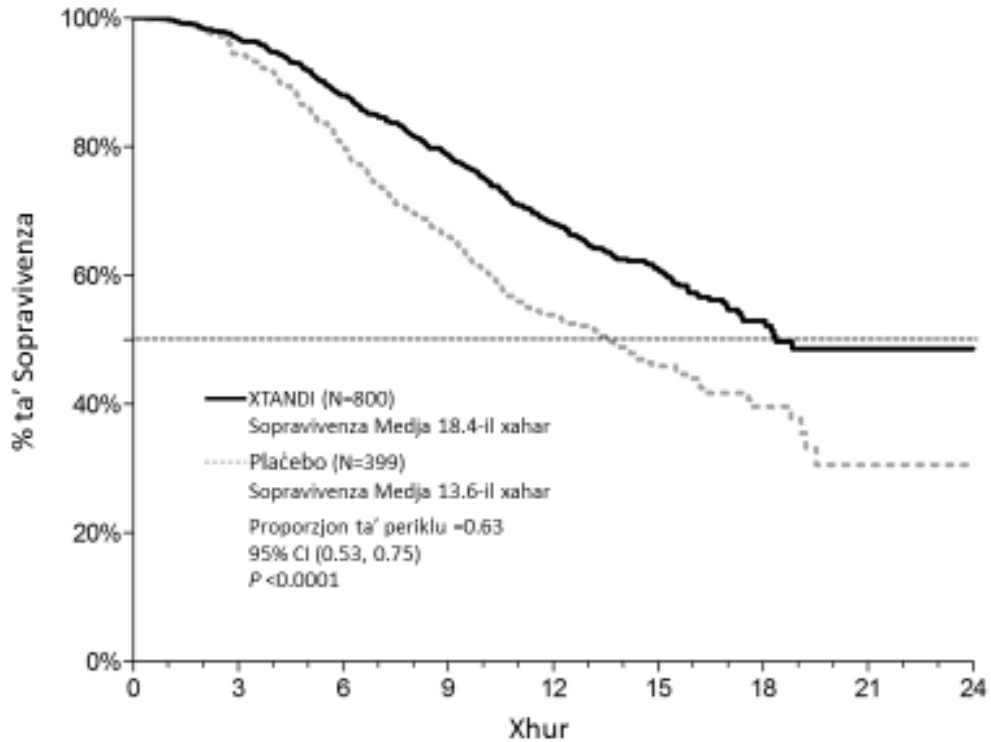
Tabella 3: Sopravivenza globali ta' pazjenti kkurati jew b'enzalutamide jew bi placebo fl-istudju AFFIRM (Analiżi b'Intenzjoni li Tikkura)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Imwiet (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Sopravivenza medja (xhur) (CI ta' 95%)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
Valur p ^a	< 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ^b	0.631 (0.529, 0.752)	

^a Il-valur P jiġi kkalkulat permezz ta' test *log-rank* stratifikat minn punteġġ ta' status ta' prestazzjoni tal-ECOG (0-1 vs. 2) u punteġġ ta' wġiġħ medju (< 4 vs ≥ 4)

^b Il-Proporzjon ta' Periklu jiġi kkalkulat permezz ta' mudell tal-periklu proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide NR, ma intlaħqitx

Figura 4: Kurvi tas-sopravivenza globali Kaplan-Meier fl-Istudju AFFIRM (Analiżi b'Intenzjoni li Tikkura)



XTANDI	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Figura 5: Sopravivenza globali skont is-sottogrupp fl-Istudju AFFIRM – Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%

Sottogrupp	Numru ta' Pazjenti Enzalutamide/Placebo	Proporzjon ta' Periklu għall-Mewt (CI ta' 95%)	Medjan ta' Sopravivenza Totali (xhur) Enzalutamide/Placebo
Il-Pazjenti kollha	800/399	0.63 (0.53-0.75)	18.4/13.6
Età			
<65	232/130	0.63 (0.46-0.87)	----/12.4
≥65	568/269	0.63 (0.51-0.78)	18.4/13.9
Punteġġ ta' Status ta' Prestazzjoni tal-ECOG fil-Linja Bazi			
0-1	730/367	0.62 (0.52-0.75)	----/14.2
2	70/32	0.65 (0.39-1.07)	10.5/7.2
Punteġġ ta' Wgħigh Medju fil-Linja Bazi fuq BPI-SF (Matoqsija #3)			
<4	574/284	0.59 (0.47-0.74)	----/16.2
≥4	226/115	0.71 (0.54-0.94)	12.4/9.1
Numru ta' Skedi ta' Kimoterapija Minn Qabel			
1	579/296	0.59 (0.48-0.73)	----/14.2
≥2	221/103	0.74 (0.54-1.03)	15.9/12.3
Tip ta' Progressjoni meta ddaħħlu fl-istudju			
Progressjoni tal-PSA Bis	326/164	0.62 (0.46-0.83)	----/19.5
Progressjoni Radjografika ± Progressjoni tal-PSA	470/234	0.64 (0.52-0.80)	17.3/13.0
Valur tal-PSA fil-linja bazi			
≤Medjan (111.2 µg/L)	412/188	0.67 (0.50-0.89)	----/19.2
>Medjan (111.2 µg/L)	388/211	0.62 (0.50-0.78)	15.3/10.3
Valur tal-LDH fil-linja bazi			
≤Medjan (211 U/L)	411/192	0.63 (0.46-0.86)	----/19.2
>Medjan (211 U/L)	389/205	0.61 (0.50-0.76)	12.4/8.5
Punteġġ totali ta' Gleason waqt id-Dijanjozi			
≤7	360/175	0.67 (0.51-0.88)	18.4/14.8
≥8	366/193	0.60 (0.47-0.76)	18.2/11.3
Mard Vixerali tal-Pulmun u/jew tal-Fwied waqt l-Ezamijiet			
Iva	196/82	0.78 (0.56-1.09)	13.4/9.5
Le	604/317	0.56 (0.46-0.69)	----/14.2

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0
 Jiffavoriti Enzalutamide Jiffavoriti I-Placebo

ECOG: Grupp tal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant; BPI-SF: Inventarju Qasir tal-Ugħigh-Formola Qasira; PSA: Antigen Speċifiku għall-Prostata

Minbarra t-titjib li gie osservat fis-sopravivenza globali, il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin (il-progressjoni tal-PSA, is-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika u l-hin sal-ewwel każ b'rabta skeletrika) kienu jiffavorixxu enzalutamide u kienu statistikament sinifikanti wara l-aġġustament għal ittestjar multiplu.

