

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xtandi -40 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xtandi -40 mg kapsuli rotob

Kull kapsula ratba fiha 40 mg ta' enzalutamide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba fiha 57.8 mg ta' sorbitol.

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Kapsula ratba.

Kapsuli rotob oblongi bojod jew bojod jagħtu fil-griż (bejn wieħed 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 ta' rġiel adulti b'kanċer metastatiku tal-prostata sensittiv ghall-ormoni (mHSPC, *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) flimkien ma' terapija ta' privazzjoni tal-androġen (ara sezzjoni 5.1).
- kura ta' rġiel adulti b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni (CRPC) ta' riskju għoli (ara sezzjoni 5.1).
- kura tal-kanċer metastatiku CRPC 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 CRPC f'irġiel adulti li l-marda tagħħom tkun żviluppat waqt jew wara terapija b'docetaxel.

4.2 Pożoġiġa u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoġiġa

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

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

Jekk pazjent jonqos milli jieħu Xtandi fil-ħin li suppost, id-doża preskritta għandha tittieħed kemm jista' jkun viċin il-ħin li suppost ittieħdet. Jekk pazjent jonqos milli jieħu d-doża għal ġurnata shiħa, il-kura għandha titkompli fil-jum ta' wara bid-doża li tittieħed is-soltu kuljum.

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

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 tigħi 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 sezzjonijiet 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, ġiet osservata żieda fil-*half-life* ta' enzalutamide f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 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-ahħar stadju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Enzalutamide fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fl-indikazzjoni għall-kura tal-kanċer CRPC u mHSPC 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 sħaħ mal-ilma, u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Nisa tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.6 u 6.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju ta' aċċessjoni

L-użu ta' enzalutamide gie assoċjat ma' aċċessjonijet (ara sezzjoni 4.8). Id-deċiżjoni li titkompla l-kura f'pazjenti li jiżviluppaw aċċessjonijiet għandha tittieħed kaž każ.

Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri

Kien hemm rapporti rari ta' Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES) f'pazjenti li qed jirċieu Xtandi (ara sezzjoni 4.8). PRES huwa diżordni newroloġiku rari u riversibbli, li jista' jippreżenta sintomi li jiżviluppaw fi żmien qasir inkluż aċċessjoni, uġiġi ta' ras, konfużjoni, nuqqas ta' vista, u disturbi newroloġici u viżwali oħra, b'ipertensjoni assoċjata jew mingħajra. Dijanjosi ta' PRES teħtieg konferma mill-immaġni tal-moħħ , preferibbilm immaġni b'reżonanza manjetika (MRI). It-waqif ta' Xtandi f'pazjenti li jiżviluppaw PRES huwa rakkomandat.

Tumuri Malinni Primarji Oħrajn

Fl-istudji klinici gew irrappurtati każżejjiet ta' tumuri malinni primarji oħrajn f'pazjenti kkurati b'enzalutamide. Fi studji klinici ta' fażi 3, l-avvenimenti avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti kkurati b'enzalutamide, u ogħla mill-plaċebo, kienu kanċer fil-bużżeqqieq tal-awrina (0.3%),

adenokarčinoma tal-kolon (0.2%), karcinoma tač-ċelluli transitorji (0.2%) u karcinoma tač-ċelluli transitorji tal-bużżeqha tal-awrina (0.1%).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu minnufih l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk jinnotaw l-iżvilupp ta' sinjal ta' hrug ta' demm gastrointestinali, ematurja makroskopika, jew sintomi oħra bhal disurja, jew urġenza biex wieħed jagħmel l-awrina waqt il-kura b'enzalutamide.

L-użu flimkien ma' prodotti mediciinali oħra

Enzalutamide huwa induttur potentieli tal-enzimi u jista' jwassal biex tintilef l-effikaċja ta' diversi prodotti mediciinali li jintużaw komunement (ara l-eżempji fis-sezzjoni 4.5). Ghaldaqstant għandha ssir reviżjoni tal-prodotti mediciinali użati flimkien meta tinbeda l-kura b'enzalutamide. L-użu ta' enzalutamide flimkien ma' prodotti mediciinali li huma substrati sensittivi ta' hafna enzimi jew trasportaturi metabolizzanti (ara sezzjoni 4.5) għandu b'mod ġenerali jiġi evitat jekk l-effett terapewitiku tagħhom huwa importanti hafna għall-pazjent, u jekk l-aġġustamenti tad-doża ma jkunux jistgħu jsiru faċilment abbaži 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 ġiekk studjat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Indeboliment tal-fwied sever

Čiex osservata żieda fil-half-life ta' enzalutamide f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, possibbilm relationali ma żieda fid-distribuzzjoni tat-tessuti. Ir-rilevanza klinika ta' din l-osservazzjoni tibqa' mhux magħrufa. Żmien imtawwwal biex tilhaq konċentrazzjonijiet fi stat stabbli huwa madankollu antiċipat, u l-hin għal effett farmakologiku massimu, kif ukoll il-hin għall-bidu u għat-tnejn qiegħi. Tnaqqis tal-induzzjoni tal-enzimi (ara sezzjoni 4.5) jista' jiżdied.

Mard kardjovaskulari riċenti

L-istudji ta' faži 3 eskludew 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) bhala Klassi III jew IV ħlief jekk it-Tfiegħ '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 jircieu prodotti mediciinali konkomitanti li jistgħu jtaw lu 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 čitotossika 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, żieda fl-okkorrenza ta' newtropenja indotta minn docetaxel ma tistax tiġi eskużha.

Reazzjonijiet ipersensittivi

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

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs) ġew irappurtati b'enzalutamide. Fil-hin tal-preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu avžati bis-sinjal u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda.

Eċċipjenti

Xtandi fih 57.8 mg sorbitol (E420) f'kull kapsula ratba.

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

Il-potenzjal li prodotti medicinali oħra jaffettaw l-esponimenti għal enzalutamide

Inhibituri ta' CYP2C8

CYP2C8 għandu rwol importanti fl-eliminazzjoni ta' enzalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inhibitur qawwi ta' CYP2C8 gemfibrozil (600 mg darbtejn kuljum) lil individwi rgiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet bi 326% filwaqt li s-C_{max} ta' enzalutamide naqas bi 18%. Ghall-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%. Inhibituri qawwija (eż. gemfibrozil) ta' CYP2C8 għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela matul il-kura b'enzalutamide. Jekk il-pazjenti jkollhom jiġu koamministrati inhibitur qawwi ta' CYP2C8, id-doża ta' enzalutamide għandha titnaqqa għal 80 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Inhibituri ta' CYP3A4

CYP3A4 għandu rwol żgħir fil-metabolizmu ta' enzalutamide. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inhibitur qawwi ta' CYP3A4 - itraconazole (200 mg darba kuljum) - lil individwi rgiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet b'41% filwaqt li s-C_{max} ma nbidilx. Ghall-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' inhibituri 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 rgiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide flimkien mal-metabolit attiv naqas b'37% filwaqt li Cmax 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 medicinali oħra

Induzzjoni tal-enzimi

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' hafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, interazzjoni ma' hafna prodotti medicinali 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' żieda fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi. L-enzimi li jistgħu jiġi indotti jinkludu CYP3A fil-fwied u l-imsaren, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, u uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - enzimi ta' konjugazzjoni ma' glucuronide). Xi trasportaturi jistgħu wkoll jiġi indotti, eż. il-proteina ta' rezistenza għal medicini multipli 2 (MRP2) u l-polypeptide li tittrasporta anjoni organici 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 sensittivi 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 gol-vini (75 mg/m² permezz ta' infużjoni kull 3 ġimħa). 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' certi prodotti medicinali li jiġu eliminati permezz tal-metabolizmu jew it-trasport attiv. Jekk l-effett terapeutiku tagħhom huwa importanti ħafna ghall-pazjent, u l-aġġustamenti tad-doża ma jsirux faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-konċentrazzjonijiet tal-plažma, dawn il-prodotti medicinali għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela. Huwa suspettati li r-riskju ta' hsara fil-fwied wara amministrazzjoni ta' paracetamol ikun ogħla f'pazjenti li fl-istess hin ikunu qegħdin jiġu kkurati b'indutturi ta' enzimi.

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

- Analgeziċi (eż. fentanyl, tramadol)
- Antibiotici (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Aġenti kontra l-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Antiepilettici (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsikotici (eż. haloperidol)
- Antitrombotici (eż. acenocoumarol, warfarina, clopidogrel)
- Imblokkaturi beta (eż. bisoprolol, propranolol)
- Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Glikosidi kardijaċi (eż. digoxin)
- Kortikosterojdi (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Antivirali ghall-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Ipnotici (eż. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosoppressant (eż. tacrolimus)
- Inhibituri tal-pompa tal-protoni (eż. omeprazole)
- Statins immetabolizzati minn CYP3A4 (eż. atorvastatine, simvastatin)
- Aġenti tat-tirojde (eż. levothyroxine)

Il-potenzjal ta' induzzjoni shiha ta' enzalutamide jista' ma jintlaħaqx qabel bejn wieħed u ieħor xahar mill-bidu tal-kura, meta jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plažma fi stat fiss ta' enzalutamide, għalkemm xi effetti tal-induzzjoni jistgħu jimmanfestaw ruħhom qabel. Pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti medicinali li huma substrati ta' CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1 għandhom jiġu evalwati għal possibbiltà ta' telf ta' effetti farmakologiċi (jew żieda tal-effetti f'każiċċi fejn jiġu ffurmati metaboliti attivi) matul l-ewwel xahar tal-kura b'enzalutamide u l-aġġustament tad-doża għandu jiġi kkunsidrat bhala xieraq. Jekk jiġi kkunsidrat il-half-life twila ta' enzalutamide (5.8 ijiem, ara sezzjoni 5.2), l-effetti fuq l-enzimi jistgħu jipperċi għal xahar jew iktar wara li jitwaqqaf enzalutamide. Tnaqqis gradwali tad-doża tal-prodott medicinali li jkun qed jittieħed 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 żidied 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 inhibitur tat-trasportatur tal-effluss P-gp. Kien osservat effett inhibitorju ħafif ta' enzalutamide fuq P-gp fi stat fiss fi studju f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li rċivew doża orali wahda ta' digoxin bhala substrat ta' P-gp sonda qabel u fl-istess hin ma' enzalutamide (għoti fl-istess hin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dožaġġ ta' darba kuljum ta' 160 mg enzalutamide). L-AUC u s-C_{max} ta' digoxin naqṣu b'33% u 17%, rispettivament. Prodotti medicinali b'medda terapeutika dejqa li huma substrati għal P-gp (eż. colchicine, dabigatran etexilate, digoxin)

għandhom jintużaw b'kawtela meta jiġi amministrati flimkien ma' Xtandi u jista' jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża biex jinżammu l-ahjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Substrati ta' BCRP

Fi stat fiss, enzalutamide ma kkawżax bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment għal rosuvastatin bħala substrat tal-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) sonda f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li reċievew doża orali waħda ta' rosuvastatin qabel u fl-istess hin ma' enzalutamide (ghoti fl-istess hin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dožagħ ta' darba kuljum ta' 160 mg enzalutamide). L-AUC ta' rosuvastatin żidiet b'14% filwaqt li s-C_{max} naqas b'6%. Mhuwa meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża meta substrat ta' BCRP jingħata flimkien ma' Xtandi.

Substrati ta' MRP2, OAT3 u OCT1

Abbaži tad-dejta *in vitro*, l-inibizzjoni ta' MRP2 (fl-intestin), kif ukoll tat-trasportatur-3 tal-anijonji organiku (OAT3) u ta' trasportatur katijoniku organiku 1 (OCT1) (sistematikament), ma tistax tiġi eskuju. Teoretikament, l-induzzjoni ta' dawn it-trasportatur hija possibbi wkoll, u attwalment l-effett nett mħuwiex magħruf.

Prodotti medicinali li jtawlu l-intervall tal-QT

Peress li trattament bi privazzjoni tal-androġen tista' ittawwal l-intervall tal-QT, l-użu konkomitanti ta' Xtandi ma' prodotti mediciinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT jew prodotti mediciinali li jistgħu jwasslu għal Torsade de pointes bħal klassi IA (eż. quinidine, disopyramide) jew Klassi III (eż amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) prodotti mediciinali antiarritmiċi, methadone, moxifloxacin, antipsikotici, eċċ., għandhom jiġi evalwati b'attenżjoni (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 kliniči, Xtandi ġie amministrat mingħajr ma nghata każ tal-ikel.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu johorġu tqal

M'hemm ebda dejta umana dwar l-użu ta' Xtandi fit-tqala u dan il-prodott mediciinali mhux qiegħed għal użu f'nisa li jistgħu johorġu tqal. Din il-mediciċina tista' tikkawża īxsara lit-tarbija li għadha ma twelditx jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittieħed minn nisa li huma tqal (ara sezzjonijiet 4.3, 5.3, u 6.6).

Kontraċċejjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mħuwiex 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 attivită sesswali ma' mara tqila. Jekk il-pazjent jagħmel attivită sesswali ma' mara li tista' toħroġ tqila, għandu jintuża kondom u metodu ieħor ta' kontraċċejjoni 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 kontraindikat f'nisa li huma tqal jew li jistgħu johorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.3, 5.3, u 6.6).

Treddiġħ

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 jiġi eliminati fil-halib 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

Xtandi jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li ġew irappurtati episodji psikjatriċi u newroloġici inkluz aċċessjoni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati dwar ir-riskju potenzjali li jesperjenzaw episodju psikjatriku jew newroloġiku waqt li jsuqu jew iħaddmu magni. Ma twettqu ebda studji biex jiġu evalwati 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, pressjoni għolja, ksur, u waqgħat. Reazzjonijiet avversi importanti ohra jinkludu mard tal-qalb iskemiku u aċċessjoni.

Aċċessjonijiet seħħew f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide, 0.2% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo u 0.3% tal-pazjenti kkurati b'bicalutamide.

Kažijiet rari tas-sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri ġew irappurtati f'pazjenti trattati b'enzalutamide(ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi identifikati fi-provi kliniči kkontrollati u wara t-tqegħid fis-suq

Klassifika tas-sistema tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni: lewkopenija, newtropenija Mhux magħruf*: tromboċitopenija
Disurbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf*: edema tal-wiċċ, edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema farinġeali
Disturbi psikjatriċi	Komuni: ansjetà Mhux komuni: alluċinazzjoni viżiva
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni: uġiġi ta' ras, indeboliment tal-memorja, amnesija, disturb fl-attenzjoni, dysgeusia, sindrome tas-saqajn bla kwiet Mhux komuni: disturb konoxxittiv, aċċessjoni [‡] Mhux magħruf*: sindromu tal-encéfalopatija riversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb	Komuni: mard tal-qalb iskemiku† Mhux magħruf*: titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna: fwawar, pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	Mhux magħruf*: dardir, rimettar, dijarea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħbi il-ġilda	Komuni: ġilda xotta, hakk Mhux magħruf*: eritema multiformi, raxx,
Disturbi muskulou-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna: ksur [‡] Mhux magħruf*: majalġja, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġi fid-dahar
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni: ginekomastija
Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna: astenja, għejja
Koriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni ħafna: waqqha

* Rapporti spontanji minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

⌘ Kif evalwat minn SMQs dojoq ta' ‘Konvulżjonijiet’ inkluži konvulżjoni, konvulżjoni grand mal, aċċessjonijiet parżjali kumplessi, aċċessjonijiet parżjali, u status ta’ epilepticus. Dawn jinkludu każżejjiet rari ta’ aċċessjoni b’kumplikazzjonijiet li jwasslu ghall-mewt.

† Kif evalwat minn SMQs dojoq ta’ ‘Infart Mijokardijaku’ u ‘Mard tal-Qalb Iskemiku Iehor’ inkluži t-termini ppreferuti li gejjin osservati f’tal-inqas żewġ pazjenti fi studji ta’ fażi 3 kkontrollati bi plaċebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali: angina pectoris, mard tal-arterja koronarja, infarti mijokardijaki, infart mijokardijaku akut, sindrome koronarju akut, angina li mhix stabbli, iskemja mijokardijaka, u arterjosklerozi tal-arterja koronarja.

‡ Jinkludi t-termini ppreferuti kollha ghall-kelma ‘ksur’ fl-ghadam.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Aċċessjoni

Fl-istudji kliniči ikkонтrollati, 24 pazjent (0.5%) kellhom aċċessjoni minn 4,403 pazjent ikkurati b’doża ta’ kuljum ta’ 160 mg ta’ enzalutamide, filwaqt li erba’ pazjenti (0.2%) li kienu qed jirċievu plaċebo u pazjent wieħed (0.3%) li qed jirċievi bicalutamide, kelhom aċċessjoni. Id-doża tidher li hi habbar importanti tar-riskju ta’ aċċessjoni, kif rifless minn dejta preklinika, u dejta minn studju dwar eskalazzjoni tad-doża. Fl-istudji kliniči kkontrollati, il-pazjenti li kellhom aċċessjoni fil-passat jew fatturi ta’ riskju gew eskluži.

Fl-istudju b’parti wahda 9785-CL-0403 (UPWARD) biex tīgħi evalwata l-inċidenza ta’ aċċessjoni f’pazjenti b’fatturi li jippredisponuhom 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' jžid 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 jinrabtu ma' u jistgħu jinibixxu l-attività tal-kanal tal-kloru gated b'GABA.

Mard tal-Qalb Iskemiku

Fi studju kliniči kkontrollati bi plaċebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, mard tal-qalb iskemiku seħħi f'3.9% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide u ADT, meta mqabbla ma' 1.5% tal-pazjenti kkurati bi plaċebo u ADT.

Hmistax-il pazjent (0.4%) ikkurati b'enzalutamide u 2 (0.1%) pazjenti kkurati bi plaċebo kellhom avveniment ta' mard iskemiku tal-qalb li wassal għall-mewt.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżza 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 generali 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 FARMAKOLOĞIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kancer tal-prostata huwa magħruf li huwa sensittiv għall-androġen u jirrispondi għall-inibizzjoni tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen. Minkejja livelli baxxi jew sahansitra livelli li ma jistgħux jitkej lu ta' androġen fis-serum, is-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen tkompli tippromwovi l-progressjoni tal-marda. L-istimulazzjoni tat-tkabbir ta' ċelluli tat-tumur permezz tar-riċettur ta' androġen teħtieg lokalizzazzjoni nukleari u twaħħil mad-DNA. Enzalutamide huwa inibitur potentiel ta-senjalazzjoni tar-riċettur ta' androġen li jibblokk diversi stadji fir-rotta tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen. Enzalutamide jinibixxi b'mod kompetitiv it-twaħħil ta' androġen ma' riċetturi tal-androġen, u konsegwentement jinibixxi t-traslokazzjoni nukleari ta' riċetturi attivati u jinibixxi l-assocjazzjoni tar-riċettur tal-androġen attivat mad-DNA anki fil-kuntest ta' ammont eċċessiv tar-riċettur ta' androġen u fiċ-ċelluli tal-kancer tal-prostata reżistenti għall-antiandroġeni. Il-kura b'enzalutamide tnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kancer tal-prostata u tista' tindu ġi l-mewt taċ-ċellula tal-kancer 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-faži 3 (AFFIRM) ta' pazjenti li fuqhom digħi ma ġadmitx kimoterapija b'docetaxel, 54% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide, kontra 1.5% tal-pazjenti li rċivew plaċebo, kellhom tal-anqas tnaqqis ta' 50% mil-linja bażi fil-livelli ta' PSA.

Fi prova klinika oħra tal-faži 3 (PREVAIL) fuq pazjenti li qatt ma ġadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jircieu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA oħla b'mod sinifikanti

(definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew plačebo, 78.0% kontra 3.5% (differenza = 74.5%, p < 0.0001).

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

Fi prova b'parti waħda (9785-CL-0410) fuq pazjenti preċedentement ikkurati b'mill-inqas 24 ġimħa ta' abiraterone (flimkien ma' prednisone), 22.4% kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži fil-livelli ta' PSA. Abbaži tal-istorja medika ta' kimoterapija, il-proporzjon tar-riżultati ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-livelli ta' PSA kienu 22.1% u 23.2%, ghall-grupp ta' pazjenti li ma rċivewx kimoterapija fil-passat u ghall-grupp ta' pazjenti li kienu rċivew kimoterapija fil-passat, rispettivament.

Fil-prova klinika MDV3100-09 (STRIVE) ta' CRPC mhux metastatiku u metastatiku, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons ikkonfermat totali ghall-PSA sinifikament oħħla (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew bicalutamide, 81.3% kontra 31.3% (differenza = 50.0%, p < 0.0001).

Fil-prova klinika MDV3100-14 (PROSPER) ta' CRPC mhux metastatiku, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons kkonfermat ghall-PSA sinifikament oħħla (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew plačebo, 76.3% kontra 2.4% (differenza = 73.9%, p < 0.0001).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' enzalutamide ġiet stabbilita fi tliet studji kliniči ta' faži 3, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriċi, ikkontrollati bi plačebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] ta' pazjenti b'kanċer progressiv tal-prostata li kellhom progressjoni tal-marda fuq terapija tal-privazzjoni tal-androġen [analogu ta' LHRH jew wara orkijektomija bilaterali]. L-istudju PREVAIL irregiistra pazjenti b'CRPC metastatiku li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat; filwaqt li l-istudju AFFIRM irregiistra pazjenti b'CRPC metastatiku li rċivew docetaxel fil-passat; u l-istudju PROSPER irregiistra pazjenti b'CRPC mhux metastatiku. Barra minn hekk, l-effikaċja f'pazjenti b'mHSPC ġiet stabbilita wkoll fi studju kliniku multiċentriku ta' faži 3 ikkontrollat bi plačebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Il-pazjenti kollha komplew fuq analogu ta' LHRH jew kellhom orkijektomija bilaterali.