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni, kif ivvalutata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1 għat-tessut artab u d-dehra ta' 2 leżjonijiet fl-għadam jew aktar fl-iskan tal-għadam, kienet 8.3 xhur għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 2.9 xhur għall-pazjenti li rċievew placebo (HR = 0.404, CI ta' 95%: [0.350, 0.466]; $p < 0.0001$). L-analiżi kienet tinvolvi 216-il mewt mingħajr progressjoni dokumentata u 645 każ ta' progressjoni dokumentata, li minnhom 303 (47%) kienu dovuti għal progressjoni fit-tessut artab, 268 (42%) kienu dovuti għal progressjoni tal-leżjonijiet fl-għadam u 74 (11%) kienu dovuti kemm għat-tessut artab kif ukoll għal-leżjonijiet fl-għadam.

It-tnaqqis ikkonfermat fil-PSA ta' 50% jew 90% kien 54.0% u 24.8%, rispettivament, għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 1.5% u 0.9%, rispettivament, għall-pazjenti li rċievew placebo ($p < 0.0001$). Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-PSA kien 8.3 xhur għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 3.0 xhur għall-pazjenti li rċievew placebo (HR = 0.248, CI ta' 95%: [0.204, 0.303]; $p < 0.0001$).

Iż-żmien medjan għall-ewwel każ b'rabta skeletrika kien 16.7 xhur għal pazjenti kkurati b'enzalutamide u 13.3-il xhur għall-pazjenti li rċievew placebo (HR = 0.688, CI ta' 95%: [0.566, 0.835]; $p < 0.0001$). Każ b'rabta skeletrika gie definit bhala terapija ta' radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinla tad-dahar, jew bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi kkurat l-uġiġh fl-għadam. L-analiżi kienet tinvolvi 448 każ b'rabta skeletrika, li minnhom 277 każ (62%) kienu radjazzjoni fl-għadam, 95 każ (21%) kienu kompressjoni tas-sinla tad-dahar, 47 każ (10%) kienu ksur patoloġiku tal-għadam, 36 każ (8%) kienu bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi kkurat l-uġiġh fl-għadam u 7 każijiet (2%) kienu operazzjoni fl-għadam.

Studju 9785-CL-0410 (enzalutamide wara abiraterone f'pazjenti b'CRPC metastatiku)

L-istudju kien studju b'parti waħda fuq 214-il pazjent b'CRPC metastatiku li kien qed javvanza u li kienu qed jirċievu enzalutamide (160 mg darba kuljum) wara mill-inqas 24 ġimgħa ta' kura b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone. L-rPFS medjan (is-sopravivenza radjoloġika mingħajr progressjoni, il-punt aħhari primarju tal-istudju) kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 6.1, 8.3). L-OS medjan ma ntlahaqx. Ir-rispons PSA (definit bhala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) kien 22.4% (CI ta' 95%: 17.0, 28.6).

Għall-145 pazjent li preċedentement kienu rċievew kimoterapija, l-rPFS medjan kien 7.9 xhur (CI ta' 95%: 5.5, 10.8). Ir-rispons PSA kien 23.2% (CI ta' 95%: 13.9, 34.9).

Għad-69 pazjent li ma kinux irċievew kimoterapija fil-passat, l-rPFS medjan kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 5.7, 8.3). Ir-rispons PSA kien 22.1% (CI ta' 95%: 15.6, 29.7).

Għalkemm f'xi pazjenti kien hemm rispons limitat għall-kura b'enzalutamide wara abiraterone, ir-raġuni wara din is-sejba attwalment mhijiex magħrufa. It-tfassil tal-istudju la seta' jidentifika liema huma l-pazjenti li x'aktarx jibbenefikaw, u lanqas f'liema ordni l-aħjar jittieħdu enzalutamide u abiraterone.

Anzjani

Mill-1,671 pazjent fil-provi ta' fażi 3 li rċievew enzalutamide, 1,261 pazjent (75%) kellhom 65 sena jew aktar u 516-il pazjent (31%) kellhom 75 sena u aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti anzjani u pazjenti iżgħar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'enzalutamide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Enzalutamide ma tantx idub fl-ilma. Is-solubbiltà ta' enzalutamide tiżdied b'caprylocaproyl macrogolglycerides bħala emulsifier/surfactant. Fi studji prekliniċi, l-assorbiment ta' enzalutamide żdied meta mdewweb f'caprylocaproyl macrogolglycerides.

Il-farmakokinetika ta' enzalutamide giet evalwata f'pazjenti bil-kanċer tal-prostata u f'individwi rġiel b'saħħithom. Il-*half-life* terminali medju ($t_{1/2}$) għal enzalutamide f'pazjenti wara doża orali waħda hija 5.8 ijiem (medda ta' bejn 2.8 u 10.2 ijiem), u l-istat fiss jintlaħaq f'temp ta' madwar xahar. B'amministrazzjoni orali kuljum, enzalutamide jakkumula madwar 8.3 darbiet iktar meta mqabbel ma' doża waħda. Il-varjazzjonijiet ta' kuljum fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma huma ftit (proporzjon massimu sal-minimu ta' 1.25). It-tneħħija ta' enzalutamide ssir prinċipalment permezz tal-metabolizmu tal-fwied, li jipproduċi metabolit attiv li huwa attiv daqs enzalutamide u jiċċirkola b'madwar l-istess konċentrazzjoni tal-plażma bħal enzalutamide.