Fil-parti tal-istudju dwar il-kura attiva, Xtandi nghata mill-ħalq f'doża ta' 160 mg kuljum. Fl-erba' studji kliniči, (ARCHES, PROSPER, AFFIRM u PREVAIL) il-pazjenti rċivew plačebo fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll u l-pazjenti kienu permessi, iżda mhux obbligati, 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 beneficiċju kliniku. Għalhekk, fl-erba' 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 9785-CL-0335 (ARCHES) (pazjenti b'HSPC metastatiku)

L-istudju ARCHES kellu rregistrati 1,150 pazjent b'mHSPC li ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu kura jew b'enzalutamide u ADT jew bi plačebo u ADT (ADT definita bħala analogu ta' LHRH jew orkijektomija bilaterali). Il-pazjenti rċevew 160 mg enzalutamide darba kuljum (N = 574) jew plačebo (N = 576).

Kienu eleġibbli pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata dokumentat bi skan tal-ghadam požittiv (ghall-mard fl-ghadam) jew leżjonijiet metastatiki f'CT jew MRI skan (għat-tessut artab). Pazjenti li kellhom tifrix tal-marda li kien limitat għall-glandoli limfatiċi fiż-żona pelvika ma kinux eleġibbli. Il-pazjenti thallew jirċievu sa 6 ċikli ta' terapija b'docetaxel, l-ahħar għotja tal-kura ngħatat fi żmien xahrejn minn jum 1 u mingħajr ebda evidenza ta' progressjoni tal-marda matul jew wara li tlestiet it-

terapija b'docetaxel.

Pazjenti b'metastasi tal-mohħ jew marda leptomeningeali attiva magħrufa jew suspettata, jew bi storja medika ta' aċċessjoni jew kwalunkwe kontribuzzjoni li tista' tiddisponi l-pazjent għal aċċessjoni, ġew eskużi.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linjal baži kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. L-età medjana fl-ghażla każwali kienet ta' 70 sena fiż-żewġ gruppi tal-kura. Il-maġgoranza tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali kienu Kawkasi (80.5%); 13.5% kienu Asjatici u 1.4% kienu Suwed. Il-punteggie tal-Istatus ta' Prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) kien 0 għal 78% tal-pazjenti u 1 għal 22% tal-pazjenti meta nħaqdu fl-istudju.

Il-pazjenti kienu stratifikati minn volum baxx kontra volum gholi ta' mard u terapija minn qabel ta' docetaxel ghall-kanċer tal-prostata. Sebħa u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom volum baxx ta' mard u 63% tal-pazjenti kellhom volum gholi ta' mard. Tnejn u tmenin fil-mija tal-pazjenti ma kinux irċevew terapija ta' docetaxel minn qabel, 2% irċivew 1-5 cikli u 16% irċivew 6 cikli preċedenti. Il-kura b'docetaxel fl-istess hin ma kinitx permessa.

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni (rPFS, *Radiographic progression-free survival*), abbaži ta' reviżjoni centrali indipendenti, kienet il-punt aħħari primarju definit bhala ż-żmien minn meta saret l-għażla każwali ghall-ewwel evidenza oġġettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku jew mewt (minħabba kwalunkwe kawża minn meta saret l-għażla każwali sa 24 ġimħa mit-twaqqif tal-mediciċina tal-istudju), skont liema seħħet l-ewwel.

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 61% fir-riskju ta' avveniment tal-rPFS meta mqabbel ma' plaċebo [HR ta' 95%: 0.30, 0.50]; $p < 0.0001$. Ĝew osservati riżultati konsistenti tal-rPFS f'pazjenti b'volum gholi jew baxx tal-marda u f'pazjenti li rċevew u ma rċevewx terapija b'docetaxel fil-passat. Il-hin medjan għal avveniment tal-rPFS ma ntlahaqx fil-parti ta' enzalutamide u kien ta' 19.0-il xahar (CI ta' 95%: 16.6, 22.2) fil-parti tal-plaċebo.

Tabella 2: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti kkurati jew b'enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tikkura)

	Enzalutamide u ADT (N = 574)	Plaċebo u ADT (N = 576)
Punt Ahħari Primarju		
Sopravivenza Radjografika Mingħajr Progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%)	91 (15.9)	201 (34.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	NR	19.0 (16.6, 22.2)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.39 (0.30, 0.50)	
Valur p ²	$p < 0.0001$	

NR = Ma ntlahaqx.

1. Il-kejl sar bil-metodu ta' Brookmeyer u Crowley.
2. Stratifikat/a skont il-volum tal-marda (baxx vs gholi) u l-użu ta' docetaxel fil-passat (iva jew le).

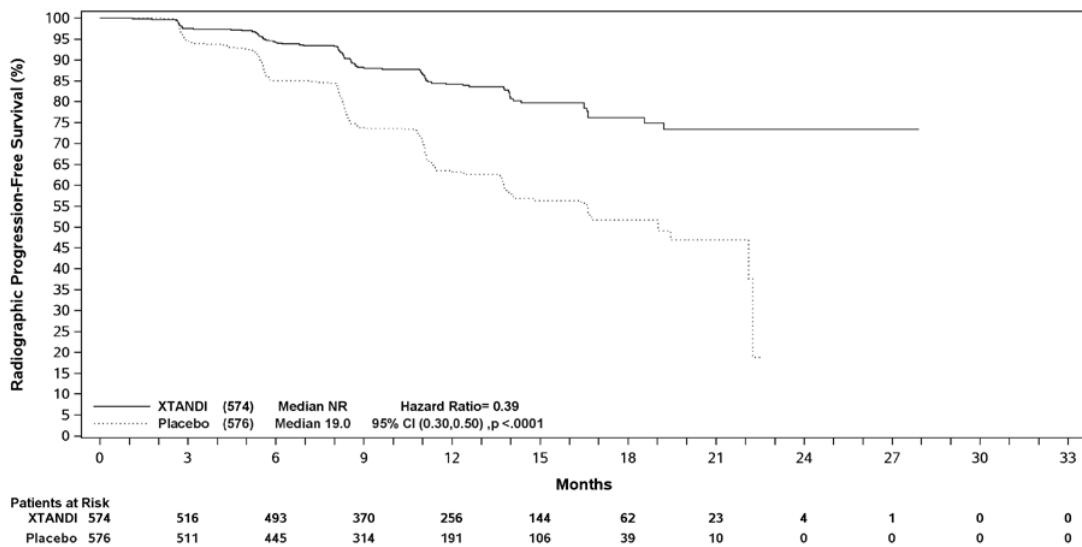


Figura 1: Kurva Kaplan-Meier tal-rPFS fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

L-endpoints sekondarji ewlenin tal-effikaċja evalwati fl-istudju kien jinkludu l-hin ghall-progressjoni ta' PSA, il-hin biex tibda terapija antineoplastika ġidha, rata ta' PSA li ma tinstabx (tnaqqis ġhal < 0.2 µg / L), u rata ta' respons oġgettiv (RECIST 1.1 ibbażat fuq reviżjoni indipendenti). Titjib statistikament sinifikanti f'pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbel ma' plaċebo ntwerha għal dawn l-endpoints sekondarji kollha.

Punt aħħari sekondarju ewljeni tal-effikaċja iehor li gie evalwat fl-istudju kien is-sopravivenza globali. Fl-analizi finali spċċifikata minn qabel għas-sopravivenza globali, li twettqet meta ġew osservati 356 mewta, intwera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 34% fir-riskju ta' mewt fil-grupp fejn il-pazjenti ntghażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide meta mqabbel mal-grupp fejn il-pazjenti ntghażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo [HR = 0.66, (95% CI: 0.53; 0.81), p < 0.0001]. Iż-żmien medjan għas-sopravivenza globali ma ntlahaq fl-ebda grupp ta' trattament. Iż-żmien medjan ta' segwit stmat ghall-pazjenti kollha kien ta' 44.6 xhur (ara Figura 2).

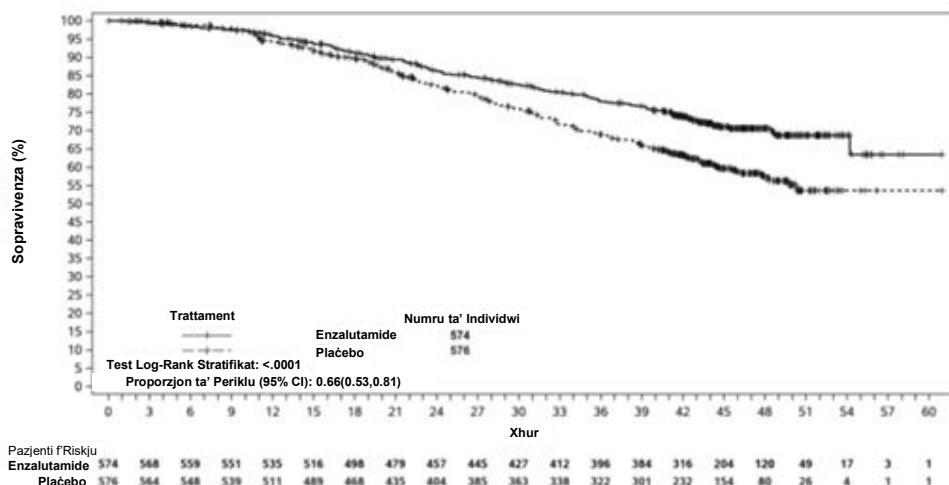


Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Studju MDV3100-14 (PROSPER) (pazjenti b'CRPC mhux metastatiku)

L-istudju PROSPER kelli rregistrați 1401 pazjent b'CRPC asintomatiku, ta' riskju għoli u mhux metastatiku li komplew bit-terapija ta' privazzjoni tal-androġen (ADT; definita bħala analogu LHRH jew orkiettomija bilaterali preċedenti). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom żmien ta' rduppjar tal-PSA \leq 10 xhur, PSA \geq 2 ng/mL, u konferma ta' marda mhux metastatika permezz ta' reviżjoni centrali indipendenti blinded (BICR, blinded independent central review).

Pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn ħafifa sa moderata (NYHA Klassi I jew II), u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediciinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni, kundizzjoni li tista' tippredisponi aċċessjoni, jew ġerti trattamenti preċedenti ghall-kanċer tal-prostata (jigifieri, kimoterapija, ketoconazole, abiraterone acetate, aminoglutethimide u/jew enzalutamide), ġew eskużi.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jircieu jew doża ta' 160 mg enzalutamide darba kuljum (N = 933) jew plaċebo (N = 468). Il-pazjenti ġew maqsuma skont il-Hin ta' Rduppjar tal-Antiġen Specifiku tal-Prostata (PSA) (PSADT) (< 6 xhur jew ≥ 6 months) u l-użu ta' aġġenti b'mira fuq l-ghadam (iva jew le).

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linjal baži kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. L-età medjana fl-ġhażla każwali kienet ta' 74 sena fil-grupp ta' enzalutamide u 73 sena fil-grupp tal-plaċebo. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (madwar 71%) fl-istudju kienu Kawkasi; 16% kienu Asjatiċi u 2% kienu Suwed. Wieħed u tmenin fil-mija (81%) tal-pazjenti kellhom puntegg ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 u 19% tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 1.

Is-sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, Metastasis-free survival) kienet il-punt aħħari primarju definit bħala ż-żmien mill-ġhażla b'mod każwali sal-progressjoni radjografika jew mewt fi żmien 112-il jum mit-twaqqif tat-trattament mingħajr evidenza ta' progressjoni radjografika, skont liema sseħħi l-ewwel. Punti aħħarin sekondarji ewlenin assessjati fl-istudju kienu ż-żmien ghall-progressjoni tal-PSA, iż-żmien ghall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiči gdida (TTA), u s-sopravivenza globali (OS). Punti aħħarin sekondarji oħra jinkludu ż-żmien sal-ewwel użu ta' kimoterapija čitotossika u s-sopravivenza mingħajr kimoterapija. Ara r-riżultati hawn taħt (Tabella 3).

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 71% fir-riskju relattiv ta' progressjoni radjografika jew mewt meta mqabbel ma' plaċebo [HR = 0.29 (CI ta' 95%: 0.24, 0.35), p < 0.0001]. L-MFS medjana kienet ta' 36.6 xhur (CI ta' 95%: 33.1, NR) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 14.7 xhur (CI ta' 95%: 14.2, 15.0) fil-grupp tal-plaċebo. Riżultati konsistenti tal-MFS ġew osservati wkoll fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti speċifikati minn qabel li jinkludu PSADT (< 6 xhur jew ≥ 6 xhur), reġjun demografiku (l-Amerika ta' Fuq, l-Ewropa, il-bqija tad-dinja), età (< 75 jew ≥ 75), u l-użu preċedenti ta' aġġent b'mira fuq l-ghadam (iva jew le) (ara Figura 3).

Tabella 3: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċċa fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

	Enzalutamide (N = 933)	Plaćebo (N = 468)
Punt Ahħari Primarju		
Sopravivenza mingħajr metastasi		
Numru ta' Avvenimenti (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.29 (0.24, 0.35)	
Valur-P ³	p < 0.0001	
Punti Ahħarin Sekondarji Ewlenin tal-Effikaċja		
Sopravivenza Globali⁴		
Numru ta' Avvenimenti (%)	288 (30.9)	178 (38.0)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	67.0 (64.0, NR)	56.3 (54.4, 63.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.734 (0.608, 0.885)	
Valur-P ³	p = 0.0011	
Żmien ghall-progressjoni tal-PSA		
Numru ta' Avvenimenti (%)	208 (22.3)	324 (69.2)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	37.2 (33.1, NR)	3.9 (3.8, 4.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.07 (0.05, 0.08)	
Valur-P ³	p < 0.0001	
Żmien ghall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġidha		
Numru ta' Avvenimenti (%)	142 (15.2)	226 (48.3)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	39.6 (37.7, NR)	17.7 (16.2, 19.7)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.21 (0.17, 0.26)	
Valur-P ³	p < 0.0001	

NR = Ma ntlaħaqx.

- Ibbażat fuq stimi Kaplan-Meier.
- HR huwa bbażat fuq mudell ta' rigressjoni Cox (bit-trattament ikun l-unika kovarjant) isseparat biż-żmien ta' rduppjar tal-PSA u l-użu preċedenti jew fl-istess hin ta' aġent b'mira fuq l-ghadam. L-HR huwa relativ għall-plaćebo b'< 1 favur enzalutamide.
- Il-valur-P huwa bbażat fuq log-rank test sseparat skont iż-żmien ta' rduppjar tal-PSA (< 6 xhur, ≥ 6 xhur) u l-użu preċedenti jew fl-istess hin ta' aġent b'mira fuq l-ghadam (iva, le).
- Ibbażat fuq analizi interim spċifikata minn qabel b'deja li baqqgħet tinġabar sal-15 ta' Ottubru 2019.

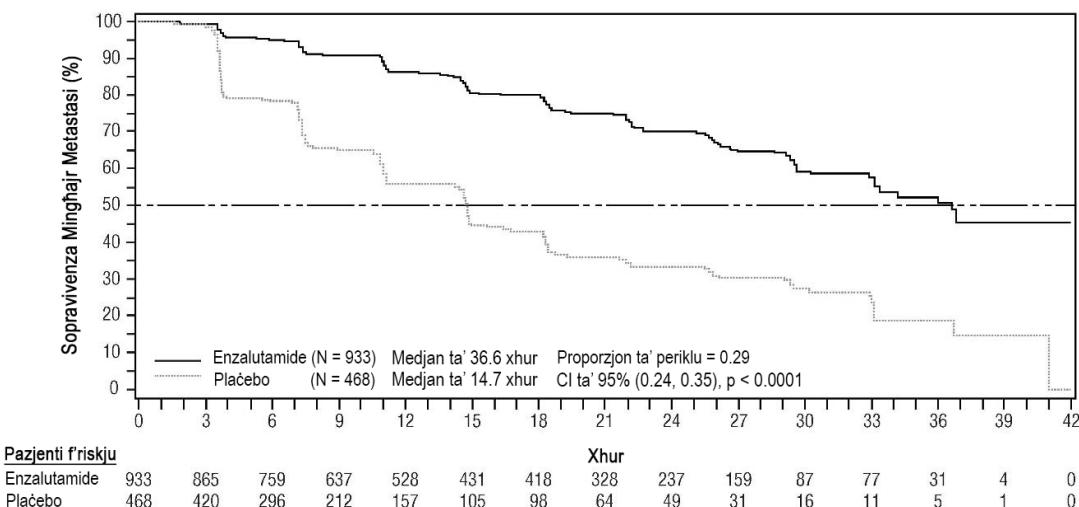


Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr metastasi fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Fl-analizi finali għas-sopravivenza globali, li saret meta ġew osservati 466 mewta, intwera titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti li ntgħaż lu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħaż lu b'mod każwali biex jirċievu plaćebo, bi tnaqqis

ta' 26.6% fir-riskju ta' mewt [proporzjon ta' periklu (HR) = 0.734, (95% CI: 0.608; 0.885), p = 0.0011] (ara Figura 4). Iż-żmien medjan ta' follow-up kien ta' 48.6 u 47.2 xhur, rispettivament. Tlieta u tletin fil-mija tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 65% tal-pazjenti kkurati bil-plačebo rċievew mill-inqas terapija antineoplastika sussegwenti waħda li tista' ttawwal is-sopravivenza globali.

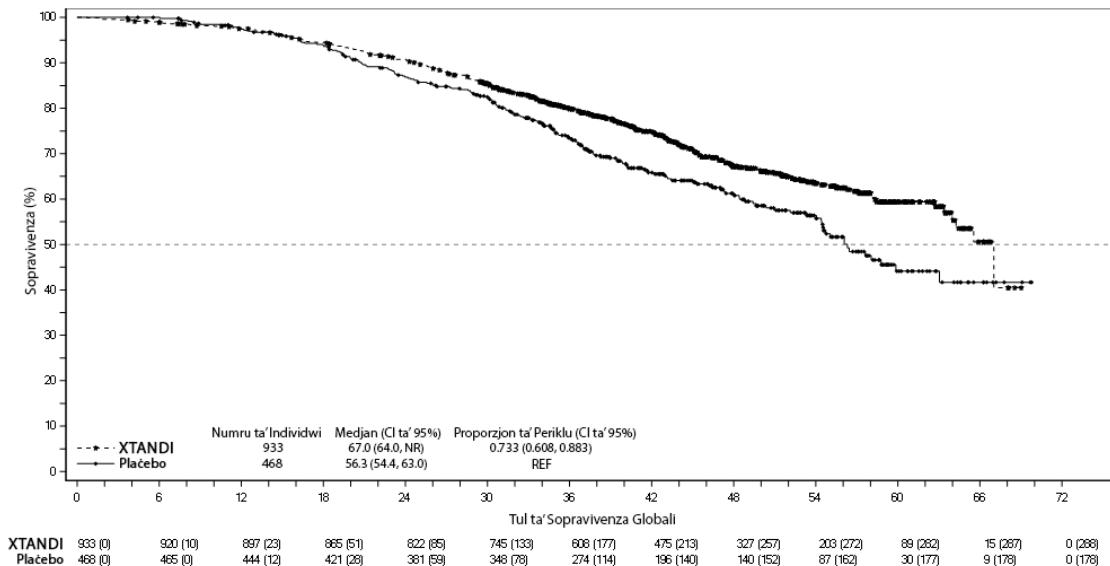


Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 93% fir-riskju relativi ta' progressjoni tal-PSA meta mqabbel ma' plačebo [HR = 0.07 (CI ta' 95%: 0.05, 0.08), p < 0.0001]. Iż-żmien medjan ghall-progressjoni tal-PSA kien ta' 37.2 xhur (CI ta' 95%: 33.1, NR) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.8, 4.0) fil-grupp tal-plačebo.

Enzalutamide wera dewmien statistikament sinifikanti fiż-żmien ghall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġdida meta mqabbel ma' plačebo [HR = 0.21 (CI ta' 95%: 0.17, 0.26), p < 0.0001]. Iż-żmien medjan ghall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġdida kien 39.6 xhur (CI ta' 95%: 37.7, NR) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 17.7 xhur (CI ta' 95%: 16.2, 19.7) fil-grupp tal-plačebo (ara Figura 5).