Assorbiment

L-assorbiment orali tal-pilloli enzalutamide miksija b'rita ġie evalwat f'voluntiera rġiel b'saħħithom wara doża waħda ta' 160 mg ta' Xtandi – pilloli miksija b'rita, u mmudellar farmakokinetiku u simulazzjoni ntużaw biex ibassru l-profil farmakokinetiku fl-istat fiss. Ibbażat fuq dan it-tbassir, kif ukoll fuq dejta oħra ta' appoġġ, il-ħin medjan biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) ta' enzalutamide fil-plażma hu ta' saġhtejn (medda minn 0.5 sa 6 sigħat), u l-profil farmakokinetiċi ta' enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu fl-istat fiss huma simili għall-pilloli miksija b'rita u l-formulazzjoni tal-kapsuli rotob ta' Xtandi. Wara l-ġhoti orali tal-formulazzjoni tal-kapsuli rotob (Xtandi 160 mg kuljum) f'pazjenti b'CRPC metastatiku, il-medja tal-valuri tas- C_{max} fil-plażma fl-istat fiss għal enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu huma ta' 16.6 µg/mL (23% CV) u 12.7 µg/mL (30% CV), rispettivament.

Abbażi ta' studju tal-bilanċ tal-massa fil-bniedem, huwa stmat li l-assorbiment orali ta' enzalutamide jammonta għal mill-inqas 84.2%. Enzalutamide mhuwiex substrat tat-trasportatur tal-effluss P-gp jew BCRP.

L-ikel m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livell ta' assorbiment. Fi provi kliniċi, Xtandi ġie amministrat mingħajr ma ngħata każ tal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum medju evidenti tad-distribuzzjoni (V/F) ta' enzalutamide f'pazjenti wara doża orali waħda huwa 110 L (CV ta' 29%). Il-volum ta' distribuzzjoni ta' enzalutamide huwa ikbar mill-volum tal-ilma totali fil-ġisem, u dan jindika distribuzzjoni ekstravaskulari estensiva. Studji f'annimali gerriema jindikaw li enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu jistgħu jaqsmu l-ostaklu ta' bejn id-demm u l-moħħ.

Bejn 97% u 98% ta' enzalutamide jehel mal-proteini fil-plażma, prinċipalment albumin. 95% tal-metabolit attiv jehel mal-proteini fil-plażma. Ma kien hemm l-ebda spostament tat-twaħħil tal-proteina bejn enzalutamide u prodotti mediċinali li jehlu ħafna (warfarin, ibuprofen u salicylic acid) *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Enzalutamide jiġi metabolizzat b'mod estensiv. Hemm żewġ metaboliti ewlenin fil-plażma umana: N-desmethyl enzalutamide (attiv) u derivattiv ta' carboxylic acid (mhux attiv). Enzalutamide jiġi metabolizzat minn CYP2C8 u xi ftit inqas minn CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.5), u t-tnejn li huma għadhom rwol fil-formazzjoni tal-metabolit attiv. *In vitro*, N-desmethyl enzalutamide jiġi metabolizzat għall-metabolit carboxylic acid minn carboxylesterase 1, li għandu wkoll rwol minuri fil-metabolizmu ta' enzalutamide għall-metabolit carboxylic acid. N-desmethyl enzalutamide ma ġiex metabolizzat minn CYPs *in vitro*.

F'kundizzjonijiet ta' użu kliniku, enzalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4, induttur moderat ta' CYP2C9 u CYP2C19, u m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq CYP2C8 (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

It-tneħħija apparenti medja (CL/F) ta' enzalutamide fil-pazjenti tvarja minn 0.520 sa 0.564 L/siegha.

Wara l-amministrazzjoni orali ta' ^{14}C -enzalutamide, instabet 84.6% tar-radjoattività sa 77 jum wara t-teħid tad-doża: 71.0% nstabet fl-awrina (prinċipalment bħala l-metabolit mhux attiv, bi traċċi żgħar ħafna ta' enzalutamide u l-metabolit attiv), u 13.6% nstabet fl-ippurjar (0.39% tad-doża bħala enzalutamide mhux mibdul).

Id-dejta *in vitro* tindika li enzalutamide mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3 jew OCT; u N-desmethyl enzalutamide mhuwiex substrat għal P-gp jew BCRP.

Id-dejta *in vitro* tindika li enzalutamide u l-metaboliti ewlenin tiegħu ma jinibixxux it-trasportaturi li ġejjin f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 jew OAT1.

Linearità

Ma ġew osservati ebda devjazzjonijiet magġuri mill-proporzjonalità tad-doża fuq il-medda tad-doża bejn 40 u 160 mg. Il-valuri ta' C_{\min} fl-istat fiss ta' enzalutamide u l-metabolit attiv f'pazjenti individwali baqgħu kostanti għal aktar minn sena ta' terapija kronika, u dan juri farmakokinetika lineari fiż-żmien ladarba jintlaħaq l-istat fiss.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq ebda studju formali tal-indeboliment tal-kliewi għal enzalutamide. Pazjenti bi kreatinina fis-serum $> 177 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) ġew esklużi mill-provi kliniċi. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'valuri ta' tneħħija tal-kreatinina kkalkulata (CrCL) $\geq 30 \text{ mL/min}$ (stmati bil-formula Cockcroft u Gault). Enzalutamide ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL $< 30 \text{ mL/min}$) jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, u hija rakkomandata kawtela meta jiġu kkurati dawn il-pazjenti. Mhuwiex probabbli li enzalutamide jitneħħa b'mod sinifikanti b'emodjalizi intermittenti jew dijaliżi peritoneali ambulatorja kontinwa.

Indeboliment tal-fwied

L-indeboliment tal-fwied ma kellux effett qawwi fuq l-esponiment totali għal enzalutamide jew il-metabolit attiv tiegħu. Madankollu, il-*half-life* ta' enzalutamide irdoppjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll (10.4 ijiem meta mqabbla ma' 4.7 ijiem), possibbilment relatat ma' distribuzzjoni akbar fit-tessuti.

Il-farmakokinetika ta' enzalutamide ġiet eżaminata f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (N = 6), moderat (N = 8) jew sever (N = 8) fil-linja bażi (Child-Pugh Klassi A, B jew C, rispettivament) u fi 22-il individwu mqabbla ma' individwi minn gruppi differnti b'karatteristiċi similib'funzjoni tal-fwied normali. Wara doża orali waħda ta' 160 mg ta' enzalutamide, l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ għal enzalutamide f'individwi b'indeboliment ħafif żdiedu b'5% u 24% rispettivament, u l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ ta' enzalutamide f'individwi b'indeboliment moderat żdied b'29% u naqas bi 11% rispettivament, u l-AUC u C_{\max} ta' enzalutamide f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever żdied b'5% u naqas b'41%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux imwaħħal u l-metabolit attiv mhux imwaħħal, l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ f'individwi b'indeboliment ħafif żdiedu b'14% u 19% rispettivament l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ f'individwi b'indeboliment moderat żdiedet b'14% u naqas bi 17%, rispettivament, u l-AUC u C_{\max} tal-enzalutamide f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever żdied b'34% u naqas b'27% rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll.

Razza

Il-parti l-kbira tal-pazjenti fil-provi kliniċi ($> 84\%$) kienu Kawkasi. Abbażi ta' dejta farmakokinetika minn studju f'pazjenti Ġappuniżi bil-kanċer tal-prostata, ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponiment bejn il-Ġappuniżi u l-Kawkasi. M'hemmx dejta biżżejjed biex tevalwa d-differenzi potenzjali fil-farmakokinetika ta' enzalutamide f'razez oħrajn.

Anzjani

Ma għe osservat l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq il-farmakokinetika ta' enzalutamide fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni anzjana.

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

Il-kura b'enzalutamide ta' grieden tqal irriżultat f'żieda fl-incidenta ta' mwiet embrijofetali u tibdil estern u skeletriku. L-istudji tat-tossikoloġija riproduttiva ma twettqux b'enzalutamide, iżda fl-istudji fil-firien (4 u 26 ġimgħa) u l-klieb (4, 13 u 39 ġimgħa), ġew innutati atrofiya, aspermija/ipospermija, u ipertrofiya/iperplażija fis-sistema riproduttiva, f'konformità mal-attività farmakoloġika ta' enzalutamide. Fl-istudji fil-grieden (4 ġimgħat), firien (4 u 26 ġimgħa) u l-klieb (4, 13, u 39 ġimgħa), il-bidliet fl-organi riproduttivi assoċjati ma' enzalutamide kienu jikkonsistu fi tnaqqis fil-piż tal-organu, b'atrofiya tal-prostata u tal-epididimi. Iperetrofiya u/jew iperplażija taċ-ċelluli Leydig ġew osservati fil-grieden (4 ġimgħat) u fil-klieb (39 ġimgħa). Bidliet addizzjonali fit-tessuti riproduttivi kienu jinkludu ipertrofiya/iperplażija tal-glandola pitwitarja u atrofiya fl-inafet seminali fil-firien u ipospermija fit-testikoli u degenerazzjoni tat-tubulu seminiferuż fil-klieb. Għet innutata differenza bejn is-sessi fil-glandoli mammarji tal-firien (atrofiya fil-firien irġiel u iperplażija lobulari fil-firien nisa). Il-bidliet fl-organi riproduttivi fiż-żewġ speċi kienu konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' enzalutamide u treġġgħu lura jew fiequ parzjalment wara perjodu ta' rkupru ta' 8 ġimgħat. Ma kien hemm ebda bidla importanti oħra fil-patoloġija klinika jew l-istopatoloġija fi kwalunkwe sistema oħra tal-organi, inkluż il-fwied, fiż-żewġ speċijiet.

Studji f'firien li kienu tqal urew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lill-feti. Wara l-għoti orali ta' ¹⁴C-enzalutamide radjotikkettat lil firien fl-14-il jum tat-tqala f'doża ta' 30 mg/kg (~ 1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radjoattività massima fil-fetu ntlahqet 4 sigħat wara l-għoti u kienet aktar baxxa minn dik fil-plażma materna bi proporzjon ta' tessut/plażma ta' 0.27. Ir-radjoattività fil-fetu naqset għal 0.08 darbiet tal-koncentrazzjoni massima 72 siegħa wara l-għoti.

Studji f'firien li kienu jreddgħu wrew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jitnehhew fil-halib tal-firien. Wara l-għoti orali ta' ¹⁴C-enzalutamide radjotikkettat lil firien li kienu qed ireddgħu f'doża ta' 30 mg/kg (~ 1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radjoattività massima fil-halib intlahqet 4 sigħat wara l-għoti u kienet sa 3.54 darbiet oghla minn dik fil-plażma materna. Ir-riżultati tal-istudju wrew ukoll li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lit-tessuti tal-frieh tal-firien permezz tal-halib, u sussegwentement jiġu eliminati.

Enzalutamide ma induciex mutazzjonijiet fl-assaġġ tal-mutaġenesi mikrobjali (Ames) u ma kienx klastoġeniku fl-assaġġ ċitoġenetiku *in vitro* biċ-ċelluli tal-limfoma tal-grieden jew fl-assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-grieden. Ma twettqux studji fl-annimali fuq perjodu ta' żmien twil biex jiġi evalwat il-potenzjal karċinoġeniku ta' enzalutamide. Enzalutamide ma kienx fototossiku *in vitro*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hypromellose acetate succinate

Microcrystalline cellulose

Colloidal anhydrous silica

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose

Talc

Macrogol (8000)

Diossidu tat-titanju (E171)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Pilloli miksija b'rita ta' 40 mg

Kartiera tal-kartun li tinkorpora folja tal PVC/PCTFE/aluminju ta' 28 pillola miksija b'rita. Kull kartuna fiha 112-il pillola miksija b'rita (4 kartieri).