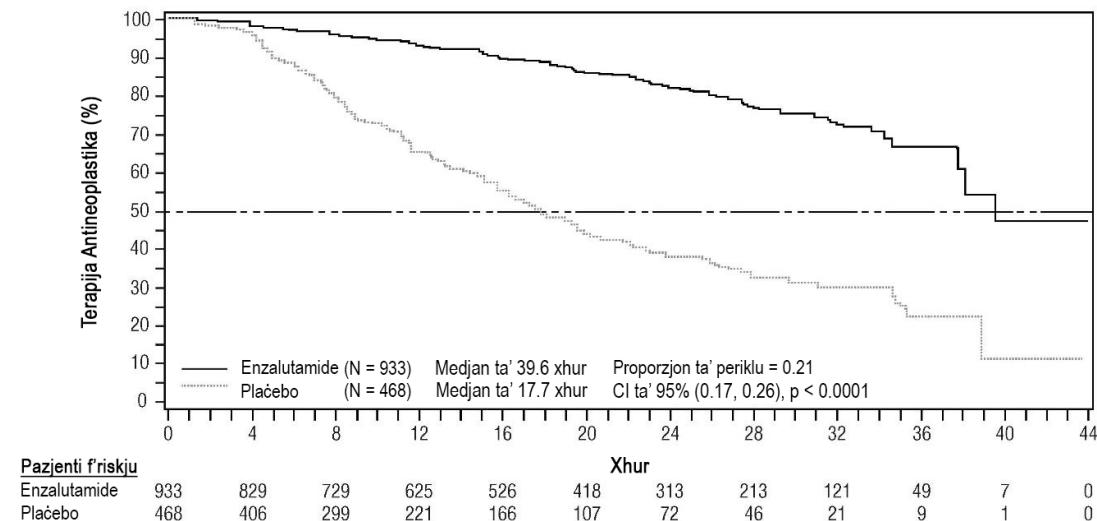


Figura 5: Kurvi Kaplan-Meier taż-żmien ghall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġdida fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Studju MDV3100-09 (STRIVE) (pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija b'CRPC mhux metastatiku/metastatiku)

L-istudju STRIVE kelli rreġistrati 396 pazjent b'CRPC mhux metastatiku jew metastatiku li kellhom progressjoni ta' mard serologiku jew radjografiku minkejja t-terapija ta' privazzjoni tal-androġen primarju u li ntgħażlu b'mod każwali biex jircieu jew enzalutamide f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 198) jew bicalutamide f'doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 198). Il-PFS kien il-punt aħħari primarju definit bħala ż-żmien mill-għażla b'mod każwali ghall-ewwel evidenza oġgettiva ta' progressjoni radjografika, progressjoni tal-PSA, jew mewt fl-istudju. Il-PFS medjana ta' 19.4 xhur (CI ta' 95%: 16.5, ma ntlahaqx) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 5.7 xhur (CI ta' 95%: 5.6, 8.1) fil-grupp ta' bicalutamide [HR = 0.24 (CI ta' 95%: 0.18, 0.32, p < 0.0001)]. Ĝie osservat beneficiċju konsistenti fuq il-PFS b'enzalutamide kontra bicalutamide fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha speċifikati minn qabel. Għas-sottogrupp li mhux metastatiku (N = 139) total ta' 19 minn 70 (27.1%) pazjent ikkurat b'enzalutamide u 49 minn 69 (71.0%) pazjent ikkurat b'bicalutamide kellhom avvenimenti ta' PFS (68 avveniment b'kollox). Il-proporzjon ta' periklu kien 0.24 (CI ta' 95%: 0.14, 0.42) u ż-żmien medjan għal avveniment ta' PFS ma ntlahaqx fil-grupp ta' enzalutamide kontra 8.6 xhur fil-grupp ta' bicalutamide (ara Figura 6).

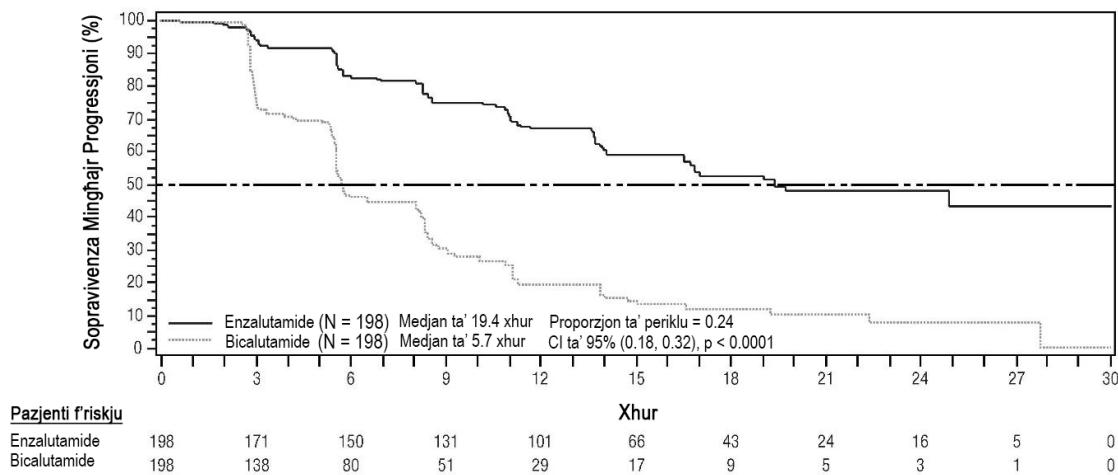


Figura 6: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni fl-istudju STRIVE (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Studju 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija b'CRPC metastatiku)

L-istudju TERRAIN kelli rreġistrati 375 pazjent li qatt ma hadu kimoterapija u terapija antiandroġen b'CRPC metastatiku li ntgħażlu b'mod każwali biex jircieu jew enzalutamide f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 184) jew bicalutamide f'doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 191). Il-PFS medjana kienet 15.7 xhur għal pazjenti fuq enzalutamide kontra 5.8 xhur għal pazjenti fuq bicalutamide [HR = 0.44 (CI ta' 95%: 0.34, 0.57, p < 0.0001)]. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni kienet definita bħala evidenza oġġettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku minn reviżjoni ċentrali indipendent, avvenimenti relatati mal-iskeletru, bidu ta' terapija b'antineoplastici ġidha jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema jseħħ l-ewwel. Ĝie osservat beneficiċju konsistenti fuq il-PFS fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha speċifikati minn qabel.

Studju MDV3100-03 (PREVAIL) (pazjenti b'CRPC metastatiku li qatt ma hadu kimoterapija fil-passat)

Total ta' 1717-il pazjent, li qatt ma hadu l-kimoterapija fil-passat, asintomatici jew bi ftit sintomi, intgħażlu b'mod każwali fi proprorzjon ta' 1:1 biex jircieu jew enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 872) jew plaċebo 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 I jew II), u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti medicinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni jew kundizzjoni li tista' tippredispóni aċċessjoni, u pazjenti b'uġiġh moderat jew sever minn kanċer tal-prostata, ġew eskużi. Il-kura tal-istudju kompliet sal-progressjoni tal-marda (evidenza ta' progressjoni radjografika, avveniment relatit mal-iskeletru, jew progressjoni klinika) u l-bidu ta' jew kimoterapija čitotossika jew medicina investigattiva, jew sa meta seħħet tosсиċità inaċċettabbli.

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linja baži 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 puntegħ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0, u 32% tal-pazjenti kellhom puntegħ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 1. L-evalwazzjoni tal-uġiġh fil-linja baži 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-Ugħiġ (Brief Pain Inventory Short Form) (l-agħar uġiġħ matul l-ahħar 24 siegħa fuq skala minn 0 sa 10). Madwar 45% tal-pazjenti kellhom mard tat-tessut artab li seta' jitkejjel mad-dħul fl-istudju, u 12% tal-pazjenti kellhom metastasijiet vixxerali (tal-pulmun u/jew tal-fwied).

Il-punti aħħarin tal-effiċċaċja 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 čitotossika, l-ahjar rispons globali tat-tessut artab, żmien ghall-ewwel avveniment relatit mal-iskeletru, rispons tal-PSA (tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), iż-żmien għall-progressjoni PSA, u ż-żmien għal degradazzjoni tal-puntegħ totali FACT-P.

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

Fl-analizi interim spċifikata minn qabel għas-soppravivenza globali meta ġew osservati 540 kaž ta' mewt, il-kura b'enżalutamide uriet titjib statistikament sinifikanti fis-soppravivenza globali meta mqabbla mal-kura bil-plaċebo bi tnaqqis ta' 29.4% fir-riskju ta' mewt [HR = 0.706 (CI ta' 95%: 0.60; 0.84), p < 0.0001]. Analizi aġġornata tas-soppravivenza twettqet meta ġew osservati 784 kaž ta' mewt. Ir-riżultati minn din l-analizi kienu konsistenti ma' dawk mill-analizi interim (Tabella 4). Fl-analizi aġġornata 52% tal-pazjenti kkurati b'enżalutamide u 81% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo kienu rċiev terapiji sussegwenti għal CRPC metastatiku li jistgħu jtawlu s-soppravivenza globali.

Analizi finali tad-dejta ta' 5 snin ta' PREVAIL uriet li nżammet żieda statistikament sinifikanti fis-soppravivenza globali fil-pazjenti kkurati b'enżalutamide meta mqabbla mal-plaċebo [HR = 0.835, (CI ta' 95%: 0.75, 0.93); valur p = 0.0008] minkejja li 28% tal-pazjenti qelbu mill-plaċebo għal enżalutamide. Ir-rata tal-OS ta' 5 snin kienet ta' 26% għall-parti ta' enżalutamide meta mqabbla ma' 21% għall-parti tal-plaċebo.

Tabella 4: 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 ¹		p < 0.0001
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²		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 ¹		p = 0,0002
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²		0.77 (0.67, 0.88)
Analizi ta' sopravivenza wara 5 snin		
Numru ta' mwiet (%)	689 (79)	693 (82)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	35.5 (33.5, 38.0)	31.4 (28.9, 33.8)
Valur p ¹		p = 0.0008
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²		0.835 (0.75, 0.93)

NR = Ma ntlahaqx.

1. Il-valur p inkiseb minn log-rank test mhux stratifikat

2. Il-Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' perikli proporzjonali mhux stratifikat. Proporzjon ta' Periklu <1 jiffavorixxi enzalutamide

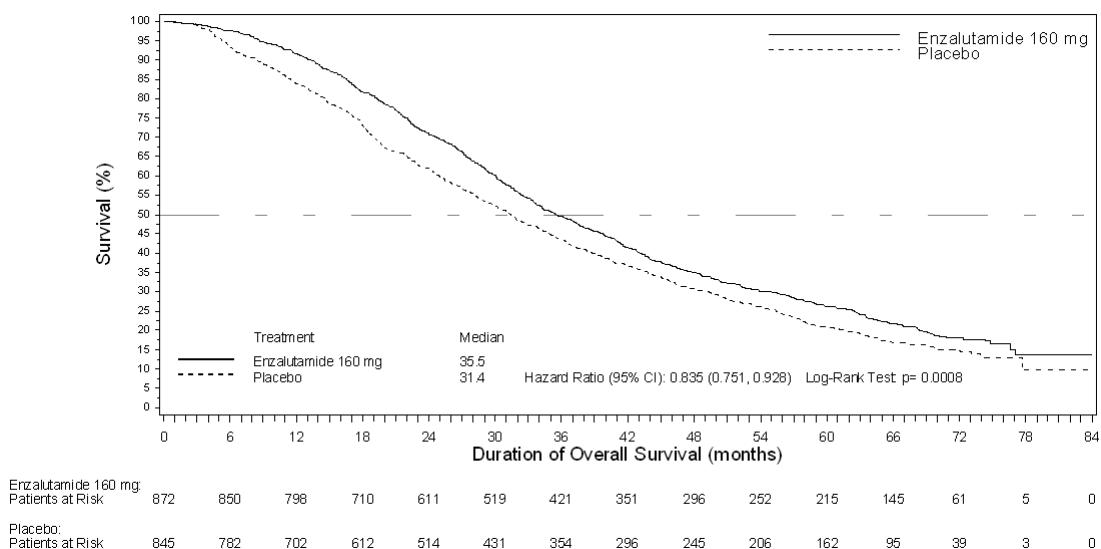


Figura 7: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali bbażati fuq analizi tas-sopravivenza wara 5 snin fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tigi kkurata)

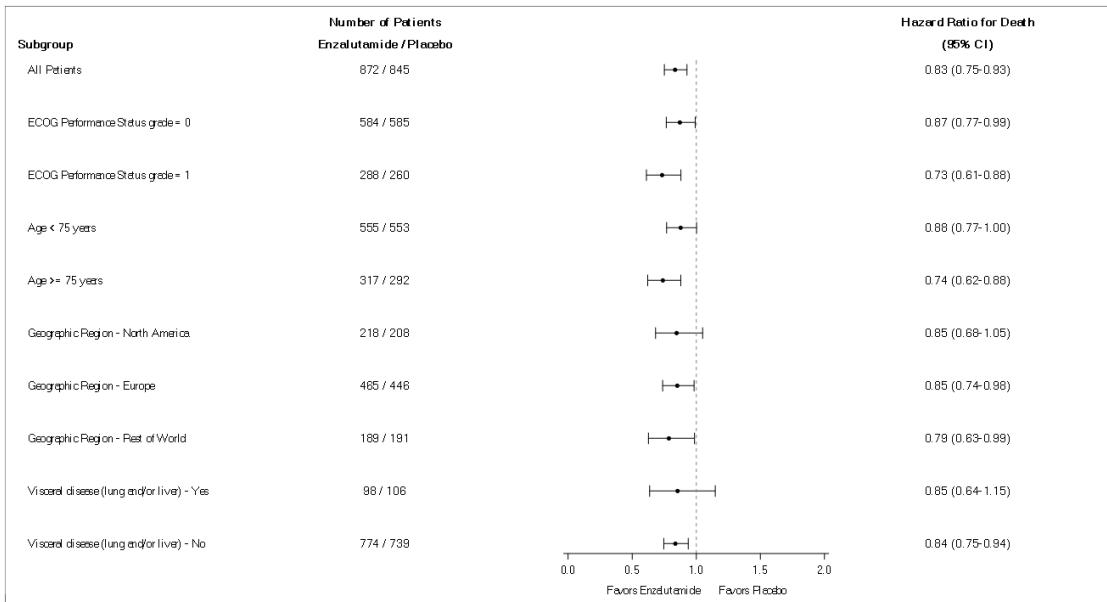
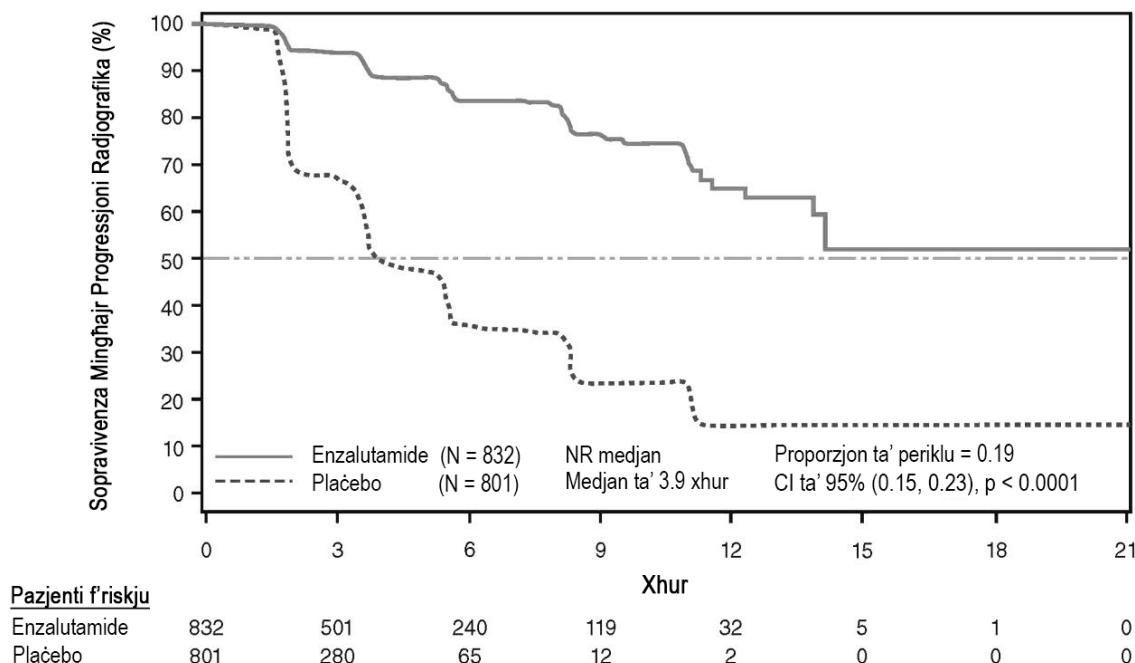


Figura 8: Analizi tas-sopravivenza globali wara 5 snin skont is-sottogrupp: Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95% fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Fl-analizi rPFS specifikata minn qabel, intwera titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura b'nuqqas ta' 81.4% fir-riskju ta' progressjoni radjografika jew mewt [HR = 0.19 (CI ta' 95%: 0.15, 0.23), p < 0.0001]. Mija u tmintax il-pazjent (14%) ikkurati b'enjalutamide u 321 (40%) tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo kellhom avveniment. L-rPFS medjan ma ntlaħaqx (CI ta' 95%: 13.8, mhux milhuq) fil-grupp ikkurat b'enjalutamide, u kien ta' 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 5.4) fil-grupp ikkurat bil-plaċebo (Figura 9). Benefiċċeu rPFS konsistenti ġie osservat fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti specifikati minn qabel (ez. età, prestazzjoni ECOG fil-linja bazi, PSA u LDH fil-linja bazi, il-puntegg Gleason meta saret id-dijanjos, 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 = 0.31 (CI ta' 95%: 0.27, 0.35), p < 0.0001]. L-rPFS medjan kien ta' 19.7 xhur fil-grupp ta' enjalutamide u 5.4 xhur fil-grupp tal-plaċebo.



Fiż-żmien tal-analiżi primarja kien hemm 1,633 pazjent magħżula b'mod każwali.

Figura 9: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

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

Il-medjan taż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija citotossika 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=0.35 (CI ta' 95%: [0.30, 0.40], p<0.0001)].

Il-proporzjon ta' pazjenti kkurati b'enzalutamide b'mard li jitkejjel fil-linjalba baži li kellhom rispons oġgettiv 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 oġgettiv 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 gew irappurtati f'19.7% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbla ma' 1.0% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo, u risponsi parżjali gew irappurtati 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%: 0.61, 0.84) p < 0.0001]. Avveniment relatat mal-iskeletru ġie definit bħala terapija bir-radjazzjoni jew operazzjoni fl-ghadu għal kanċer tal-prostata, ksur patologiku tal-ghadu, kompressjoni tas-sinsla, jew bidla tat-terapija antineoplastika biex tikkura wǵiġi fl-ghadu. L-analiżi inkludiet 587 avveniment relatati mal-iskeletru, li minnhom 389 avveniment (66.3%) kien radjazzjoni lill-ghadu, 79 avveniment (13.5%) kien kompressjoni tas-sinsla, 70 avveniment (11.9%) kien ksur patologiku tal-ghadu, 45 avveniment (7.6%) kien bidla fit-terapija antineoplastika biex tikkura wǵiġi fl-ghadu, u 22 avveniment (3.7%) kien operazzjoni fl-ghadu.

Pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide urew rata totali ta' rispons ghall-PSA ogħla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linjalba baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew plaċebo, 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'enjalutamide, u 2.8 xhur għall-pazjenti li rċivew plaċebo [HR=0.17, (CI ta' 95%: 0.15, 0.20), p<0.0001].

Il-kura b'enjalutamide naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni FACT-P b'37.5% meta mqabbla ma' plaċebo (p<0.0001). Iż-żmien medjan għad-degradazzjoni f'FACT-P kien ta' 11.3 xhur fil-grupp ta' enjalutamide u 5.6 xhur fil-grupp tal-plaċebo.

Studju CRPC2 (AFFIRM) (pazjenti b'CRPC metastatiku li rċivew kimoterapija fil-passat)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' enjalutamide f'pazjenti b'kanċer (CRPC li rċivew docetaxel u li kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew li ġew sottoposti għal orkijektomija ġew ivvalutati fi prova klinka multiċentrika ta' fazi 3, ikkontrollata bi plaċebo, fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali. Total ta' 1,199 pazjent ġew magħżula b'mod każwali 2:1 biex jircieu jew enjalutamide oralment f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 800) jew plaċebo darba kuljum (N = 399). Il-pazjenti thallew jieħdu 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 ikomplu l-kura sal-progressjoni tal-marda (definita bħala progressjoni radjografika kkonfermata jew il-fatt li jitfaċċa każ b'rabbta skeletrika) u l-bidu ta' kura antineoplastika sistemika ġdidha, tossicittà inacċettabbli, jew twaqqif (withdrawal).

Il-karatteristiċi demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linjal baži 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% Oħrajn. Il-punteggiekk ta' prestazzjoni tal-ECOG kien 0 - 1 f'91.5% tal-pazjenti u 2 fi 8.5% tal-pazjenti; 28% kellhom punteggiekk medjan fuq l-Inventarju Qasir tal-Ugħiġ (Brief Pain Inventory) ta' ≥ 4 (medjan tal-agħar ugħiġ 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-ghadam 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 jieħdu bisfosfonati fil-linjal baži.

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

L-analīzi interim speċifikata minn qabel fil-protokoll wara 520 mewta wriet superjorità statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti kkurati b'enjalutamide meta mqabbla ma' plaċebo (Tabella 5 u Figuri 10 u 11).

Tabella 5: Sopravivenza globali ta' pazjenti kkurati jew b'enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tikkura)

	Enzalutamide (N = 800)	Plaċebo (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 ¹	p < 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.63 (0.53, 0.75)	

NR = Ma Ntlaħaqx.