Pilloli miksija b'rita ta' 80 mg

Kartiera tal-kartun li tinkorpora folja tal-PVC/PCTFE/aluminju b'14-il pillola miksija b'rita. Kull kartuna fiha 56 pillola miksija b'rita (4 kartieri).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

EU/1/13/846/002 (pillola miksija b'rita ta' 40 mg)

EU/1/13/846/003 (pillola miksija b'rita ta' 80 mg)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni 21 ta' Ġunju 2013
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI 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 mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza 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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA B'KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg kapsuli rotob
enzalutamide

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

Kull kapsula fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112-il kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

EU/1/13/846/001 112-il kapsula ratba

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 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

KARTIERA MINGHAJR KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg kapsuli rotob
enzalutamide

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

Kull kapsula fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sorbitol (E420).
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA B'KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

EU/1/13/846/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita

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 TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA B'KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

EU/1/13/846/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi
80 mg pilloli miksija b'rita

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

KARTIERA MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

KARTIERA MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' enzalutamide.

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' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xtandi
80 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 80 mg

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xtandi 40 mg kapsuli rotob enzalutamide

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Xtandi u għalxiex jintuza

Xtandi fih is-sustanza attiva enzalutamide. Xtandi jintuza biex jiġu kkurati l-irġiel adulti bil-kanċer tal-prostata li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem.

Kif jaħdem Xtandi

Xtandi huwa medicina li taħdem billi timblokka l-attività ta' ormoni msejha androġeni (bħal testosterone). Billi jimblokka l-androġeni, enzalutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata milli jikbru u jimmultiplikaw.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xtandi

Tihux Xtandi:

- jekk inti allergiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk inti tqila jew tista' toħroġ tqila (ara 'Tqala, treddigh u fertilità').

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aċċessjoni

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'5 minn kull 1,000 persuna li jieħdu Xtandi, u f'inqas minn persuna waħda minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu placebo (ara wkoll 'Medicini oħra u Xtandi' hawn taħt u sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Xi sitwazzjonijiet li fihom jista' jkollok riskju oġġla ta' aċċessjoni jinkludu:

- Jekk fil-passat kellek episodji ta' aċċessjoni
- Jekk kellek ferita serja f'rasek jew għandek passat ta' inċident fir-ras
- Jekk kellek ċerti tipi ta' attakki ta' puplesija
- Jekk kellek tumor tal-moħħ jew kanċer li nfirex fil-moħħ
- Jekk tixrob ammonti kbar ħafna ta' alkoħol sew jekk regolarment sew jekk minn żmien għal żmien
- Jekk qed tiehu medicina li tista' tikkawza aċċessjonijiet jew li tista' żżid is-suxxettibbiltà għall-aċċessjonijiet (ara 'Medicini oħra u Xtandi' hawn taħt)

Jekk ikollok aċċessjoni matul il-kura:

Kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti għandek tieqaf tiegħu Xtandi.

Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES)

Kien hemm rapporti rari ta' PRES, kundizzjoni rari u riversibbli li tinvolvi l-moħħ, f' pazjenti li qed jirċievu XTANDI. Jekk ikollok aċċessjoni, uġiġh ta' ras li jmur għall-aġħar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi oħra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. (Ara ukoll Sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Xtandi

- Jekk qed tiegħu mediċini li jipprevjenu l-emboli tad-demem (eż. warfarina, acenocoumarol)
- Jekk tuża kimoterapija bħal docetaxel
- Jekk għandek problemi fil-fwied
- Jekk għandek problemi fil-kliewi

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wiehed minn dawn li ġejjin:

Kull kundizzjoni tal-qalb jew arterja, inklużi problemi fir-ritmu tal-qalb (aritmija), jew qed tiġi ttrattat b' mediċini għal dawn il-kundizzjonijiet. Ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb jista' jżidied meta tiegħu Xtandi.

Jekk inti allergiku għal enzalutamide, dan jista' jwassel għal nefha fl-ilsien, fix-xufftejn jew fil-gerżuma. Jekk inti allergiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina, tihux Xtandi.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik jew jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża għat-tfal u l-adolexxenti.

Mediċini oħra u Xtandi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra. Għandek tkun taf l-ismijiet tal-mediċini li tiegħu. Żomm lista tagħhom fuqek biex turiha lit-tabib tiegħek meta tingħata mediċina ġdida. M'għandekx tibda tiegħu jew tieqaf tiegħu xi mediċina qabel ma tkellem lit-tabib li jkun tak Xtandi.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin. Meta jittieħdu flimkien ma' Xtandi, dawn il-mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' aċċessjoni:

- Ċerti mediċini li jintużaw biex jiġu kkurati l-ażżma jew mard respiratorju ieħor (eż. aminophylline, theophylline)
- Mediċini li jintużaw biex jiġu kkurati ċerti disturbi psikjatriċi bħad-depressjoni u l-iskizofrenija (eż. clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, bupropion, lithium, chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine)
- Ċerti mediċini għall-kura tal-uġiġh (eż. pethidine)

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu l-mediċini li ġejjin. Dawn il-mediċini jistgħu jinfluwenzaw l-effett ta' Xtandi, jew Xtandi jista' jinfluwenza l-effett ta' dawn il-mediċini:

Dan jinkludi ċerti mediċini li jintużaw biex:

- Ibaxxu l-kolesterol (eż. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- Jikkuraw l-uġiġh (eż. fentanyl, tramadol)
- Jikkuraw il-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Jikkuraw l-epilessija (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)

- Jikkuraw ċerti disturbi psikjatriċi bħal ansjetà severa jew skizofrenija (eż. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Jikkuraw id-disturbi tal-irqad (eż. zolpidem)
- Jikkuraw il-kundizzjonijiet tal-qalb jew ibaxxu l-pressjoni tad-demem (eż. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, propranolol, verapamil)
- Jikkuraw mard serju relatat mal-infjammazzjoni (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Jikkuraw l-infezzjoni bl-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Jikkuraw l-infezzjonijiet batteriċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Jikkuraw disturbi tat-tirojde (eż. levothyroxine)
- Jikkuraw il-gotta (eż. colchicine)
- Jipprevjenu l-kundizzjonijiet tal-qalb jew l-attakki ta' puplesija (dabigatran etexilate)

Xtandi jista' jinterferixxi ma' xi mediċini użati biex jikkuraw problemi fir-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, procainamide, amiodarone u sotalol) jew jista' jżid ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb meta użat ma' xi mediċini oħra (eż. methadone (użat għal serħan mill-uġiġh u parti mid-ditossifikazzjoni mill-vizzju tad-droga), moxifloxacin (antibijotiku), antipsikotiċi użati għal mard mentali serju).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini elenkati hawn fuq. Jista' jkun li d-doża ta' Xtandi jew ta' kwalunkwe mediċina oħra li qed tieħu tkun teħtieġ li tinbidel.

Tqala, treddiġh u fertilità

- **Xtandi m'għandux jintuża min-nisa.** Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielta jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittiehed minn nisa tqal. M'għandhiex tittiehed minn nisa tqal, nisa li jistgħu johorġu tqal, jew li qed iredgħu.
- Din il-mediċina jista' possibbilment ikollha effett fuq il-fertilità tal-irġiel.
- Jekk qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila, uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontraċezzjoni, waqt il-kura u fit-3 xhur wara li tispicċa l-kura b'din il-mediċina. Jekk ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila, uża kondom biex tippoteġi lit-tarbija mhux imwielta.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina għandha effett moderat fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew biex thaddem għodod jew magni għaliex l-effetti sekondarji ta' Xtandi jinkludu aċċessjonijiet. Jekk tinsab f'riskju oġħla ta' aċċessjonijiet (ara Sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet'), kellew lit-tabib tiegħek.

Xtandi fih sorbitol

Din il-mediċina fiha 57.8 mg sorbitol (tip ta' zokkor) f'kull kapsula ratba. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkriet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Xtandi

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

Id-doża tas-soltu hija 160 mg (erba' kapsuli rotob), meħuda darba kuljum, fl-istess ħin.

Meta tieħu Xtandi

- Ibla' l-kapsuli rotob shaħ mal-ilma.
- Tomgħodx, iddewwibx u tiftaħx il-kapsuli rotob qabel tiblagħhom.
- Xtandi jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik riċetta għal mediċini oħra waqt li tkun qed tieħu Xtandi.

Jekk tiehu Xtandi aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar kapsuli rotob minn dawk li ngħatawlek, ieqaf hu Xtandi u kkuntattja lit-tabib tiegħek. Jista' jkun li jkollok riskju ikbar ta' aċċessjoni jew effetti sekondarji ohra.

Jekk tinsa tiehu Xtandi

- Jekk tinsa tiehu Xtandi fil-ħin tas-soltu, hu d-doża tas-soltu tiegħek malli tiftakar.
- Jekk tinsa tiehu Xtandi għal ġurnata sħiħa, hu d-doża tas-soltu tiegħek l-ghada.
- Jekk tinsa tiehu Xtandi għal iktar minn ġurnata, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- **M'għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Xtandi

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek ma jghidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'5 persuni minn kull 1,000 persuna li hađu Xtandi, u f'inqas minn persuna waħda minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu placebo.

Hemm ċans ikbar ta' aċċessjoni jekk tiehu aktar mid-doża rakkomandata ta' din il-medicina, jekk tiehu ċerti medicini ohra, jew jekk tinsab f'riskju ta' aċċessjoni oghla mis-soltu (ara sezzjoni 2).

Jekk ikollok aċċessjoni, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti għandek tieqaf tiehu Xtandi.

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)

Kien hemm rapporti rari ta' PRES (jistgħu jaffettwaw 1 minn kull 1,000 persuna) kundizzjoni rari u riversibbli li tinvolvi l-moħħ f'pazjenti li qed jirċievu XTANDI. Jekk ikollok aċċessjoni, ugiġh ta' ras li jmur għall-agħar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi ohra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Effetti sekondarji possibbli ohra jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

Gheja, ugiġh ta' ras, fwawar, pressjoni tad-demmm għolja

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Waqgħat, ksur ta' għadam, thossok ansjuż, ġilda xotta, ħakk, diffikultajiet ta' memorja, tkabbir tas-sider fl-irġiel (ġinekomastija), sintomi tas-sindromu tar-riglejn bla kwiet (xewqa inkontrollabbli li ċcaqlaq parti tal-ġisem, normalment ir-riglejn), tnaqqis ta' koncentrazzjoni, tinsa malajr

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

Allucinazzjonijiet, diffikultà biex taħseb b'mod ċar, għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod

Mhux magħrufa: (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.

Ugiġh fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, ugiġh fid-dahar, bidliet fl-ECG (titwil tal-QT), stonku mqalleb, inkluz li thossok imdardar (dardir), raxx, tirremetti, nefha tax-xoffa, ilsien u/jew tal-grizmejn, tnaqqis fil-plejtlits tad-demmm (li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demmm jew tbengil), dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżża f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Xtandi

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartiera tal-kartun u l-kartuna ta' barra wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tieħu ebda kapsula ratba li tkun qed tnixxi, li tkun dannegġjata jew li turi sinjali ta' tbaġħbis.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Xtandi

- Is-sustanza attiva hi enzalutamide. Kull kapsula ratba fiha 40 mg ta' enzalutamide.
- Is-sustanzi l-oħra tal-kapsula ratba huma caprylocaproyl macrogol-8 glycerides, butylhydroxyanisole (E320), u butylhydroxytoluene (E321).
- Is-sustanzi tal-qoxra tal-kapsula huma ġelatina, soluzzjoni sorbitol sorbitan (ara sezzjoni 2), glycerol, diossidu tat-titanju (E171), u ilma purifikat.
- Is-sustanzi tal-linka huma iron oxide black (E172) u polyvinyl acetate phthalate.