1. Il-valur P inkiseb minn log rank test isseparat skont il-puntegg ta' stat ta' prestazzjoni ECOG (0-1 vs. 2) u l-puntegg ta' wġiġħ medju (< 4 vs ≥ 4)

2. Il-Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide

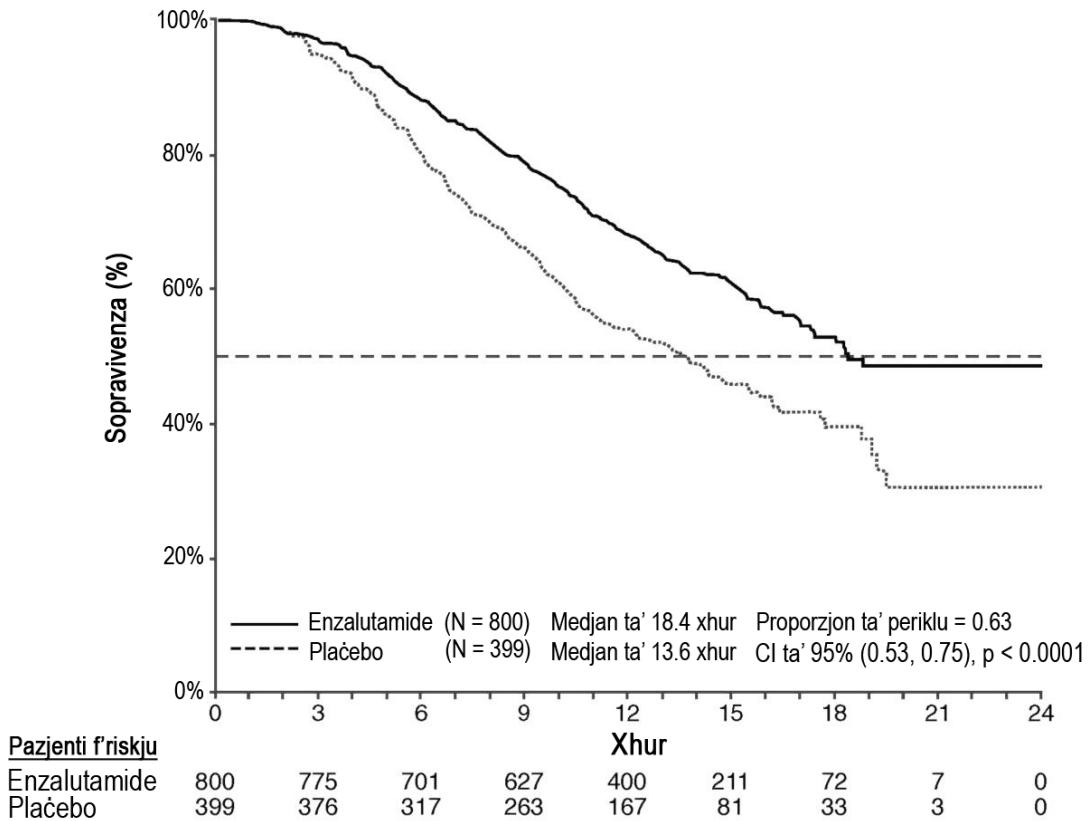
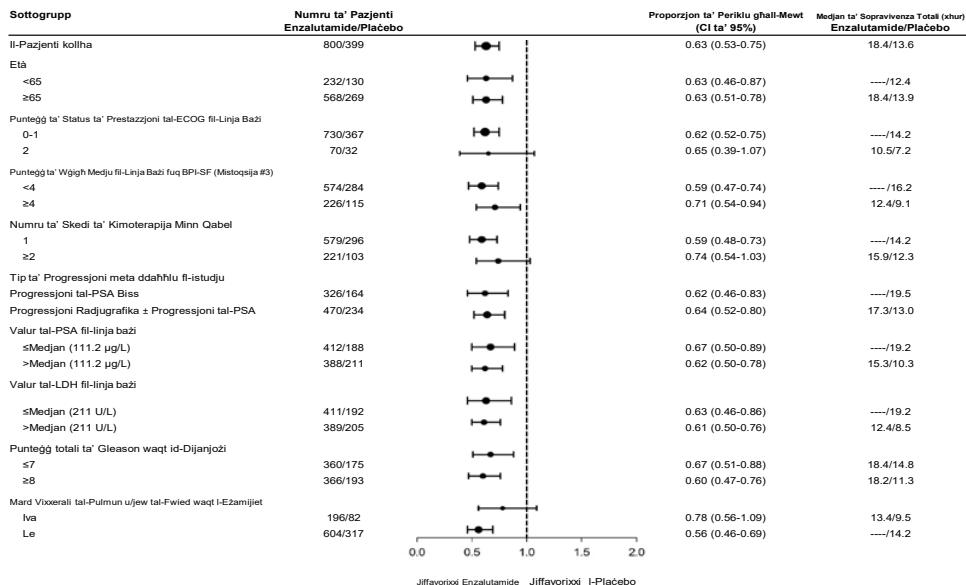


Figura 10: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tiġi kskurata)



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

Figura 11: Sopravivenza globali skont is-sottogrupp fl-istudju AFFIRM – Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%

Minbarra t-titjib li ġie osservat fis-sopravivenza globali, il-punti ta' tniem sekondarji ewlenin (il-progressjoni tal-PSA, is-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika u l-ħin sal-ewwel każ b'rabta skeletrika) kieni jiffavorixxu enzalutamide u kieni 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-ġħadam jew aktar fl-iskan tal-ġħadam, kienet 8.3 xhur għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 2.9 xhur għall-pazjenti li rċivew plaċebo [HR = 0.40, CI ta' 95%: 0.35, 0.47), p < 0.0001]. L-analizi kienet tinvolvi 216-il mewt mingħajr progressjoni dokumentata u 645 każ ta' progressjoni dokumentata, li minnhom 303 (47%) kieni dovuti għal progressjoni fit-tessut artab, 268 (42%) kieni dovuti għal progressjoni tal-leżjonijiet fl-ġħadam u 74 (11%) kieni dovuti kemm għat-tessut artab kif ukoll għal-leżjonijiet fl-ġħadam.

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 rċivew plaċebo (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 rċivew plaċebo [HR = 0.25, CI ta' 95%: 0.20, 0.30), 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 xahar għall-pazjenti li rċivew plaċebo [HR = 0.69, CI ta' 95%: 0.57, 0.84), p < 0.0001]. Każ b'rabta skeletrika ġie definit bhala terapija ta' radjazzjoni jew operazzjoni fl-ġħadam, ksur patologiku tal-ġħadam, kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi kkurat l-uġiġ fl-ġħadam. L-analizi kienet tinvolvi 448 każ b'rabta skeletrika, li minnhom 277 każ (62%) kieni radjazzjoni fl-ġħadam, 95 każ (21%) kieni kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, 47 każ (10%) kieni ksur patologiku tal-ġħadam, 36 każ (8%) kieni bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi kkurat l-uġiġ fl-ġħadam, u 7 każżejjiet (2%) kieni operazzjoni fl-ġħadam.

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 kieno qed jirċievu enzalutamide (160 mg darba kuljum) wara mill-inqas 24 ġimħa ta' kura b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone. L-rPFS medjan (is-sopravivenza radjologika mingħajr progressjoni, il-punt aħħari 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' ≥ 50% mil-linja bażi) kien 22.4% (CI ta' 95%: 17.0, 28.6). Ghad-69 pazjent li preċedentement kieni rċivew 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). Għall-145 pazjent li ma kinux irċivew 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-raquni wara din is-sejba attwalment mhijiex magħrufa. It-tfassil tal-istudju la seta' jidher li ġiex huma l-pazjenti li x'aktarx jibben, u lanqas f'liema ordni l-ahjar jittieħdu enzalutamide u abiraterone.

Anzjani

Mill-4,403 pazjent fil-provi kliniči kkontrollati li rċivew enzalutamide, 3,451 pazjent (78%) kellhom 65 sena jew aktar u 1,540 pazjent (35%) kellhom 75 sena u aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċċja bejn dawn il-pazjenti anzjani u pazjenti iż-ġegħi fl-ġebha.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunżjat għall-obbligu li jigu ppreżentati 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 prekliniči, 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-plažma huma fit (proporzjon massimu sal-minimu ta' 1.25). It-tnejħija ta' enzalutamide ssir prinċipalment permezz tal-metabolizmu tal-fwied, li jiproduċi metabolit attiv li huwa attiv daqs enzalutamide u jiċċirkola b'madwar l-istess konċentrazzjoni tal-plažma bħal enzalutamide.

Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi tal-plažma (C_{max}) ta' enzalutamide f'pazjenti jiġu 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 µg/mL (koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV] ta' 23%) u 12.7 µg/mL (CV ta' 30%) rispettivament.

L-ikel m'għandu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-livell ta' assorbiment. Fi provi kliniči, Xtandi ġie amministrat mingħajr ma nghata 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-mohħħ.

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

Bijotrasformazzjoni

Enzalutamide jiġi metabolizzat b'mod estensiv. Hemm żewġ metaboliti ewlenin fil-plažma 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 ghall-metabolit carboxylic acid minn carboxylesterase 1, li għandu wkoll rwol minuri fil-metabolizmu ta' enzalutamide ghall-metabolit carboxylic acid. N-desmethyl enzalutamide ma giex 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-tnejħħija apparenti medja (CL/F) ta' enzalutamide fil-pazjenti tvarja minn 0.520 sa 0.564 L/siegħa.

Wara l-amministrazzjoni orali ta' ^{14}C -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 jinibixxu it-trasportaturi li ġejjin f'konċentrazzjonijiet 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 fissta' enzalutamide u l-metabolit attiv f'pazjenti individwali baqgħu kostanti għal aktar minn sena ta' terapija kronika, u dan juri farmakokinetika linear i-fiż-żmien ladarba jintlaħaq l-istat fiss.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq ebda studju formalji tal-indeboliment tal-kliewi għal enzalutamide. Pazjenti bi kreatinina fis-serum > 177 μmol/L (2 mg/dL) ġew eskużi mill-istudji kliniči. Abbaži ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'valuri ta' tneħhiha 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 ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) jew b'mard tal-kliewi fl-ahhar stadju, u hija rakkomandata kawtela meta jiġu kkurati dawn il-pazjenti. Mhuwiex probabbli li enzalutamide jitneħha b'mod sinifikanti b'emodjalizzi intermittenti jew dijalizi peritoneali ambulatorja kontinwa.

Indeboliment tal-fwied

L-indeboliment tal-fwied ma kellux effett qawwi fuq l-esponent 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 għiet 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 differenti b'karatteristici 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 żdiedu b'29% u naqas bi 11% rispettivament, u l-AUC u C_{max} ta' enzalutamide f'individwi b'indeboliment sever żdiedu b'5% u naqas b'41% rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bhala kontroll. Ghall-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 żdiedu b'14% u naqas bi 17% rispettivament u l-AUC u C_{max} f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever żdiedu b'34% u naqas b'27% rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bhala kontroll.

Razza

Il-parti l-kbira tal-pazjenti fl-istudji kliniči kkontrollati (> 75%) kienu Kawkasi. Abbaži ta' dejta farmakokinetika minn studji f'pazjenti Ĝappuniżi u Ċiniżi bil-kanċer tal-prostata, ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponenti bejn il-popolazzjoni. M'hemm dejta biżżejjed biex tevalwa d-differenzi potenziali fil-farmakokinetika ta' enzalutamide f'ravez oħrajn.

Anzjani

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

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

Il-kura b'enzalutamide ta' ġriedien tqal irriżultat f'żieda fl-inċidenza ta' mwiet embrijofetal u tibdil estern u skeletriku. L-istudji dwar il-fertilityà ma twettqux b'enzalutamide, iżda fl-istudji fil-firien (4 u 26 ġimgha) u l-klieb (4, 13 u 39 ġimgha), ġew innutati atrofija, aspermija/ipspermija, u

ipertrofija/iperplazija fis-sistema riproduttiva, f'konformità mal-attività farmakologika ta' enzalutamide. Fl-istudji fil-ġrieden (4 ġimghat), firien (4 u 26 ġimgha) u l-krieb (4, 13, u 39 ġimgha), il-bidliet fl-organi riproduttivi assocjati ma' enzalutamide kienu jikkonsistu fi tnaqqis fil-piż tal-organu, b'atrofija tal-prostata u tal-epididimi. Iperetrofija u/jew iperplazija taċ-ċelluli Leydig gew osservati fil-ġrieden (4 ġimghat) u fil-krieb (39 ġimgha). Bidliet addizzjonali fit-tessuti riproduttivi kienu jinkludu ipertrofija/iperplazija tal-glandola pitwitarja u atrofija fl-infafet seminali fil-firien u ipospermija fit-testikoli u degenerazzjoni tat-tubulu seminiferuż fil-krieb. Giet innutata differenza bejn is-sessi fil-glandoli mammarji tal-firien (atrofija fil-firien irgiel u iperplazija lobulari fil-firien nisa). Il-bidliet fl-organi riproduttivi fiż-żewġ speċi kienu konsistenti mal-attività farmakologika ta' enzalutamide u treċċgħu lura jew fiequ parżjalment wara perjodu ta' rkupru ta' 8 ġimghat. Ma kien hemm ebda bidla importanti oħra fil-patologija klinika jew l-istopatologija fi kwalunkwe sistema oħra tal-organi, inkluż il-fwied, fiż-żewġ speci.

Studji f'firien li kienu tqal urew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lill-feti. Wara l-ghoti orali ta' ^{14}C -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-radioattività massima fil-fetu ntlaħqet 4 sighat wara l-ghoti u kienet aktar baxxa minn dik fil-plażma materna bi proporzjon ta' tessut/plażma ta' 0.27. Ir-radioattività fil-fetu naqset għal 0.08 darbiet tal-konċentrazzjoni massima 72 siegħa wara l-ghoti.

Studji f'firien li kienu jreddgħu wrew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew fil-ħalib tal-firien. Wara l-ghoti orali ta' ^{14}C -enzalutamide radjotikkettat lil firien li kienu qed ireddgħu f'doża ta' 30 mg/kg (~1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radioattività massima fil-ħalib intlaħqet 4 sighat wara l-ghoti u kienet sa 3.54 darbiet oħla minn dik fil-plażma materna. Ir-rizultati tal-istudju wrew ukoll li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lit-tessuti tal-frieh tal-firien permezz tal-ħalib, u sussegwentement jiġu eliminati.

Enzalutamide ttestja negattiv għal ġenotossicità f'batterija standard ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*. Fi studju ta' 6 xħur fi ġriend transġeniċi rasH2, enzalutamide ma wera l-ebda potenzjal karcinoġeniku (nuqqas ta' sejbiet neoplastici) f'doži sa 20 mg/kg kuljum ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), li rrizultaw f'livelli ta' esponiment fil-plażma simili għall-esponent kliniku ($\text{AUC}_{24\text{h}} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) f'pazjenti b'mCRPC li kienu qed jirċievu 160 mg kuljum.

L-ghoti ta' dožagg ta' enzalutamide kuljum lill-firien għal sentejn ipproduċa inċidenza miżjud ta' sejbiet neoplastici. Dawn kienu jinkludu thymoma beninna, fibroadenoma fil-glandoli mammarji, tumuri beninni taċ-ċelluli Leydig fit-testikoli, papilloma fl-urotelju u karċinoma tal-bużżeqqieq tal-awrina fl-irgiel, tumuri beninni taċ-ċelluli granulosa tal-ovarji fin-nisa u adenoma tal-pars distalis pitwitarja fiż-żewġ sessi. Ir-rilevanza fil-bniedem ta' timoma, adenoma pitwitarja u fibroadenoma tal-glandoli mammarji, kif ukoll papilloma tal-urotelju u karċinoma tal-bużżeqqieq tal-awrina, ma tistax tiġi eskużu.

Enzalutamide ma kienx fototossiku *in vitro*.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

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 medicinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet specjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura u tal-kontenit 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 specjali għar-rimi u għal immaniġgar iehor

Xtandi m'għandux jintmess minn persuni ħlief il-pazjent jew dawk li jieħdu ħsiebu. Abbaži ta' dan il-mekkaniżmu ta' azzjoni u t-tossicità embrijofetali li ġiet osservat fil-għrieden, Xtandi jista' jagħmel il-ħsara lil fetu li qed jiżviluppa. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu kapsuli ta' Xtandi li jkunu miftuhin jew li jkollhom xi ħsara mingħajr proteżżejjoni, eż. ingwanti. Ara sezzjoni 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-liġijiet 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/1/13/846/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Ġunju 2013
Data tal-aħħar tiġid: 08 ta' Frar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xtandi – 40 mg pilloli miksijsa b’rita
Xtandi – 80 mg pilloli miksijsa b’rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xtandi – 40 mg pilloli miksijsa b’rita
Kull pillola miksijsa b’rita fiha 40 mg ta’ enzalutamide.

Xtandi – 80 mg pilloli miksijsa b’rita
Kull pillola miksijsa b’rita fiha 80 mg ta’ enzalutamide.

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksijsa b’rita.

Xtandi – 40 mg pilloli miksijsa b’rita
Pilloli miksijsa b’rita – tondi, sofor, imnaqqxa b’E 40.

Xtandi – 80 mg pilloli miksijsa b’rita
Pilloli miksijsa b’rita – ovali, sofor, imnaqqxa b’E 80.

4. TAGħrif KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xtandi hu indikat għal:

- kura ta’ rġiel adulti b’kanċer metastatiku tal-prostata sensittiv ghall-ormoni (mHSPC, *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) flimkien ma’ terapija ta’ privazzjoni tal-androġen (ara sezzjoni 5.1).
- kura ta’ rġiel adulti b’kanċer mhux metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni (CRPC) ta’ riskju għoli (ara sezzjoni 5.1).
- kura tal-kanċer metastatiku CRPC 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 CRPC f’irġiel adulti li l-marda tagħhom tkun żviluppat waqt jew wara terapija b’docetaxel.

4.2 Pożologija u metodu ta’ kif għandu jingħata

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

Pożologija

Id-doża rakkommandata hija 160 mg ta’ enzalutamide (erba’ pilloli miksijsa b’rita ta’ 40 mg jew żewġ pilloli miksijsa b’rita ta’ 80 mg) bħala doža waħda orali kuljum.

Kastrazzjoni medika b’analogue 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-ħin li suppost, id-doża preskritta għandha tittieħed kemm jista' jkun viċin il-ħin li suppost ittieħdet. Jekk pazjent jonqos milli jieħu d-doża għal ġurnata shiha, il-kura għandha titkompla fil-jum ta' wara bid-doża li tittieħed is-soltu kuljum.

Jekk pazjent jesperjenza tossiċità ta' Grad ≥ 3 jew reazzjoni avversa intollerabbi, id-doża għandha titwaqqaf għal ġimħa 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-užu flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP2C8

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tħad-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-ahħar stadju (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xtandi huwa għal użu orali. Il-pilloli miksija b'rita m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jintmagħdu, iżda għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma, u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Nisa tqal jew li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.6 u 6.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-užu

Riskju ta' aċċessjoni

L-užu ta' enzalutamide ġie assoċjat ma' aċċessjonijet (ara sezzjoni 4.8). Id-deċiżjoni li titkompla l-kura f'pazjenti li jiżviluppaw aċċessjonijiet 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 fì żmien qasir inkluż aċċessjoni, uġiġi ta' ras, konfużjoni, nuqqas ta' vista, u disturbi newroloġici u viżwali oħra, b'ipertensjoni assoċjata jew mingħajrha. Dijanjosi ta' PRES teħtieg konferma mill-immaġni tal-moħħ, preferibbilment immaġni b'reżonanza manjetika (MRI). It-twaqqif ta' Xtandi f'pazjenti li jiżviluppaw PRES huwa rakkomandat.

Tumuri Malinni Primarji Ohrajn

Fl-istudji klinici gew irappurtati kazijiet ta' tumuri malinni primarji ohrajn f'pazjenti kkurati b'enjalutamide. Fi studji klinici ta' faži 3, l-avvenimenti avversi irappurtati bl-aktar mod frekventi f'pazjenti kkurati b'enjalutamide, u ogħla mill-plaċebo, kienu kanċer fil-bużżeq tal-awrina (0.3%), adenokarċinoma tal-kolon (0.2%), karċinoma taċ-ċelluli transitorji (0.2%) u karċinoma taċ-ċelluli transitorji tal-bużżeq tal-awrina (0.1%).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu minnufih l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk jinnotaw l-iżvilupp ta' sinjal ta' ħruġ ta' demm gastrointestinali, ematurja makroskopika, jew sintomi oħra bħal disurja, jew urġenza biex wieħed jagħmel l-awrina waqt il-kura b'enjalutamide.

L-użu flimkien ma' prodotti mediciinali oħra

Enjalutamide huwa induttur potentiel tal-enzimi u jista' jwassal biex tintilef l-effikaċja ta' diversi prodotti mediciinali li jintużaw komunement (ara l-eżempji fis-sezzjoni 4.5). Għaldaqstant għandha ssir reviżjoni tal-prodotti mediciinali użati flimkien meta tinbeda l-kura b'enjalutamide. L-użu ta' enjalutamide flimkien ma' prodotti mediciinali 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 antikoagulant 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 enjalutamide ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Indeboliment tal-fwied sever

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

Mard kardjavaskulari riċenti

L-istudji ta' faži 3 eskludew pazjenti b'infart mijokardijaku riċenti (fl-ahħar 6 xhur) jew angīna mhux stabbi riċenti (fl-ahħar 3 xhur), insuffiċjenza tal-qalb meqjusa mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA) bhala 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'rċetta 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 mediciinali 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-sigurta u l-effikaċja tal-użu ta' Xtandi flimkien mal-kimoterapija čitottoska ma ġewx determinati. Il-koamministrazzjoni ta' enjalutamide m'għandha l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti ġol-vini (ara sezzjoni 4.5); madankollu, żieda fl-okkorrenza ta' newtropenja indotta minn docetaxel ma tistax tigħiġi eskużu.

Reazzjonijiet ipersensittivi

Reazzjonijiet ipersensittivi kkawżati minn sintomi inkluži, imma mhux limitati għal, raxx, jew edema tal-wiċċi, tal-ilsien, tax-xoffa jew faringjali, ġew osservati ma' enzalutamide (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs) ġew irrapportati b'enzalutamide. Fil-ħin tal-preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jiġu avżati bis-sinjal u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda.

Eċċipjenti

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

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

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

Inhibituri ta' CYP2C8

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

Inhibituri ta' CYP3A4

CYP3A4 għandu rwol żgħir fil-metaboliżmu ta' enzalutamide. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inhibitur qawwi ta' CYP3A4 - itraconazole (200 mg darba kuljum) - lil individwi rgiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet b'41% filwaqt li s-C_{max} ma nbidilx. Ghall-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' inhibituri 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 rgiel 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 meħtieg meta Xtandi jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP2C8 jew CYP3A4.