Kif jidher Xtandi u l-kontenut tal-pakkett

- Il-kapsuli rotob Xtandi huma kapsuli oblongi rotob, bojod sa bojod jagħtu fil-griz (bejn wieħed u ieħor 20 mm x 9 mm) b'"ENZ" miktuba fuq naħa waħda.
- Kull kartuna fiha 112-il kapsula ratba f'4 kartieri bil-folji ta' 28 kapsula ratba kull waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4343 0355

България
Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland
Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti
Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España
Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France
Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska
Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland
Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia
Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 02 921381

Κύπρος
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg
Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Magyarország
Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Malta
E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Nederland
Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich
Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska
Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România
S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Slovenija
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 386 14011 400

Slovenská republika
Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: + 421 2 4444 2157

Suomi/Finland
Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Sverige
Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

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

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita

Xtandi 80 mg pilloli miksija b'rita

enzalutamide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tieghek.
- 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 tieghek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Xtandi u għalxiex jintuża

Xtandi fih is-sustanza attiva enzalutamide. Xtandi jintuża biex jiġu kkurati l-irġiel adulti bil-kanċer tal-prostata li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem.

Kif jaħdem Xtandi

Xtandi huwa medicina li taħdem billi timblokka l-attività ta' ormoni msejha androġeni (bħal testosterone). Billi jimblokka l-androġeni, enzalutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata milli jikbru u jimmultiplikaw.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xtandi

Tihux Xtandi:

- jekk inti allergiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk inti tqila jew tista' toħroġ tqila (ara 'Tqala, treddiġh u fertilità').

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'5 minn kull 1,000 persuna li jieħdu Xtandi, u f'inqas minn persuna waħda minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu placebo (ara wkoll 'Medicini oħra u Xtandi' hawn taht u sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Xi sitwazzjonijiet li fihom jista' jkollok riskju ogħla ta' aċċessjoni jinkludu:

- Jekk fil-passat kellek episodji ta' aċċessjoni
- Jekk kellek ferita serja f'rasek jew għandek passat ta' inċident fir-ras
- Jekk kellek ċerti tipi ta' attackki ta' puplesija
- Jekk kellek tumor tal-moħħ jew kanċer li nfirex fil-moħħ
- Jekk tixrob ammonti kbar ħafna ta' alkoħol sew jekk regolarment sew jekk minn żmien għal żmien
- Jekk qed tiehu medicina li tista' tikkawża aċċessjonijiet jew li tista' żżid is-suxxettibbiltà għall-

aċċessjonijiet (ara 'Mediċini oħra u Xtandi' hawn taħt)

Jekk ikollok aċċessjoni matul il-kura:

Kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti għandek tiegħaf tiehu Xtandi.

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)

Kien hemm rapporti rari ta' PRES, kundizzjoni rari u reversibbli li tinvolvi l-moħħ, f'pazjenti li qed jirċievu XTANDI. Jekk ikollok aċċessjoni, uġiġħ ta' ras li jmur għall-aġħar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi oħra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. (Ara ukoll Sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli')

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Xtandi

- Jekk qed tiehu mediċini li jipprevjenu l-emboli tad-demem (eż. warfarina, acenocoumarol)
- Jekk tuża kimoterapija bħal docetaxel
- Jekk għandek problemi fil-fwied
- Jekk għandek problemi fil-kliewi

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wieħed minn dawn li ġejjin:

Kull kundizzjoni tal-qalb jew arterja, inklużi problemi fir-ritmu tal-qalb (aritmija), jew qed tiġi ttrattat b'mediċini għal dawn il-kundizzjonijiet. Ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb jista' jżied meta tiehu Xtandi.

Jekk inti allergiku għal enzalutamide, dan jista' jwassal għal nefha fl-ilsien, fix-xufftejn jew fil-gerżuma. Jekk inti allergiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina, tihux Xtandi.

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik jew jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża għat-tfal u l-adolexxenti.

Mediċini oħra u Xtandi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Għandek tkun taf l-ismijiet tal-mediċini li tiehu. Żomm lista tagħhom fuqek biex turiha lit-tabib tiegħek meta tingħata mediċina ġdida. M'għandekx tibda tiehu jew tiegħaf tiehu xi mediċina qabel ma tkellem lit-tabib li jkun tak Xtandi.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu kwalunkwe wahda mill-mediċini li ġejjin. Meta jittiehdu flimkien ma' Xtandi, dawn il-mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' aċċessjoni:

- Ċerti mediċini li jintużaw biex jiġu kkurati l-ażżma jew mard respiratorju ieħor (eż. aminophylline, theophylline)
- Mediċini li jintużaw biex jiġu kkurati ċerti disturbi psikjatriċi bħad-depressjoni u l-iskizofrenija (eż. clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, bupropion, lithium, chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine)
- Ċerti mediċini għall-kura tal-uġiġħ (eż. pethidine)

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu l-mediċini li ġejjin. Dawn il-mediċini jistgħu jinfluwenzaw l-effett ta' Xtandi, jew Xtandi jista' jinfluwenza l-effett ta' dawn il-mediċini:

Dan jinkludi ċerti mediċini li jintużaw biex:

- Ibaxxu l-kolesterol (eż. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- Jikkuraw l-uġiġħ (eż. fentanyl, tramadol)
- Jikkuraw il-kanċer (eż. cabazitaxel)

- Jikkuraw l-epilessija (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Jikkuraw ċerti disturbi psikjatriċi bħal ansjetà severa jew skiżofrenija (eż. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Jikkuraw id-disturbi tal-irqad (eż. zolpidem)
- Jikkuraw il-kundizzjonijiet tal-qalb jew ibaxxu l-pessjoni tad-demm (eż. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, propranolol, verapamil)
- Jikkuraw mard serju relatat mal-infjammazzjoni (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Jikkuraw l-infezzjoni bl-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Jikkuraw l-infezzjonijiet batteriċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Jikkuraw disturbi tat-tirojde (eż. levothyroxine)
- Jikkuraw il-gotta (eż. colchicine)
- Jipprevjenu l-kundizzjonijiet tal-qalb jew l-attakki ta' puplesija (dabigatran etexilate)

Xtandi jista' jinterferixxi ma' xi mediċini użati biex jikkuraw problemi fir-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, procainamide, amiodarone u sotalol) jew jista' jżid ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb meta użat ma' xi mediċini oħra (eż. methadone (użat għal serħan mill-uġiġh u parti mid-ditossifikazzjoni mill-vizzju tad-droga), moxifloxacin (antibijotiku), antipsikotiċi użati għal mard mentali serju).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini elenkati hawn fuq. Jista' jkun li d-doża ta' Xtandi jew ta' kwalunkwe mediċina oħra li qed tieħu tkun teħtieġ li tinbidel.

Tqala, treddiġh u fertilità

- **Xtandi m'għandux jintuża min-nisa.** Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielda jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittieħed minn nisa tqal. M'għandhiex tittieħed minn nisa tqal, nisa li jistgħu joħroġu tqal, jew li qed iredgħu.
- Din il-mediċina jista' possibbilment ikollha effett fuq il-fertilità tal-irġiel.
- Jekk qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila, uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontraċezzjoni, waqt il-kura u fit-3 xhur wara li tispicċa l-kura b'din il-mediċina. Jekk ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila, uża kondom biex tipproteġi lit-tarbija mhux imwielda.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina għandha effett moderat fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew biex thaddem għodod jew magni għaliex l-effetti sekondarji ta' Xtandi jinkludu aċċessjonijiet. Jekk tinsab f'riskju oġġla ta' aċċessjonijiet (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet'), kellem lit-tabib tiegħek.

3. Kif għandek tieħu Xtandi

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

Id-doża tas-soltu hija 160 mg (erba' pilloli miksija b'rita ta' 40 mg jew żewġ pilloli miksija b'rita ta' 80 mg), meħuda darba kuljum, fl-istess ħin.

Meta tieħu Xtandi

- Ibla' l-pilloli sħaħ mal-ilma.
- Tomgħodx jew iddewwibx il-pilloli qabel tiblaxhom.
- Xtandi jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħtik riċetta għal mediċini oħra waqt li tkun qed tieħu Xtandi.

Jekk tieħu Xtandi aktar milli suppost

Jekk tieġu aktar pilloli minn dawk li ngħatawlek, ieqaf hu Xtandi u kkuntattja lit-tabib tiegħek. Jista' jkun li jkollok riskju ikbar ta' aċċessjoni jew effetti sekondarji oħra.

Jekk tinsa tieġu Xtandi

- Jekk tinsa tieġu Xtandi fil-ħin tas-soltu, hu d-doża tas-soltu tiegħek malli tiftakar.
- Jekk tinsa tieġu Xtandi għal gurnata sħiħa, hu d-doża tas-soltu tiegħek l-għada.
- Jekk tinsa tieġu Xtandi għal iktar minn gurnata, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- **M'għandekx tieġu doża doppja** biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieġu.

Jekk tieqaf tieġu Xtandi

Tiqafx tieġu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'5 persuni minn kull 1,000 persuna li ħadu Xtandi, u f'inqas minn persuna waħda minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu placebo.

Hemm ċans ikbar ta' aċċessjoni jekk tieġu aktar mid-doża rakkomandata ta' din il-medicina, jekk tieġu ċerti medicini oħra, jew jekk tinsab f'riskju ta' aċċessjoni oghla mis-soltu (ara sezzjoni 2).

Jekk ikollok aċċessjoni, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li inti għandek tieqaf tieġu Xtandi.

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)

Kien hemm rapporti rari ta' PRES (jistgħu jaffettwaw 1 minn kull 1,000 persuna), kundizzjoni rari u riversibbli li tinvolvi l-moħħ f'pazjenti li qed jirċievu XTANDI. Jekk ikollok aċċessjoni, uġiġh ta' ras li jmur għall-aġġar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi oħra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Effetti sekondarji possibbli oħra jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

Gheja, uġiġh ta' ras, fwawar, pressjoni tad-demmm għolja

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Waqgħat, ksur ta' għadam, thossok ansjuż, ġilda xotta, ħakk, diffikultajiet ta' memorja, tkabbir tas-sider fl-irġiel (ginekomaštija), sintomi tas-sindromu tar-riglejn bla kwiet (xewqa inkontrollabbli li ċċaqlaq parti tal-ġisem, normalment ir-riglejn), tnaqqis ta' koncentrazzjoni, tinsa malajr

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

Alluċinazzjonijiet, diffikultà biex taħseb b'mod ċar, għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm bojod

Mhux magħrufa: (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.)

Uġiġh fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh fid-dahar, bidliet fl-ECG (titwil tal-QT), stonku mqalleb, inkluż li thossok imdardar (dardir), raxx, tirremetti, nefħa tax-xoffa, ilsien u/jew tal-grizmejn, tnaqqis fil-plejtlits tad-demmm (li jżid ir-riskju ta' hrug ta' demmm jew tbengil), dijarea

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Xtandi

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartiera tal-kartun u l-kartuna ta' barra wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xtandi

Is-sustanza attiva hi enzalutamide.

Kull pillola miksija b'rita ta' 40 mg ta' Xtandi fiha 40 mg ta' enzalutamide.

Kull pillola miksija b'rita ta' 80 mg ta' Xtandi fiha 80 mg ta' enzalutamide.

Is-sustanzi l-oħra tal-pilloli miksija b'rita huma:

- Qalba tal-pillola: Hypromellose acetate succinate, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, magnesium stearate
- Kisja tal-pillola: Hypromellose, talc, macrogol 8000, diossidu tat-titanju (E171), u iron oxide yellow (E172).

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sium (inqas minn 23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kif jidher Xtandi u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' 40 mg ta' Xtandi huma pilloli miksija b'rita sofor u tondi, imnaqqxa b'E 40
Kull kartuna fiha 112-il pillola f'4 kartieri bil-folji, bi 28 pillola kull waħda.

Il-pilloli miksija b'rita ta' 80 mg ta' Xtandi huma pilloli miksija b'rita sofor u ovali, imnaqqxa b'E 80
Kull kartuna fiha 56 pillola f'4 kartieri bil-folji, b'14-il pillola kull waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4343 0355

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 386 14011 400

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: + 421 2 4444 2157

Italia

Astellas Pharma S.p.A.

Suomi/Finland

Astellas Pharma

Tel: + 39 02 921381

Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

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