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

Induzzjoni ta' enzimi

Enzalutamide huwa induttur potentieli tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' hafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, interazzjoni ma' hafna prodotti medicinali komuni li huma substrati tal-enzimi jew trasportaturi hija mistennija. It-tnaqqis fil-konċentrazzjoni jiet tal-plażma jista' jkun sostanzjali, u jista' jwassal għal telf jew tnaqqis tal-effett kliniku. Hemm ukoll ir-riskju ta' żieda fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi. L-enzimi li jistgħu jiġi indotti jinkludu CYP3A fil-fwied u l-imsaren, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, u uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - enzimi ta' konjugazzjoni ma' glucuronide). Xi trasportaturi jistgħu wkoll jiġi indotti, eż. il-proteina ta' rezistenza għal medicini multipli 2 (MRP2) u l-polypeptide li tittrasporta anjoni organici 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/m^2 permezz ta' infużjoni kull 3 ġimħat). 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' certi prodotti medicinali li jiġu eliminati permezz tal-metabolizmu 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 medicinali għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela. Huwa suspettati li r-riskju ta' hsara fil-fwied wara amministrazzjoni ta' paracetamol ikun oħla f'pazjenti li fl-istess hin ikunu qegħdin jiġu kkurati b'indutturi tal-enzimi.

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

- Analgežiċi (eż. fentanyl, tramadol)
- Antibiotiċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Ağġenti kontra l-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Antiepilettici (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsikotiċi (eż. haloperidol)
- Antitrombotiči (eż. acenocoumarol, warfarina, clopidogrel)
- Imblokkaturi beta (eż. bisoprolol, propranolol)
- Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċeju (eż. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Glikosidi kardijaċi (eż. digoxin)
- Kortikosterojdi (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Antivirali għall-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Ipnotiċi (eż. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosoppressant (eż. tacrolimus)
- Inhibituri tal-pompa tal-protoni (eż. omeprazole)
- Statins immetabolizzati minn CYP3A4 (eż. atorvastatin, simvastatin)
- Ağġenti tat-tirojde (eż. levothyroxine)

Il-potenzjal ta' induzzjoni shiha 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 jimmanfestaw ruħhom qabel. Pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti medicinali 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'każjiġiet 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 l-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 medicinali li jkun qed jittieħed 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 żidet 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 inibitura tat-trasportatur tal-effluss P-gp. Kien osservat effett imibitorju ħafif ta' enzalutamide fuq P-gp fi stat fiss fi studju f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li rċivew doża orali waħda ta' digoxin bħala substrat ta' P-gp sonda qabel u fl-istess hin ma' enzalutamide (għotxi fl-istess hin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dožaġġ ta' darba kuljum ta' 160 mg

enzalutamide). L-AUC u s-C_{max} ta' digoxin naqsu b'33% u 17%, rispettivament. Prodotti mediciinati b'medda terapeutika 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-ahjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Substrati ta' BCRP

Fi stat fiss, enzalutamide ma kkawżax bidla klinikament sinifikanti fl-esponimenti għal rosuvastatin bhala substrat tal-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) sonda f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li rċievew doża orali waħda ta' rosuvastatin qabel u fl-istess hin ma' enzalutamide (għot i-fl-istess hin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dožaġġ ta' darba kuljum ta' 160 mg enzalutamide). L-AUC ta' rosuvastatin żidiet b'14% filwaqt li s-C_{max} naqas b'6%. Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta substrat ta' BCRP jingħata flimkien ma' Xtandi.

Substrati ta' MRP2, OAT3 u OCT1

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

Prodotti medicinali li jtawlu l-intervall tal-QT

Peress li trattament bi privazzjoni tal-androġen tista' ttawwal l-intervall tal-QT, l-użu konkomitanti ta' Xtandi ma' prodotti medicinali magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT jew prodotti medicinali li jistgħu jwasslu għal Torsade de pointes bħal klassi IA (eż. quinidine, disopyramide) jew klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) prodotti medicinali antiarritmiċi, methadone, moxifloxacin, antipsikotici, eċċ., għandhom jiġi evalwati b'attenżjoni (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-esponimenti għal enzalutamide. Fil-provi kliniči, Xtandi ġie amministrat mingħajr ma nghata każ tal-ikel.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu johorġu tqal

M'hemm ebda dejta umana dwar l-użu ta' Xtandi fit-tqala u dan il-prodott medicinali mhux qiegħed għal użu f'nisa li jistgħu johorġu tqal. Din il-mediċina tista' tikkawża hsara lit-tarbija li għadha ma twelidix jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittieħed minn nisa li huma tqal (ara sezzjoni 4.3, 5.3, u 6.6).

Kontraċċejjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mħuwiex magħruf jekk enzalutamide jew il-metaboliti tiegħi 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' kontraċċejjoni waqt il-kura u għal 3 xhur wara li tispicċa l-kura. Studji fuq l-annimali wrew tosċiċċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Enzalutamide huwa kontraindikat f'nisa li huma tqal jew li jistgħu johorġu tqal (ara sezzjoni 4.3, 5.3, u 6.6).

Treddiġħ

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xtandi jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li ġew irrappurtati episodji psikjatriċi u newroloġici inkluz aċċessjoni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu rakkommandati dwar ir-riskju potenzjali li jesperjenzaw episodju psikjatriku jew newroloġiku waqt li jsuqu jew iħaddmu magni. Ma twettqu ebda studji biex jiġu evalwati 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, pressjoni għolja, ksur, u waqgħat. Reazzjonijiet avversi importanti ofha jinklu mard tal-qalb iskemiku u aċċessjoni.

Aċċessjonijiet seħħew f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide, 0.2% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo u 0.3% tal-pazjenti kkurati b'bicalutamide.

Kažijiet 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 kliniči huma mniżżlin hawn taħt skont il-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bir-reazzjonijiet l-aktar serji ppeżentati l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi identifikati fil-provi kliniči kkontrollati u wara t-tqegħid fis-suq

Klassifika tas-sistema tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni: lewkopenija, newtropenija Mhux magħruf*: tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf*: edema tal-wiċċ, edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema faringeali
Disturbi psikjatriċi	Komuni: ansjetà Mhux komuni: alluċinazzjonijiet viżivi.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni: uġiġi ta' ras, indeboliment tal-memorja, amnesija, disturb fl-attenzjoni, dysgeusia, sindrome tas-saqajn bla kwiet Mhux komuni: disturb konoxxittiv, aċċessjoni Mhux magħruf*: sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri .
Disturbi fil-qalb	Komuni: mard tal-qalb iskemiku† Mhux magħruf*: titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna: fwawar, pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	Mhux magħruf*: dardir, rimettar, dijareja.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħbi il-ġilda	Komuni: ġilda xotta, hakk Mhux magħruf*: eritema multiformi, raxx
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna: ksur‡ Mhux magħruf*: majalġja, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġi fid-dahar.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni: ġinekomastija
Disturbi generali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna: astenja, għeja
Korriġment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni ħafna: waqgħha

* Rapporti spontanji minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

⌘ Kif evalwat minn SMQs dojoq ta' ‘Konvulżjonijiet’ inkluži konvulżjoni, konvulżjoni grand mal, aċċessjonijiet parżjali kumplessi, aċċessjonijiet parżjali, u status ta’ epilepticus. Dawn jinkludu kažijiet rari ta’ aċċessjoni b’kumplikazzjonijiet li jwasslu ghall-mewt.

† Kif evalwat minn SMQs dojoq ta’ ‘Infart Mijokardijaku’ u ‘Mard tal-Qalb Iskemiku Iehor’ inkluži t-termeni ppreferuti li gejjin osservati f’tal-inqas żewġ pazjenti fi studji ta’ fażi 3 kkontrollati bi plaċebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali: anġina pectoris, mard tal-arterja koronarja, infarti mijokardijaki, infart mijokardijaku akut, sindrome koronarju akut, anġina li mhix stabbli, iskemija mijokardijaka, u arterjosklerosi tal-arterja koronarja.

‡ Jinkludi t-termeni ppreferuti kollha ghall-kelma ‘ksur’ fl-ġħadam.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Aċċessjoni

Fl-istudji kliniči ikkontrollati , 24 pazjent (0.5%) kellhom aċċessjoni minn 4,403 pazjent ikkurati b’doża ta’ kuljum ta’ 160 mg ta’ enzalutamide, filwaqt li erba’ pazjenti (0.2%) li kienu qed jirċievi plaċebo u pazjent wieħed (0.3%) li qed jirċievi bicalutamide, kelhom aċċessjoni. Id-doża tidher li hi habbar importanti tar-riskju ta’ aċċessjoni, kif rifless minn dejta preklinika, u dejta minn studju dwar eskalazzjoni tad-doża. Fl-istudji kliniči kkontrollati, il-pazjenti li kellhom aċċessjoni fil-passat jew fatturi ta’ riskju ġew eskluži.

Fl-istudju b’parti waħda 9785-CL-0403 (UPWARD) biex tigi evalwata l-inċidenza ta’ aċċessjoni f’pazjenti b’fatturi li jippredisponuhom 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' jžid 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 jinrabtu ma' u jistgħu jinibixxu l-attività tal-kanal tal-kloru gated b'GABA.

Mard tal-Qalb Iskemiku

Fi studju kliniči kkontrollati bi plaċebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, mard tal-qalb iskemiku seħħ f'3.9% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide u ADT, meta mqabbla ma' 1.5% tal-pazjenti kkurati bi plaċebo u ADT.

Hmistax-il pazjent (0.4%) ikkurati b'enzalutamide u 2 (0.1%) pazjenti kkurati bi plaċebo kellhom avveniment ta' mard iskemiku ta' qalb li wassal għall-mewt.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-sahħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendici 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 generali 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 FARMAKOLOGIČI

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 sensittiv għall-androġen u jirrispondi għall-inibizzjoni tas-sinjal tar-riċettur tal-androġen. Minkejja livelli baxxi jew sahansitra 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 tal-androġen tehtieq lokalizzazzjoni nukleari u twaħħil mad-DNA. Enzalutamide huwa inibitur potent i-tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen li jibblokk diversi stadji fir-rotta tas-sinjal tar-riċettur tal-androġen. Enzalutamide jinibixxi b'mod kompetitiv it-twaħħil ta' androġeni ma' riċetturi tal-androġen, u konsegwentement jinibixxi t-traslokazzjoni nukleari ta' riċetturi attivati u jinibixxi l-assocjazzjoni tar-riċettur tal-androġen attivat mad-DNA anki fil-kuntest ta' ammont eċċessiv tar-riċettur tal-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' tindu ċi 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-faži 3 (AFFIRM) ta' pazjenti li fuqhom digħi ma ġadmitx il-kimoterapija b'docetaxel, 54% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide, kontra 1.5% tal-pazjenti li rcivew plaċebo, kellhom tal-anqas tnaqqis ta' 50% mil-linjal bażi fil-livelli ta' PSA.

Fi prova klinika oħra tal-faži 3 (PREVAIL) fuq pazjenti li qatt ma ġadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jircieu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA ogħla b'mod sinifikanti

(definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew plačebo, 78.0% kontra 3.5% (differenza = 74.5%, p < 0.0001).

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

Fi prova b'parti waħda (9785-CL-0410) fuq pazjenti preċedentement ikkurati b'mill-inqas 24 ġimħa ta' abiraterone (flimkien ma' prednisone), 22.4% kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži fil-livelli ta' PSA. Abbaži tal-istorja medika ta' kimoterapija, il-proporzjon tar-riżultati ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-livelli ta' PSA kienu 22.1% u 23.2%, ghall-grupp ta' pazjenti li ma rċivewx kimoterapija fil-passat u ghall-grupp ta' pazjenti li kienu rċivew kimoterapija fil-passat, rispettivament.

Fil-prova klinika MDV3100-09 (STRIVE) ta' CRPC mhux metastatiku u metastatiku, il-pazjenti li kienu qed jirčieu enzalutamide wrew rata ta' rispons ikkonfermat totali ghall-PSA sinifikament oħla (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew bicalutamide, 81.3% kontra 31.3% (differenza = 50.0%, p < 0.0001).

Fil-prova klinika MDV3100-14 (PROSPER) ta' CRPC mhux metastatiku, il-pazjenti li kienu qed jirčieu enzalutamide wrew rata ta' rispons ikkonfermat ghall-PSA sinifikament oħla (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew plačebo, 76.3% kontra 2.4% (differenza = 73.9%, p < 0.0001).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' enzalutamide ġiet stabilita fi tliet studji kliniči ta' faži 3, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriċi, ikkontrollati bi plačebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] ta' pazjenti b'kanċer progressiv tal-prostata li kellhom progressjoni tal-marda fuq terapija tal-privazzjoni tal-androġen [analogu ta' LHRH jew wara orkijektomija bilaterali]. L-istudju PREVAIL irregiistra pazjenti b'CRPC metastatiku li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat; filwaqt li l-istudju AFFIRM irregiistra pazjenti b'CRPC metastatiku li rċivew docetaxel fil-passat; u l-istudju PROSPER irregiistra pazjenti b'CRPC mhux metastatiku. Barra minn hekk, l-effikaċja f'pazjenti b'mHSPC ġiet stabilita wkoll fi studju kliniku multiċentriku ta' faži 3 ikkontrollat bi plačebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'analogu ta' LHRH jew kellhom orkektomija bilaterali.

Fil-parti tal-istudju dwar il-kura attiva, Xtandi nghata mill-ħalq f'doża ta' 160 mg kuljum. Fl-erba' studji kliniči (ARCHES, PROSPER, AFFIRM u PREVAIL),, il-pazjenti rċivew plačebo fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll u l-pazjenti kienu permessi, iżda mhux obbligati, 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 beneficiċju kliniku. Għalhekk, fl-erba' 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 9785-CL-0335 (ARCHES) (pazjenti b'MHSPC metastatiku)

L-istudju ARCHES kellu rregistrati 1,150 pazjent b'mHSPC li ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirčieu kura jew b'enzalutamide u ADT jew bi plačebo u ADT (ADT definita bħala analogu ta' LHRH jew orkijektomija bilaterali). Il-pazjenti rċevew 160 mg enzalutamide darba kuljum (N = 574) jew plačebo (N = 576).

Kienu eleġibbli pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata dokumentat bi skan tal-ghadam požittiv (ghall-mard fl-ġħadam) jew leżjonijiet metastatiki f'CT jew MRI skan (għat-tessut artab). Pazjenti li kellhom tifrix tal-marda li kien limitat għall-glandoli limfatiċi fiż-żona pelvika ma kinux eleġibbli. Il-pazjenti thallew jirčieu sa 6 ċikli ta' terapija b'docetaxel, l-ahħar għotja tal-kura ngħatat fi żmien xahrejn minn jum 1 u mingħajr ebda evidenza ta' progressjoni tal-marda matul jew wara li tlestiet it-

terapija b'docetaxel.

Pazjenti b'metastasi tal-mohħ jew marda leptomeningeali attiva magħrufa jew suspettata, jew bi storja medika ta' aċċessjoni jew kwalunkwe kontribuzzjoni li tista' tiddisponi l-pazjent għal aċċessjoni, ġew eskużi.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linjal baži kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. L-età medjana fl-ghażla każwali kienet ta' 70 sena fiż-żewġ gruppi tal-kura. Il-maġgoranza tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali kienu Kawkasi (80.5%); 13.5% kienu Asjatici u 1.4% kienu Suwed. Il-punteggie tal-Istatus ta' Prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) kien 0 għal 78% tal-pazjenti u 1 għal 22% tal-pazjenti meta nghaqdu fl-istudju.

Il-pazjenti kienu stratifikati minn volum baxx kontra volum għoli ta' mard u terapija minn qabel ta' docetaxel ghall-kanċer tal-prostata. Sebħa u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom volum baxx ta' mard u 63% tal-pazjenti kellhom volum għoli ta' mard. Tnejn u tmenin fil-mija tal-pazjenti ma kinux irċevew terapija ta' docetaxel minn qabel, 2% irċivew 1-5 cikli u 16% irċivew 6 cikli preċedenti. Il-kura b'docetaxel fl-istess hin ma kinitx permessa.

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni (rPFS, *Radiographic progression-free survival*), abbaži ta' reviżjoni centrali indipendenti, kienet il-punt aħħari primarju definit bhala ż-żmien minn meta saret l-għażla każwali għall-ewwel evidenza oġġettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku jew mewt (minħabba kwalunkwe kawża minn meta saret l-għażla każwali sa 24 ġimħa mit-twaqqif tal-mediciċina tal-istudju), skont liema seħħet l-ewwel.

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 61% fir-riskju ta' avveniment tal-rPFS meta mqabbel ma' plaċebo [HR = 0.39 (CI ta' 95%: 0.30, 0.50); p < 0.0001]. Ĝew osservati riżultati konsistenti tal-rPFS f'pazjenti b'volum għoli jew baxx tal-marda u f'pazjenti li rċevew u ma rċevewx terapija b'docetaxel fil-passat. Il-hin medjan għal avveniment tal-rPFS ma ntlahaqx fil-parti ta' enzalutamide u kien ta' 19.0-il xahar (CI ta' 95%: 16.6, 22.2) fil-parti tal-plaċebo.

Tabella 2: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti kkurati jew b'enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tikkura)

	Enzalutamide u ADT (N = 574)	Plaċebo u ADT (N = 576)
Punt Ahħari Primarju		
Sopravivenza Radjografika Mingħajr Progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%)	91 (15.9)	201 (34.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	NR	19.0 (16.6, 22.2)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.39 (0.30, 0.50)	
Valur p ²	p < 0.0001	

NR = Ma ntlahaqx.

3. Il-kejl sar bil-metodu ta' Brookmeyer u Crowley.
4. Stratifikat/a skont il-volum tal-marda (baxx vs għoli) u l-użu ta' docetaxel fil-passat (iva jew le).

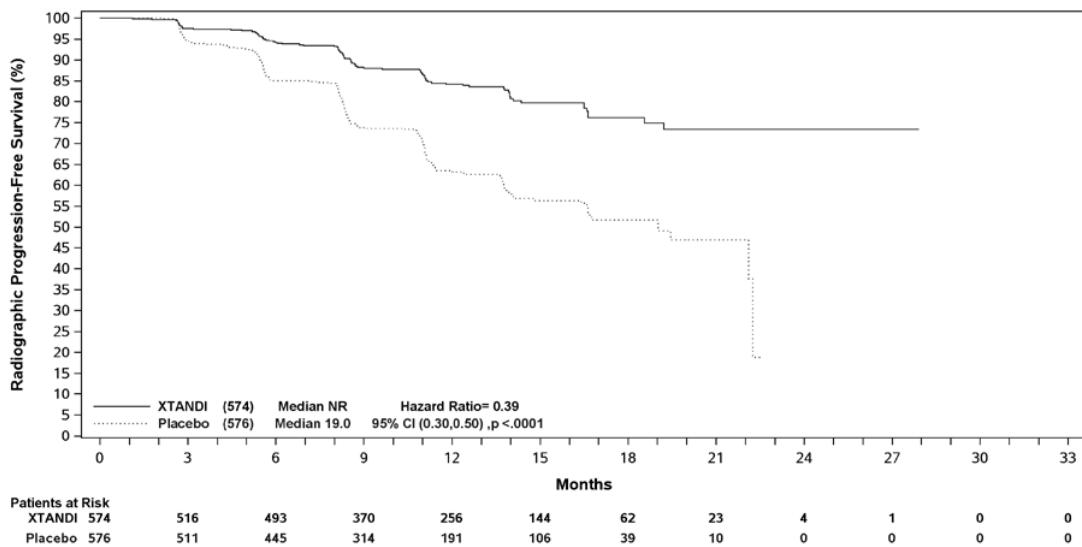


Figura 1: Kurva Kaplan-Meier tal-rPFS fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

L-endpoints sekondarji ewlenin tal-effikaċja evalwati fl-istudju kienu kien l-hin għall-progressjoni ta' PSA, il-hin biex tibda terapija antineoplastika ġidha, rata ta' PSA li ma tinstabx (tnaqqis għal < 0.2 µg / L), u rata ta' 'rispons oġgettiv (RECIST 1.1 ibbażat fuq reviżjoni indipendent). Titjib statistikament sinifikanti fpazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbel ma' plāċebo ntwerha għal dawn l-endpoints sekondarji kollha.

Punt aħħari sekondarju ewleni tal-effikaċja ieħor li gie evalwat fl-istudju kien is-sopravivenza globali. Fl-analizi finali speċifikata minn qabel għas-sopravivenza globali, li twettqet meta ġew osservati 356 mewta, intwera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 34% fir-riskju ta' mewt fil-grupp fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide meta mqabbel mal-grupp fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plāċebo [HR = 0.66, (95% CI: 0.53; 0.81), p < 0.0001]. Iż-żmien medjan għas-sopravivenza globali ma ntlaħaq fl-ebda grupp ta' trattament. Iż-żmien medjan ta' segwitu stmat għall-pazjenti kollha kien ta' 44.6 xhur (ara Figura 2).

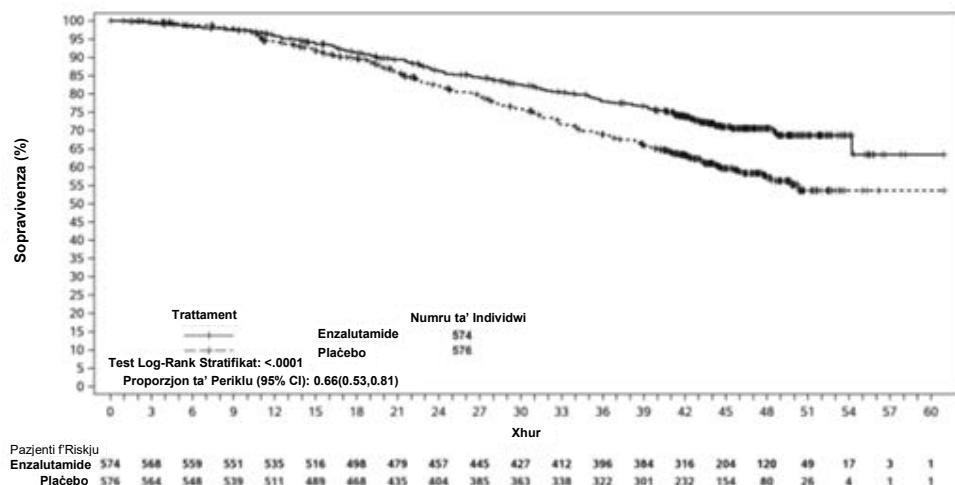


Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Studju MDV3100-14 (PROSPER) (pazjenti b'CRPC mhux metastatiku)

L-istudju PROSPER kelli rregistrați 1401 pazjent b'CRPC asintomatiku, ta' riskju għoli u mhux metastatiku li komplew bit-terapija ta' privazzjoni tal-androġen (ADT; definita bħala analogu LHRH jew orkiettomija bilaterali preċedenti). Il-pazjenti kienu meħtiega li jkollhom żmien ta' rduppjar tal-PSA \leq 10 xhur, PSA \geq 2 ng/mL, u konferma ta' marda mhux metastatika permezz ta' reviżjoni centrali indipendentli blinded (BICR, blinded independent central review).

Pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn ħafifa sa moderata (NYHA Klassi I jew II), u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediciinati assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni, kundizzjoni li tista' tippredispone aċċessjoni, jew certi trattamenti preċedenti ghall-kanċer tal-prostata (jigifieri, kimoterapija, ketoconazole, abiraterone acetate, aminoglutethimide u/jew enzalutamide), gew eskluži.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu jew doża ta' 160 mg enzalutamide darba kuljum (N = 933) jew plaċebo (N = 468). Il-pazjenti ġew maqsuma skont il-Hein ta' Rduppjar tal-Antiġen Specifiku tal-Prostata (PSA) (PSADT) (< 6 xhur jew ≥ 6 months) u l-użu ta' aġġenti b'mira fuq l-ġħadam (iva jew le).

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linjal bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ grupperi ta' kura. L-età medjana fl-ġhażla każwali kienet ta' 74 sena fil-grupp ta' enzalutamide u 73 sena fil-grupp tal-plaċebo. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (madwar 71%) fl-istudju kienu Kawkasi; 16% kienu Asjatiċi u 2% kienu Suwed. Wieħed u tmenin fil-mija (81%) tal-pazjenti kellhom punteggia ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 u 19% tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 1.

Is-sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, Metastasis-free survival) kienet il-punt aħħari primarju definit bħala ż-żmien mill-ġhażla b'mod każwali sal-progressjoni radjografika jew mewt fi żmien 112-il jum mit-twaqqif tat-trattament mingħajr evidenza ta' progressjoni radjografika, skont liema sseħħ l-ewwel. Punti aħħarin sekondarji ewlenin assessjati fl-istudju kienu ż-żmien ghall-progressjoni tal-PSA, iż-żmien ghall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġidha (TTA), u s-sopravivenza globali (OS). Punti aħħarin sekondarji oħra jinkludu ż-żmien sal-ewwel użu ta' kimoterapija citotossika u s-sopravivenza mingħajr kimoterapija. Ara r-riżultati hawn taħt (Tabella 3).

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 71% fir-riskju relativi ta' progressjoni radjografika jew mewt meta mqabbel ma' plaċebo [HR = 0.29 (CI ta' 95%: 0.24, 0.35), p < 0.0001]. L-MFS medjana kienet ta' 36.6 xhur (CI ta' 95%: 33.1, NR) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 14.7 xhur (CI ta' 95%: 14.2, 15.0) fil-grupp tal-plaċebo. Riżultati konsistenti tal-MFS ġew osservati wkoll fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti speċifikati minn qabel li jinkludu PSADT (< 6 xhur jew ≥ 6 xhur), reġjun demografiku (l-Amerika ta' Fuq, l-Ewropa, il-bqija tad-dinja), età (< 75 jew ≥ 75), u l-użu preċedenti ta' aġġenti b'mira fuq l-ġħadam (iva jew le) (ara Figura 3).

Tabella 3: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċċja fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

	Enzalutamide (N = 933)	Plaćebo (N = 468)
Punt Ahħari Primarju		
Sopravivenza minghajr metastasi		
Numru ta' Avvenimenti (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.29 (0.24, 0.35)	
Valur-P ³	p < 0.0001	
Punti Ahħarin Sekondarji Ewlenin tal-Effikaċja		
Sopravivenza Globali⁴		
Numru ta' Avvenimenti (%)	288 (30.9)	178 (38.0)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	67.0 (64.0, NR)	56.3 (54.4, 63.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.734 (0.608, 0.885)	
Valur-P ³	p = 0.0011	
Żmien ghall-progressjoni tal-PSA		
Numru ta' Avvenimenti (%)	208 (22.3)	324 (69.2)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	37.2 (33.1, NR)	3.9 (3.8, 4.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.07 (0.05, 0.08)	
Valur-P ³	p < 0.0001	
Żmien ghall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġidha		
Numru ta' Avvenimenti (%)	142 (15.2)	226 (48.3)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	39.6 (37.7, NR)	17.7 (16.2, 19.7)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.21 (0.17, 0.26)	
Valur-P ³	p < 0.0001	

NR = Ma ntlaħaqx.

1. Ibażat fuq stimi Kaplan-Meier.
2. HR huwa bbażat fuq mudell ta' rigressjoni Cox (bit-trattament ikun l-unika kovarjant) isseparat biż-żmien ta' rduppjar tal-PSA u l-użu preċedenti jew fl-istess hin ta' aġġent b'mira fuq l-ghadam. L-HR huwa relativi għall-plaćebo b'<1 favur enzalutamide.
3. Il-valur-P huwa bbażat fuq log-rank test sseparat skont iż-żmien ta' rduppjar tal-PSA (< 6 xhur, ≥ 6 xhur) u l-użu preċedenti jew fl-istess hin ta' aġġent b'mira fuq l-ghadam (iva, le).
4. Ibażat fuq analiżi interim spċifikata minn qabel b'dejta li baqqgħet tingabar sal-15 ta' Ottubru 2019.

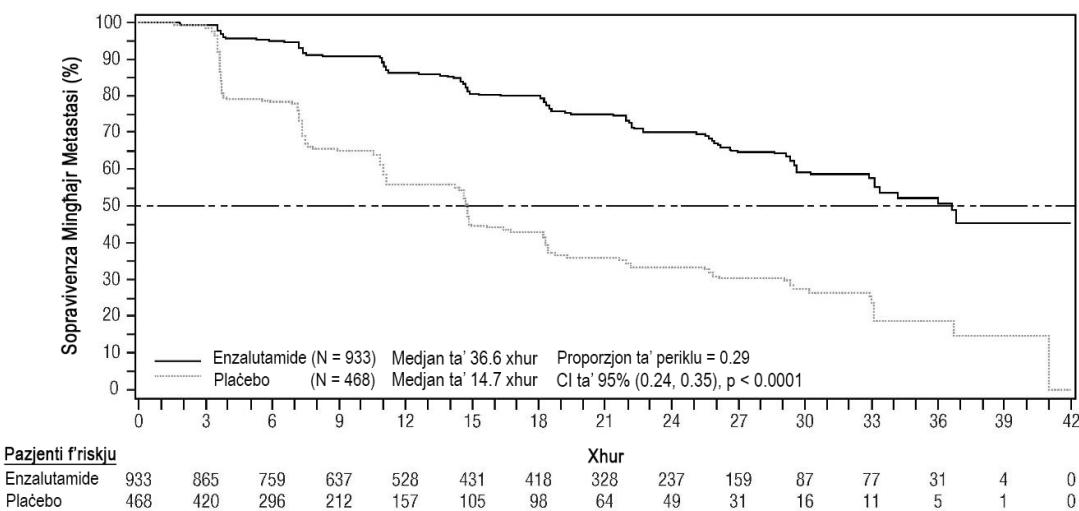


Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr metastasi fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tigi kkurata)

Fl-analizi finali għas-sopravivenza globali, li saret meta ġew osservati 466 mewt, intwera titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti li ntgħaż lu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħaż lu b'mod każwali biex jirċievu plaćebo, bi tnaqqis

ta' 26.6% fir-riskju ta' mewt [proporzjon ta' periklu (HR) = 0.734, (95% CI: 0.608; 0.885), p = 0.0011] (ara Figura 4). Iż-żmien medjan ta' follow-up kien ta' 48.6 u 47.2 xhur, rispettivament. Tlieta u tletin fil-mija tal-pazjenti kkurati b'enjalutamide u 65% tal-pazjenti kkurati bil-plačebo rċievew mill-inqas terapija antineoplastika sussegwenti waħda li tista' ttawwal is-sopravivenza globali.

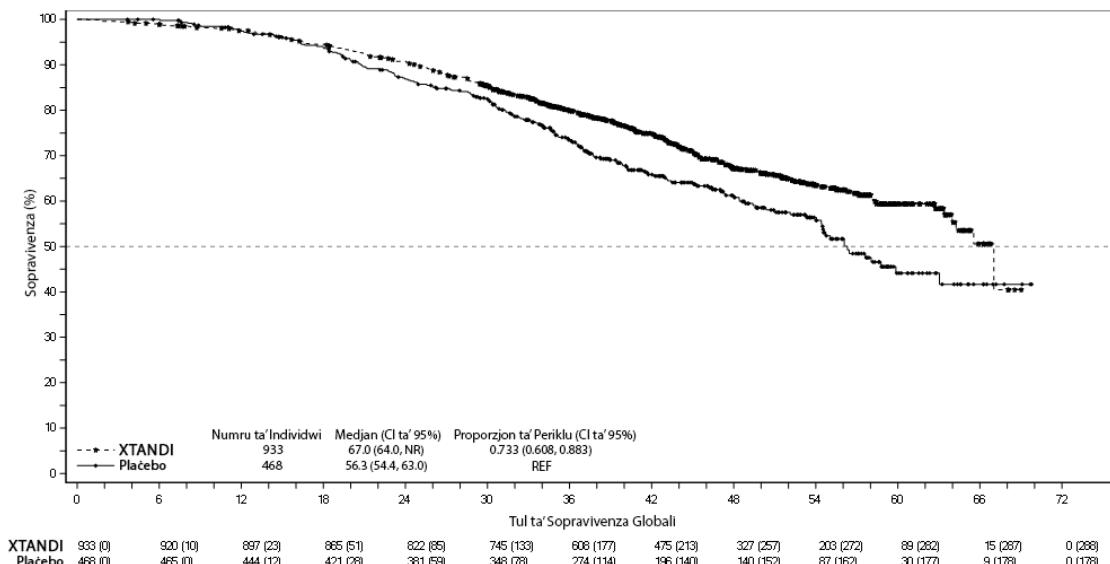


Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Enjalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 93% fir-riskju relativ ta' progressjoni tal-PSA meta mqabbel ma' plačebo [HR = 0.07 (CI ta' 95%: 0.05, 0.08), p < 0.0001]. Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-PSA kien ta' 37.2 xhur (CI ta' 95%: 33.1, NR) fil-grupp ta' enjalutamide kontra 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.8, 4.0) fil-grupp tal-plačebo.

Enjalutamide wera dewmien statistikament sinifikanti fiż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġidha meta mqabbel ma' plačebo [HR = 0.21 (CI ta' 95%: 0.17, 0.26), p < 0.0001]. Iż-żmien medjan għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġidha kien 39.6 xhur (CI ta' 95%: 37.7, NR) fil-grupp ta' enjalutamide kontra 17.7 xhur (CI ta' 95%: 16.2, 19.7) fil-grupp tal-plačebo (ara Figura 5).

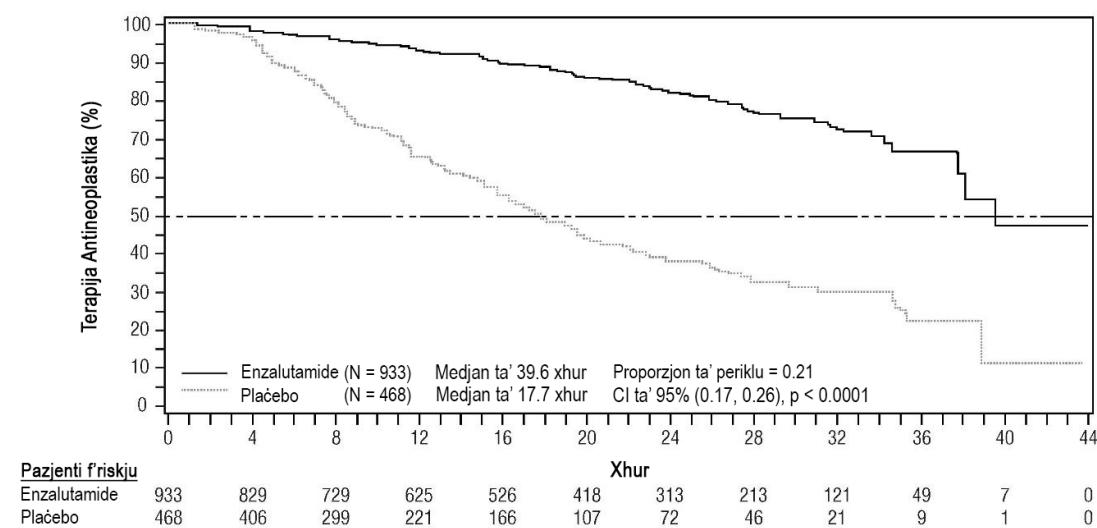


Figura 5: Kurvi Kaplan-Meier taż-żmien ghall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġdida fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Studju MDV3100-09 (STRIVE) (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija b'CRPC mhux metastatiku/metastatiku)

L-istudju STRIVE kelli rreġistrati 396 pazjent b'CRPC mhux metastatiku jew metastatiku li kellhom progressjoni ta' mard serologiku jew radjografiku minkejja t-terapija ta' privazzjoni tal-androġen primarju u li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew enzalutamide f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 198) jew bicalutamide f'doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 198). Il-PFS kien il-punt aħħari primarju definit bħala ż-żmien mill-ġħażla b'mod każwali ghall-ewwel evidenza oggettiva ta' progressjoni radjografika, progressjoni tal-PSA, jew mewt fl-istudju. Il-PFS medjana ta' 19.4 xhur (CI ta' 95%: 16.5, ma ntlahaqx) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 5.7 xhur (CI ta' 95%: 5.6, 8.1) fil-grupp ta' bicalutamide [HR = 0.24 (CI ta' 95%: 0.18, 0.32, p < 0.0001)]. Gie osservat beneficiċju konsistenti fuq il-PFS b'enzalutamide kontra bicalutamide fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha spċifikati minn qabel. Għas-sottogruppi li mhux metastatiku (N = 139) total ta' 19 minn 70 (27.1%) pazjent ikkurat b'enzalutamide u 49 minn 69 (71.0%) pazjent ikkurat b'bicalutamide kellhom avvenimenti ta' PFS (68 avvenimenti b'kollox). Il-proporzjon ta' periklu kien 0.24 (CI ta' 95%: 0.14, 0.42) u ż-żmien medjan għal avvenimenti ta' PFS ma ntlahaqx fil-grupp ta' enzalutamide kontra 8.6 xhur fil-grupp ta' bicalutamide (ara Figura 6).

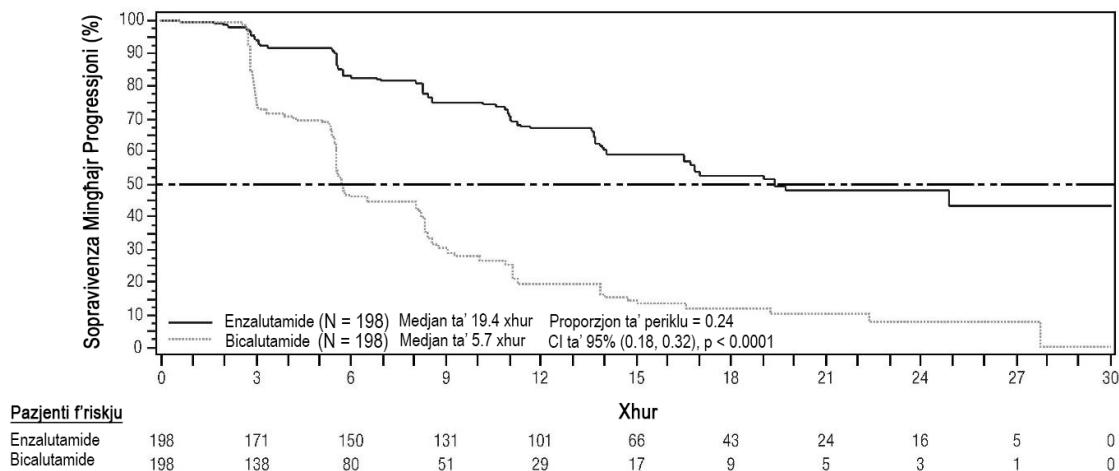


Figura 6: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni fl-istudju STRIVE (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Studju 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija b'CRPC metastatiku)

L-istudju TERRAIN kelli rreġistrati 375 pazjent li qatt ma ħadu kimoterapija u terapija antiandroġen b'CRPC metastatiku li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew enzalutamide f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 184) jew bicalutamide f'doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 191). Il-PFS medjana kienet 15.7 xhur għal pazjenti fuq enzalutamide kontra 5.8 xhur għal pazjenti fuq bicalutamide [HR = 0.44 (CI ta' 95%: 0.34, 0.57, p < 0.0001)]. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni kienet definita bhala evidenza oggettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku minn reviżjoni ċentrali indipendent, avvenimenti relatati mal-iskeletru, bidu ta' terapija b'antineoplastici ġdida jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema jseħħ l-ewwel. Gie osservat beneficiċju konsistenti fuq il-PFS fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha spċifikati minn qabel.

Studju MDV3100-03 (PREVAIL) (pazjenti b'CRCP metastatiku li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat)

Total ta' 1717-il pazjent, li qatt ma hadu l-kimoterapija fil-passat, asintomatici 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 plaċebo 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 I jew II), u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediciċinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni jew kundizzjoni li tista' tippredispone aċċessjoni, u pazjenti b'uġiġi moderat jew sever minn kanċer tal-prostata, ġew eskuži. Il-kura tal-istudju kompliet sal-progressjoni tal-marda (evidenza ta' progressjoni radjografika, avveniment relataż mal-iskeletru, jew progressjoni klinika) u l-bidu ta' jew kimoterapija čitotossika jew mediciċina investigattiva, jew sa meta seħħet tosсиċità inaċċettabbli.

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linjal 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 punteggia ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0, u 32% tal-pazjenti kellhom punteggia ta' stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 1. L-evalwazzjoni tal-uġiġ fil-linjal 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-Uġiġ (Brief Pain Inventory Short Form) (l-agħar uġiġ matul l-ahħar 24 siegħa fuq skala minn 0 sa 10). Madwar 45% tal-pazjenti kellhom mard tat-tessut artab li seta' jitkejjel mad-dħul fl-istudju, u 12% tal-pazjenti kellhom metastasijiet vixxerali (tal-pulmun u/jew tal-fwied).

Il-punti aħħarin tal-effiċċaċja 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 čitotossika, l-ahħjar rispons globali tat-tessut artab, żmien ghall-ewwel avveniment relataż mal-iskeletru, rispons tal-PSA (tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linjal bażi), iż-żmien ghall-progressjoni PSA, u ż-żmien għal degradazzjoni tal-punteggia totali FACT-P.

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

Fl-analizi interim speċifikata minn qabel għas-soppravivenza globali meta ġew osservati 540 każ ta' mewt, il-kura b'enzalutamide uriet titħbi statistikament sinifikanti fis-soppravivenza globali meta mqabbla mal-kura bil-plaċebo bi tnaqqis ta' 29.4% fir-riskju ta' mewt [HR = 0.706 (CI ta' 95%: 0.60; 0.84), p < 0.0001]. Analizi aġġornata tas-soppravivenza twettqet meta ġew osservati 784 każ ta' mewt. Ir-riżultati minn din l-analizi kienu konsistenti ma' dawk mill-analizi interim (Tabella 4). Fl-analizi aġġornata 52% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 81% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo kienu rċivew terapiji sussegwenti għal CRPC metastatiku li jistgħu jtawlu s-soppravivenza globali.

Analizi finali tad-dejta ta' 5 snin ta' PREVAIL uriet li nżammet żieda statistikament sinifikanti fis-soppravivenza globali fil-pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbla mal-plaċebo [HR = 0.835, (CI ta' 95%: 0.75, 0.93); valur p = 0.0008] minkejja li 28% tal-pazjenti qelbu mill-plaċebo għal enzalutamide. Ir-rata tal-OS ta' 5 snin kienet ta' 26% għall-parti ta' enzalutamide meta mqabbla ma' 21% għall-parti tal-plaċebo.

Tabella 4: 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 ¹		p < 0.0001
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²		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 ¹		p = 0.0002
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²		0.77 (0.67, 0.88)
Analizi ta' sopravivenza wara 5 snin		
Numru ta' mwiet (%)	689 (79)	693 (82)
Medjan ta' sopravivenza, xhur (CI ta' 95%)	35.5 (33.5, 38.0)	31.4 (28.9, 33.8)
Valur p ¹		p = 0.0008
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²		0.835 (0.75, 0.93)

NR = Ma ntlahaqx.

1. Il-valur p inkiseb minn log-rank test mhux stratifikat

2. Il-Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' perikli proporzjonal mhux stratifikat. Proporzjon ta' Periklu <1 jiffavorixxi enzalutamide

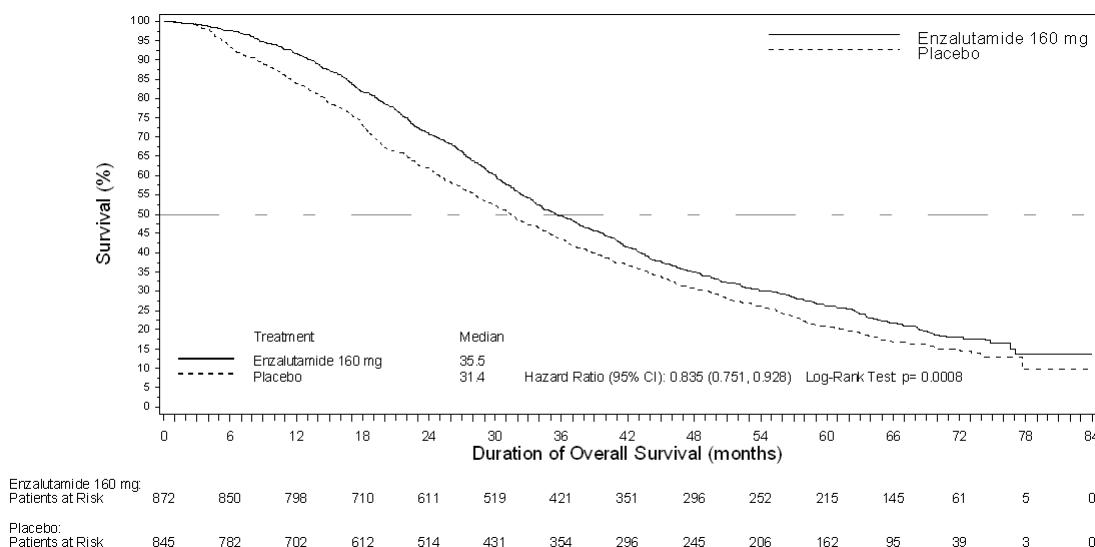


Figura 7: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali bbażati fuq analizi tas-sopravivenza wara 5 snin fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

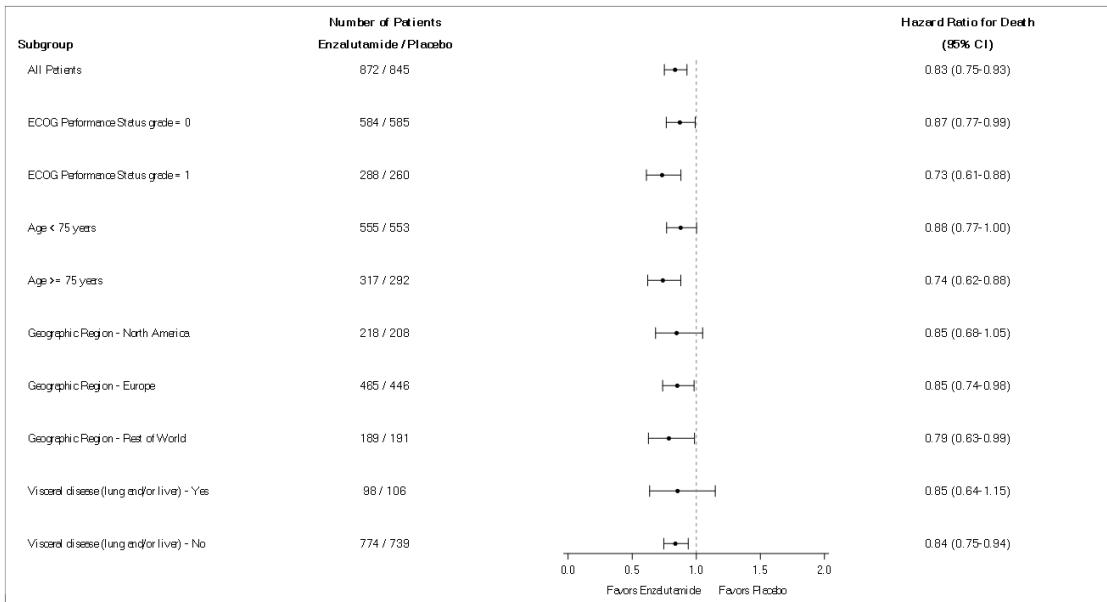
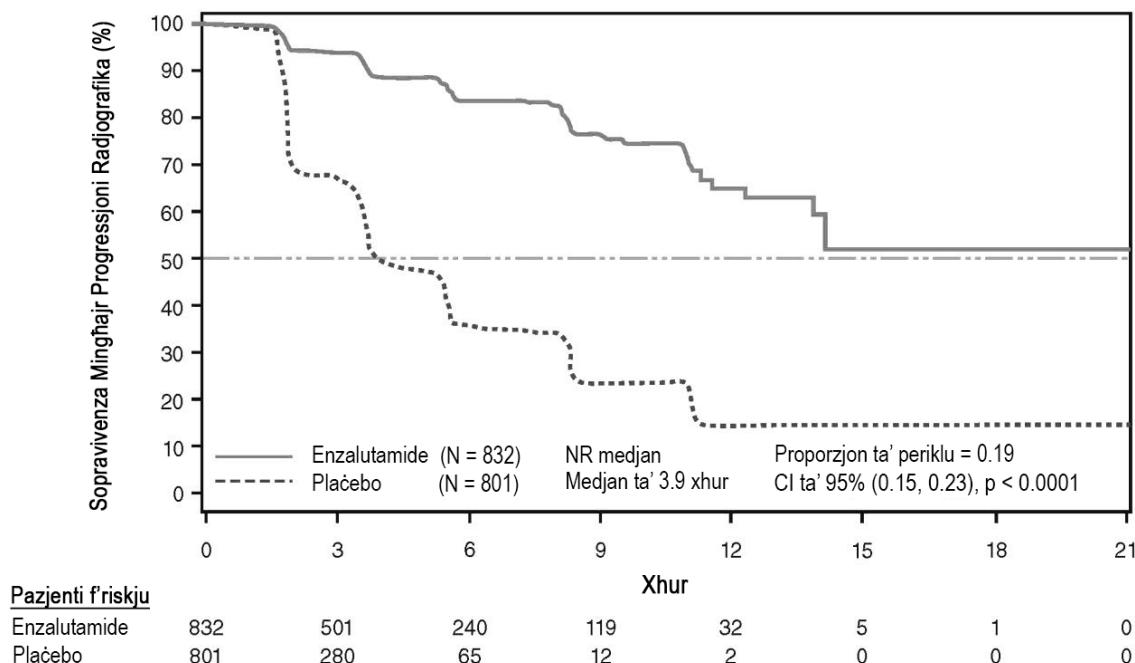


Figura 8: Analizi tas-sopravivenza wara 5 snin globali skont is-sottogrupp: Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95% fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Fl-analizi rPFS spesifikata minn qabel, intwera titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura b'nuqqas ta' 81.4% fir-riskju ta' progressjoni radjografika jew mewt [HR = 0.19 (CI ta' 95%: 0.15, 0.23), p < 0.0001]. Mija u tmintax il-pazjent (14%) ikkurati b'enjalutamide u 321 (40%) tal-pazjenti kkurati bil-plaćebo kellhom avveniment. L-rPFS medjan ma ntlaħaqx (CI ta' 95%: 13.8, mhux milhuq) fil-grupp ikkurat b'enjalutamide, u kien ta' 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 5.4) fil-grupp ikkurat bil-plaćebo (Figura 9). Benefiċċju rPFS konsistenti gie osservat fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti spesifikati minn qabel (eż. età, prestazzjoni ECOG fil-linja baži, PSA u LDH fil-linja baži, il-puntegg Gleason meta saret id-dijanjos, u mard vixxerali fl-iscreening). Analizi follow-up tal-rPFS spesifikata 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 = 0.31 (CI ta' 95%: 0.27, 0.35), p < 0.0001]. L-rPFS medjan kien ta' 19.7 xhur fil-grupp ta' enjalutamide u 5.4 xhur fil-grupp tal-plaćebo.



Fiż-żmien tal-analiżi primarja kien hemm 1633 pazjent magħżula b'mod każwali.

Figura 9: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiġi kkurata)

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

Il-medjan taż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija citotossika 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=0.35 (CI ta' 95%: 0.30, 0.40), p<0.0001].

Il-proporzjon ta' pazjenti kkurati b'enzalutamide b'mard li jitkejjel fil-linjalba baži li kellhom rispons oġgettiv 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 oġgettiv 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 gew irappurtati f'19.7% tal-pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbla ma' 1.0% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo, u risponsi parżjali gew irappurtati 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%: 0.61, 0.84) p < 0.0001]. Avveniment relatat mal-iskeletru ġie definit bħala terapija bir-radjazzjoni jew operazzjoni fl-ghadam għal kanċer tal-prostata, ksur patologiku tal-ghadam, kompressjoni tas-sinsla, jew bidla tat-terapija antineoplastika biex tikkura wǵiġi fl-ghadam. L-analiżi inkludiet 587 avveniment relatati mal-iskeletru, li minnhom 389 avveniment (66.3%) kien radjazzjoni lill-ghadam, 79 avveniment (13.5%) kien kompressjoni tas-sinsla, 70 avveniment (11.9%) kien ksur patologiku tal-ghadam, 45 avveniment (7.6%) kien bidla fit-terapija antineoplastika biex tikkura wǵiġi fl-ghadam, u 22 avveniment (3.7%) kien operazzjoni fl-ghadam.

Pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide urew rata totali ta' rispons ghall-PSA ogħla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linjalba baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċivew plaċebo, 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 rċivew plaċebo [HR=0.17, (CI ta' 95%: 0.15, 0.20), p<0.0001].

Il-kura b'enzalutamide naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni FACT-P b'37.5% meta mqabbla ma' plaċebo (p<0.0001). Iż-żmien medjan għad-degradazzjoni f'FACT-P kien ta' 11.3 xhur fil-grupp ta' enzalutamide u 5.6 xhur fil-grupp tal-plaċebo.

Studju CRPC2 (AFFIRM) (pazjenti b'CRPC metastatiku li rċivew kimoterapija fil-passat)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' enzalutamide f'pazjenti b'kanċer metastatiku CRPC li rċivew docetaxel u li kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew li ġew sottoposti għal orkijektomija ġew ivvaluatati fi prova klinka, multiċentrika ta' fażi 3, ikkontrollata bi plaċebo, fejn il-pazjenti gew magħżula b'mod każwali. Total ta' 1,199 pazjent gew magħżula b'mod każwali 2:1 biex jircieu jew enzalutamide oralment f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 800) jew plaċebo darba kuljum (N = 399). Il-pazjenti thallew jieħdu 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 ikomplu l-kura sal-progressjoni tal-marda (definita bhala progressjoni radjografika kkonfermata jew il-fatt li jitfaċċa każ b'rabbta skeletrika) u l-bidu ta' kura antineoplastika sistemika gdida, tossiċità inaċċettabbli, jew twaqqif (withdrawal).

Il-karatteristiċi demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linjal baži li ġejjin gew 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% Oħrajn. Il-punteggiekk ta' prestazzjoni tal-ECOG kien 0 - 1 f'91.5% tal-pazjenti u 2 fi 8.5% tal-pazjenti; 28% kellhom punteggiekk medjan fuq l-Inventarju Qasir tal-Ugħiġ (Brief Pain Inventory) ta' ≥ 4 (medjan tal-agħar ugħiġ 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-ghadam u 23% nellhom involviment vixxerali tal-pulmu 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 jieħdu bisfosfonati fil-linjal baži.

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

L-analīzi interim speċifikata minn qabel fil-protokoll wara 520 mewta wriet superjorità statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti kkurati b'enzalutamide meta mqabbla ma' plaċebo (Tabella 5 u Figuri 10 u 11).

Tabella 5: Sopravivenza globali ta' pazjenti kkurati jew b'enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tikkura)

	Enzalutamide (N = 800)	Plaċebo (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 ¹	p < 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.63 (0.53, 0.75)	

NR = Ma Ntlaħaqx.

1. Il-valur P inkiseb minn log rank test isseparat skont il-puntegg ta' stat ta' prestazzjoni ECOG (0-1 vs. 2) u l-puntegg ta' wġiġħ medju (< 4 vs ≥ 4)

2. Il-Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide

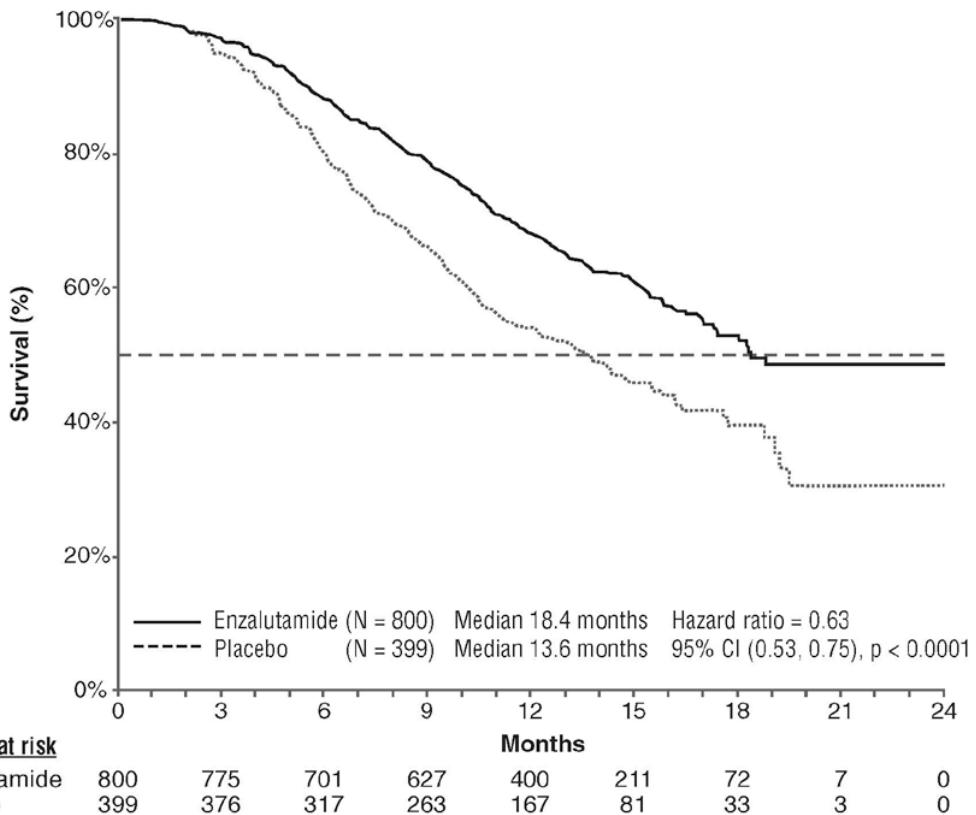
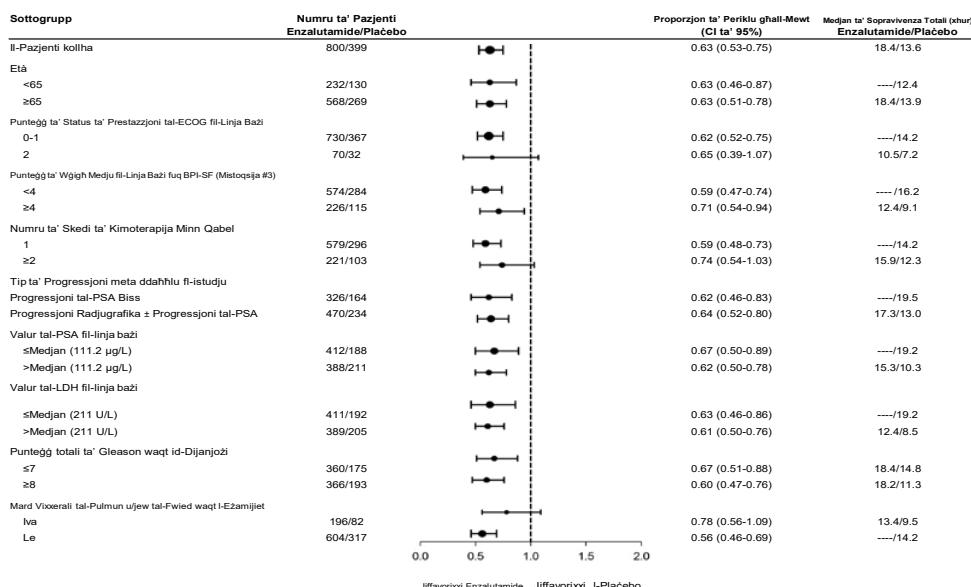


Figura 10: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tigi kkurata)



ECOG: Grupp tal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant; BPI-SF: Inventarju Qasir tal-Uġġiż-Formola Qasira; PSA: Antigen Specifiku ghall-Prostata

Figura 11: Sopravivenza globali skont is-sottogrupp fl-istudju AFFIRM – Proporzjoni ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%

Minbarra t-titjib li ġie osservat fis-sopravivenza globali, il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin (il-progressjoni tal-PSA, is-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika u l-ħin sal-ewwel każ b'rabta skeletrika) kienet jiffavorixxu enzalutamide u kienet 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-ghadam jew aktar fl-iskan tal-ghadam, kienet 8.3 xhur għall-pazjenti kkurati b'enzalutamide u 2.9 xhur għall-pazjenti li rċivew plaċebo [HR = 0.40, CI ta' 95%: 0.35, 0.47), p < 0.0001]. L-analiżi kienet tinvolvi 216-il mewt mingħajr progressjoni dokumentata u 645 każ ta' progressjoni dokumentata, li minnhom 303 (47%) kien dovuti għal progressjoni fit-tessut artab, 268 (42%) kien dovuti għal progressjoni tal-leżjonijiet fl-ghadam u 74 (11%) kien dovuti kemm għat-tessut artab kif ukoll għal-leżjonijiet fl-ghadam.

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 rċivew plaċebo (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 rċivew plaċebo [HR = 0.25, CI ta' 95%: 0.20, 0.30), 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 xahar għall-pazjenti li rċivew plaċebo [HR = 0.69, CI ta' 95%: 0.57, 0.84), p < 0.0001]. Każ b'rabta skeletrika ġie definit bhala terapija ta' radjazzjoni jew operazzjoni fl-ghadam, ksur patoloġiku tal-ghadam, kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi kkurat l-uġiġħ fl-ghadam. L-analiżi kienet tinvolvi 448 każ b'rabta skeletrika, li minnhom 277 każ (62%) kien radjazzjoni fl-ghadam, 95 każ (21%) kien kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, 47 każ (10%) kien ksur patoloġiku tal-ghadam, 36 każ (8%) kien bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi kkurat l-uġiġħ fl-ghadam, u 7 każżejjiet (2%) kien operazzjoni fl-ghadam.

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 javanza u li kien qed jircieu enzalutamide (160 mg darba kuljum) wara mill-inqas 24 ġimħa ta' kura b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone. L-rPFS medjan (is-sopravivenza radjoloġika mingħajr progressjoni, il-punt aħħari 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' ≥ 50% mil-linja bażi) kien 22.4% (CI ta' 95%: 17.0, 28.6). Ghad-69 pazjent li preċedentement kien rċivew 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). Għall-145 pazjent li ma kinux irċivew 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 mhijex magħrufa. It-tfassil tal-istudju la seta' jidher li ġiex huma l-pazjenti li x'aktarx jibbeni kien kura b'enzalutamide u lanqas f'liema ordni l-ahjar jittieħdu enzalutamide u abiraterone.

Anzjani

Mill-4,403 pazjent fil-provi kliniči kkontrollati li rċivew enzalutamide, 3,451 pazjent (78%) kellhom 65 sena jew aktar u 1,540 pazjent (35%) kellhom 75 sena u aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effiċċja bejn dawn il-pazjenti anzjani u pazjenti iż-ġegħi fl-ebda.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenċija Ewropea għall-Mediċini irrinunżjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'enzalutamide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karcinoma 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 prekliniči, 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 fit (proporzjon massimu sal-minimu ta' 1.25). It-tnejħija ta' enzalutamide ssir prinċipalment permezz tal-metabolizmu tal-fwied, li jiproduċi 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'rta ġie evalwat f'voluntiera rġiel b'saħħithom wara doża waħda ta' 160 mg ta' Xtandi – pilloli miksija b'rta, 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-hin medjan biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) ta' enzalutamide fil-plażma hu ta' sagħtejn (medda minn 0.5 sa 6 sħigħat), u l-profilu farmakokinetiċi ta' enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħi fl-istat fiss huma simili ghall-pilloli miksija b'rta u l-formulazzjoni tal-kapsuli rotob ta' Xtandi. Wara l-ghoti 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 tiegħi huma ta' 16.6 µg/mL (23% CV) u 12.7 µg/mL (30% CV), rispettivament.

Abbaži ta' studju tal-bilanc tal-massa fil-bniedem, huwa stmat li l-assorbiment orali ta' enzalutamide jammonha 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 kliniči, Xtandi ġie amministrat mingħajr ma nghata 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 tiegħi jistgħu jaqsmu l-ostaklu ta' bejn id-demm u l-mohħ. Bejn 97% u 98% ta' enzalutamide jeħel mal-proteini fil-plażma, prinċipalment albumin. 95% tal-metabolit attiv jeħel mal-proteini fil-plażma. Ma kien hemm l-ebda spostament tat-twaħħil tal-proteina bejn enzalutamide u prodotti medicinali 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 sejjjoni 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 sejjjoni 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 (principalement bħala l-metabolit mhux attiv, bi traċċi żgħar hafna ta' enzalutamide u l-metabolit attiv), u 13.6% nstabet fl-ippurġar (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 jinibixx it-transportaturi li ġejjin f'konċentrazzjonijiet 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 fiss ta' enzalutamide u l-metabolit attiv f'pazjenti individwali baqgħu kostanti għal aktar minn sena ta' terapija kronika, u dan juri farmakokinetika linear i-fiż-żmien ladarba jintlaħaq l-istat fiss.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq ebda studju formalji tal-indeboliment tal-kliewi għal enzalutamide. Pazjenti bi kreatinina fis-serum > 177 μmol/L (2 mg/dL) ġew eskużi mill-istudji kliniči. Abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża ghall-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 ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) jew b'mard tal-kliewi fl-ahhar stadju, u hija rakkomandata kawtela meta jiġu kkurati dawn il-pazjenti. Mhuwiex probabbli li enzalutamide jitneħha b'mod sinifikanti b'emodijaliżi intermittenti jew dijalizi peritoneali ambulatorja kontinwa.

Indeboliment tal-fwied

L-indeboliment tal-fwied ma kellux effett qawwi fuq l-esponenti 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 għiet 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 fī 22-il individwu mqabbla ma' individwi minn gruppi differenti b'karatteristici simili b'funzjoni tal-fwied normali. Wara doża orali wahda 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 żdiedu b'29% u naqas bi 11% rispettivament, u l-AUC u C_{max} ta' enzalutamide f'individwib'indeboliment tal-fwied sever żdiedu b'5% u naqas b'41%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll. Ghall-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 żdiedet b'14% u naqas bi 17%, rispettivament, u l-AUC u C_{max} tal-enzalutamide f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever żdiedu b'34% u naqas b'27% rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll.

Razza

Il-parti l-kbira tal-pazjenti fl-istudji kliniči kkontrollati (> 75%) kienu Kawkasi. Abbaži ta' dejta farmakokinetika minn studji f'pazjenti ġappuniżi u Ċiniżi bil-kanċer tal-prostata, ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponenti bejn il-popolazzjoni. M'hemmx dejta biżżejjed biex tevalwa d-differenzi potenziali fil-farmakokinetika ta' enzalutamide f'ravez oħrajn.

Anzjani

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

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

Il-kura b'enzalutamide ta' ġrieden tqal irriżultat f'żieda fl-inċidenza ta' mwiet embrijofetali u tibdin estern u skeletriku. L-istudji dwar il-fertilità ma twettqux b'enzalutamide, iżda fl-istudji fil-firien (4 u 26 ġimgha) u l-klieb (4, 13 u 39 ġimgha), gew innutati atrofija, aspermija/ipospermija, u ipertrofija/iperplazija fis-sistema riproduttiva, f'konformità mal-attività farmakoloġika ta' enzalutamide. Fl-istudji fil-ġrieden (4 ġimghat), firien (4 u 26 ġimgha) u l-klieb (4, 13, u 39 ġimgha), il-bidliet fl-organi riproduttivi assoċjati ma' enzalutamide kienu jikkonsistu fi tnaqqis fil-piż tal-organu, b'atrofija tal-prostata u tal-epididimi. Iperetrofija u/jew iperplazija taċ-ċelluli Leydig gew osservati fil-ġrieden (4 ġimghat) u fil-klieb (39 ġimgha). Bidliet addizzjonali fit-tessuti riproduttivi kienu jinkludu iperetrofija/iperplazija tal-glandola pitwitarja u atrofija fl-infafet seminali fil-firien u ipospermija fit-testikoli u degenerazzjoni tat-tubulu seminiferuż fil-klieb. Giet innutata differenza bejn is-sessi fil-glandoli mammari tal-firien (atrofija fil-firien irġiel u iperplazija lobulari fil-firien nisa). Il-bidliet fl-organi riproduttivi fiż-żewġ speċi kienu konsistenti mal-attività farmakoloġika ta' enzalutamide u treggħi lura jew fieku parżjalment wara perjodu ta' rkupru ta' 8 ġimħat. Ma kien hemm ebda bidla importanti oħra fil-patologija klinika jew l-istopatologija 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-ghoti orali ta' ^{14}C -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-radioattività massima fil-fetu ntlaħqet 4 sīghat wara l-ghoti u kienet aktar baxxa minn dik fil-plażma materna bi proporzjon ta' tessut/plażma ta' 0.27. Ir-radioattività fil-fetu naqset għal 0.08 darbiet tal-konċentrazzjoni massima 72 siegħa wara l-ghoti.

Studji f'firien li kienu jreddgħu wrew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew fil-ħalib tal-firien. Wara l-ghoti orali ta' ^{14}C -enzalutamide radjotikkettat lil firien li kienu qed ireddgħu f'doża ta' 30 mg/kg (~ 1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radioattività massima fil-ħalib intlaħqet 4 sīghat wara l-ghoti u kienet sa 3.54 darbiet oħla minn dik fil-plażma materna. Ir-riżultati tal-istudju wrew ukoll li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lit-tessuti tal-frieħ tal-firien permezz tal-ħalib, u sussegwentement jiġu eliminati.

Enzalutamide ttestja negattiv għal ġenotossicità f'batterija standard ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*. Fi studju ta' 6 xhur fi ġriend transġeniċi rasH2, enzalutamide ma wera l-ebda potenzjal karċinoġeniku (nuqqas ta' sejbiet neoplastici) f'doži sa 20 mg/kg kuljum ($\text{AUC}_{24h} \sim 317 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), li rriżultaw f'livelli ta' esponenti fil-plażma simili għall-esponenti kliniku ($\text{AUC}_{24h} \sim 322 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) f'pazjenti b'mCRPC li kienu qed jirċievu 160 mg kuljum.

L-ghoti ta' dożagg ta' enzalutamide kuljum lill-firien għal sentejn ipproduċa inċidenza miżjud ta' sejbiet neoplastici. Dawn kienu jinkludu timoma beninna, fibroadenoma fil-glandoli mammari, tumuri beninni taċ-ċelluli Leydig fit-testikoli, papilloma fl-urotelju u karċinoma tal-bużżeeqa tal-awrina fl-irġiel, tumuri beninni taċ-ċelluli granulosa tal-ovarji fin-nisa u adenoma tal-pars distalis pitwitarja fiż-żewġ sessi. Ir-rilevanza fil-bniedem ta' timoma, adenoma pitwitarja u fibroadenoma tal-glandoli mammari, kif ukoll papilloma tal-urotelju u karċinoma tal-bużżeeqa tal-awrina, ma tistax tiġi eskluża.

Enzalutamide ma kienx fototossiku *in vitro*.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

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

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura u tal-kontenit u ta' dak li hemm gó fih

Pilloli mikṣija b'rita ta' 40 mg

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

Pilloli mikṣija b'rita ta' 80 mg

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Xtandi m'għandux jintmess minn persuni ħlief il-pazjent jew dawk li jieħdu ħsiebu. Abbaži ta' dan il-mekkaniżmu ta' azzjoni u t-tossicietà embrijofetali li ġiet osservat fil-ġrieden, Xtandi jista' jagħmel il-ħsara lil fetu li qed jiżviluppa. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu kapsuli ta'

Xtandi li jkunu miftuħin jew li jkollhom xi ħsara mingħajr proteżżejjon, eż-żewġ ingwanti. Ara sezzjoni 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurta.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolli l-liggiżiet 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 miksijsa b'rita ta' 40 mg)

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni 21 ta' Ĝunju 2013

Data tal-ahħar tiġid: 08 ta' Frar 2018

10. DATA TA' REVIŽJONI TAT-TEST

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

ANNESS 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 MEDIĆINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi 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-UŽU

Prodott mediciċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediciċinali 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 ppubblifikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA B'KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Xtandi 40 mg kapsuli rotob
enzalutamide

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

Kull kapsula fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĆEWTKA 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

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

KARTIERA MINGHAJR KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xtandi 40 mg kapsuli rotob
enzalutamide

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

Kull kapsula fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

xtandi 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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 MEDICINALI

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' EČCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediciñali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 MEDICINALI

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' EČCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-užu.
Užu orali.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediciñali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 80 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 LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTIERA MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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' EČCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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 MEDICINALI**

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' EČCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHA ŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, 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. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xtandi 80 mg pilloli mikṣija 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 MEDICINALI

Xtandi 40 mg

2. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID 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 MEDICINALI

Xtandi 80 mg

2. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID 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 tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrab.
- Jekk ikkollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikkollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex 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 tieħu Xtandi
3. Kif għandek tieħu Xtandi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen 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 aduli bil-kanċer tal-prostata li:

- M'għadhomx jirrispondu għal terapija bl-ormoni jew għal trattament kirurġiku biex jitbaxxa t-testosterone
- Jew
- Infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u jirrispondi għal terapija bl-ormoni jew għal trattament kirurġiku biex jitbaxxa t-testosterone.

Kif jaħdem Xtandi

Xtandi huwa mediċina li taħdem billi timblokka l-attività ta' ormoni msejħha androġeni (bħal testosteron). Billi jimbllokka l-androġeni, enzalutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata milli jikbru u jimmultiplikaw.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Xtandi

Tihux Xtandi

- jekk inti allerġiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- Jekk inti tqila jew tista' toħrog tqila (ara 'Tqala, treddiġ u fertilità').

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aċċessjoni

Aċċessjoni jiet gew irrapportati f'5 minn kull 1,000 persuna li jieħdu Xtandi, u f'inqas minn 3 minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu plaċebo (ara 'Mediċini oħra u Xtandi' hawn taħt u sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

-

Jekk qed tieħu mediċina li tista' tikkawża aċċessjoni jiet jew li tista' żżid is-suxxettibbiltà għall-aċċessjoni (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 tieqaf tieħu 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, uġiġi ta' ras li jmur għall-agħar, 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')

Riskju ta' kanċers ġodda (tumuri malinni primarji oħrajn)

Kien hemm rapporti ta' kanċers ġodda (oħrajn) inkluż kanċer tal-bużżeeqa tal-awrina u tal-kolon f'pazjenti kkurati b'Xtandi.

Ara lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota sinjalji ta' ħruġ ta' demm gastrointestinali, demm fl-awrina, jew thoss ħtiega frekwenti u urġenti li tagħmel l-awrina meta tkun qed tieħu Xtandi.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Xtandi

- Jekk qed tieħu medicini li jipprev jenu l-emboli tad-demm (eż. warfarina, acenocoumarol, clopidogrel)
- Jekk tuża kimoterapija bħal docetaxel
- Jekk għandek problemi fil-fwied
- Jekk għandek problemi fil-kliewi

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

Kull kundizzjoni tal-qalb jew arterja, inkluži problemi fir-ritmu tal-qalb (arritmija), jew qed tiġi ttrattat b'medicini għal dawn il-kundizzjonijiet. Ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb jista' jiżdied meta tieħu Xtandi.

Jekk inti allerġiku għal enzalutamide, dan jista' jwassal għal raxx jew nefha fil-wiċċ, fl-ilsien, fix-xufftejn jew fil-gerżuma. Jekk inti allerġiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina, tiħux Xtandi.

Raxx tal-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda serju, infafet u / jew feriti fil-ħalq ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mal-kura b'Xtandi. Fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi.

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

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Xtandi

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

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

- Ċerti medicini li jintużaw biex jiġu kkurati l-ażżma jew mard respiratorju ieħor (eż. aminophylline, theophylline).
- Medicini li jintużaw biex jiġu kkurati certi disturbi psikjatriċi bħad-depressjoni u l-iskiżofrenija (eż. clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, bupropion, lithium, chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine).

- Ċerti mediċini għall-kura tal-uġiġ (eż. pethidine).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu 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 ġerti mediċini li jintużaw biex:

- Ibaxxu l-kolesterol (eż. gemfibrozil, atorvastatin, simvastatin)
- Jikkuraw l-uġiġ (eż. fentanyl, tramadol)
- Jikkuraw il-kancer (eż. cabazitaxel)
- Jikkuraw l-epilessija (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Jikkuraw ġerti disturbi psikjatriċi bħal ansjetà severa jew skioxfrenija (eż. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Jikkuraw id-disturbi tal-irqad (eż. zolpidem)
- Jikkuraw il-kundizzjonijiet tal-qalb jew ibaxxu l-pressjoni tad-demm (eż. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, propranolol, verapamil)
- Jikkuraw mard serju relatati mal-infjammazzjoni (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Jikkuraw l-infezzjoni bl-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Jikkuraw l-infezzjonijiet batterici (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Jikkuraw disturbi tat-tirojde (eż. levothyroxine)
- Jikkuraw il-gotta (eż. colchicine)
- Jikkuraw disturbi fl-istonku (eż. omeprazole)
- Jipprevjenu l-kundizzjonijiet tal-qalb jew l-attakki ta' puplesija (dabigatran etexilate)
- Jipprevjenu rifjut ta' organu (eż. tacrolimus)

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-uġiġ h u parti mid-ditossifikazzjoni mill-vizzju tad-droga), moxifloxacin (antibiotiku), antipsikotici (użati għal mard mentali serju)].

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

Tqala, treddiġ 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 joħorġu tqal, jew li qed ireddgħu.
- Din il-mediċina jista' possibbilm ikollha effett fuq il-fertilità tal-irġiel.
- Jekk qed ikkollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħrog tqila, uža kondom u metodu effettiv ieħor ta' kontraċċezzjoni, waqt il-kura u fit-3 xhur wara li tispicċċa l-kura b'din il-mediċina. Jekk ikkollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila, uža kondom biex tipproteġi lit-tarbija mhux imwielda.
- Nisa li jieħdu ħsieb il-pazjent għandhom jaraw sezzjoni 3 ‘Kif għandek tieħu Xtandi’ rigward l-immaniġġjar u l-użu.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xtandi jista' jkollu effett moderat fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew biex thaddem magni.

Aċċessjonijiet gew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu Xtandi.

Jekk tinsab f'riskju oħla ta' aċċessjonijiet, kellem lit-tabib tiegħek.

Xtandi fih sorbitol

Din il-mediċina fiha 57.8 mg sorbitol (tip ta' zokkor) f'kull kapsula ratba.

3. Kif għandek tieħu Xtandi

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żu tat-tarib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek

jekk ikollok xi dubju.

Id-doža tas-soltu hija 160 mg (erba' kapsuli rotob), mchuda darba kuljum, fl-istess hin.

Meta tiehu Xtandi

- Ibla' l-kapsuli rotob shah mal-ilma.
- Tomghodx, iddewwibx u tiftahx il-kapsuli rotob qabel tiblagħhom.
- Xtandi jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.
- Xtandi m'għandux jintmess minn persuni ħlief il-pazjent u dawk li jieħdu hsiebu. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu kapsuli ta' Xtandi li jkunu miftuħin jew li jkollhom xi hsara mingħajr ma jilbsu xi protezzjoni bħal ingwanti.

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

Jekk tieħu Xtandi aktar milli suppost

Jekk tieħu aktar kapsuli rotob minn dawk li nghatawlekk, ieqaf fuu Xtandi u kkuntattja lit-tabib tiegħek. Jista' jkun li jkollok riskju ikbar ta' aċċessjoni jew effetti sekondarji oħra.

Jekk tinsa tieħu Xtandi

- Jekk tinsa tieħu Xtandi fil-ħin tas-soltu, fuu d-doža tas-soltu tiegħek malli tiftakar.
- Jekk tinsa tieħu Xtandi għal ġurnata shiha, fuu d-doža tas-soltu tiegħek l-ġħada.
- Jekk tinsa tieħu Xtandi għal iktar minn ġurnata, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- **M'għandek tieħu doža doppja** biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Xtandi

Tiqafx tieħu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

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

4. Effetti sekondarji possibbi

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

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet gew irrapportati f'5 persuni minn kull 1,000 persuna li hadu Xtandi, u f'inqas minn 3 minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu plāċebo.

Hemm ċans ikbar ta' aċċessjoni jekk tieħu aktar mid-doža rakkomandata ta' din il-mediċina, jekk tieħu certi mediċini oħra, jew jekk tinsab f'riskju ta' aċċessjoni ogħla mis-soltu.

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

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)

Kien hemm rapporti rari ta' PRES (jistgħu jaffettaww 1 minn kull 1,000 persuna) kundizzjoni rari u riversibbli li tinvolvi l-mohħ f'pazjenti li qed jirċieu Xtandi. Jekk ikollok aċċessjoni, uġiġi ta' ras li jmur ghall-agħar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi oħra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbi.

Effetti sekondarji possibbi oħra jinkludu:

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

Għejja, waqgħat, għadam miksur, fwawar, pressjoni tad-demm għolja

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Ugħiġi ta' ras, thossox ansjuż, ġilda xotta, ħakk, diffikultajiet ta' memorja, imblokk tal-arterji fil-qalb (mard tal-qalb iskemiku), tkabbir tas-sider fl-irġiel (ginekomastija), sintomi tas-sindromu tar-riġlejn bla kwiet (xewqa inkontrollabbli li ċċaqlaq parti tal-ġisem, normalment ir-riġel), tnaqqis ta' konċentrazzjoni, tinsa malajr, bidla fis-sens tat-togħma.

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

Alluċinazzjonijiet, diffikultà biex taħseb b'mod čar, għadd baxx ta' ċelluli tad-demm bojod

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

Ugħiġi fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dghufija fil-muskoli, ugħiġi fid-dahar, bidliet fl-ECG (titwil tal-QT), stonku mqalleb, inkluż li thossox imdardar (dardir), reazzjoni tal-ġilda li tikkawża tikek jew iraqja' homor fuq il-ġilda li jistgħu jidhru bħal mira jew "bulls-eye" b'ċentru aħmar skur imdawwar bi ċrieki homor aktar čari (eritema multiformi), raxx,tirremetti, nefha tal-wiċċ, tax-xoffa, ilsien u/jew tal-grizmejn, tnaqqis fil-plejtlits tad-demm (li jiżid ir-riskju ta' hrug ta' demm jew tbenġil), dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahżen Xtandi

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediciċina 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 ghall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

Tieħu ebda kapsula ratba li tkun qed tnixxi, li tkun danneġġjata jew li turi sinjal ta' tbagħbis.

Tarmix mediciċini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediciċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-prottezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

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 ratba 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 x9 mm) b'“ENZ” miktuba fuq naħha 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-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

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

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

Eesti
Biocodex OÜ
Tel: + 372 6 056 014

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AE BE
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

Lietuva
Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

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
Astellas Pharmaceuticals AE BE
Tel: + 30 210 8189900

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

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

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

Kύπρος
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija
Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

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

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina 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 tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjalji ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex 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 tieħu Xtandi
3. Kif għandek tieħu Xtandi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahżen 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 :

- M'għadhomx jirrispondu għal terapija bl-ormoni jew għal trattament kirurgiku biex jitbaxxa t-testosterone

Jew

- Infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u jirrispondi għal terapija bl-ormoni jew għal trattament kirurgiku biex jitbaxxa t-testosterone.

Kif jaħdem Xtandi

Xtandi huwa mediċina li tahdem billi timblokk l-attività ta' ormoni msejħha androġeni (bħal testosteron). Billi jimbllokka l-androġeni, enzalutamide jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata milli jikbru u jimmultiplikaw.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Xtandi

Tihux Xtandi

- jekk inti allerġiku għal enzalutamide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- Jekk inti tqila jew tista' toħrog tqila (ara 'Tqala, treddiġ u fertilità').

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'5 minn kull 1,000 persuna li jieħdu Xtandi, u f'inqas minn 3 minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu plaċebo (ara 'Mediċini oħra u Xtandi' hawn taħt u sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Jekk qed tieħu mediċina li tista' tikkawża aċċessjonijiet jew li tista' żżid is-suixxettibbiltà 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 tieqaf tieħu 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, uġiġi ta' ras li jmur għall-agħar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi oħra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. (Ara ukoll Sejjjoni 4 ‘Effetti sekondarji possibbli’)

Riskju ta' kanċers ġodda (tumuri mal-inni primarji oħrajn)

Kien hemm rapporti ta' kanċers ġodda (oħrajn) inkluż kanċer tal-bużżeeqa tal-awrina u tal-kolon f'pazjenti kkurati b'Xtandi.

Ara lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota sinjali ta' ħruġ ta' demm gastrointestinali, demm fl-awrina, jew thoss htiega frekwenti u urġenti li tagħmel l-awrina meta tkun qed tieħu Xtandi.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Xtandi

- Jekk qed tieħu mediciini li jipprev-jenu l-emboli tad-demm (eż. warfarina, acenocoumarol, clopidogrel)
- Jekk tuża kimoterapija bħal docetaxel
- Jekk għandek problemi fil-fwied
- Jekk għandek problemi fil-kliewi

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

Kull kundizzjoni tal-qalb jew arterja, inkluži problemi fir-ritmu tal-qalb (arritmija), jew qed tiġi ttrattat b'mediċini għal dawn il-kundizzjonijiet. Ir-riskju ta' problemi fir-ritmu tal-qalb jista' jiżdied meta tieħu Xtandi.

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

Raxx tal-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda serju, infafet u / jew feriti fil-ħalq ġew irrapportati f'assoċjazzjoni mal-kura b'Xtandi. Fitteż attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik jew jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu 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 tieħu, ħad dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Għandek tkun taf l-ismijiet tal-mediċini li tieħu. Żomm lista tagħhom fuqek biex turiha lit-tabib tiegħek meta tingħata mediċina gdida. M'għandekx tibda tieħu jew tieqaf tieħu xi mediċina qabel ma tkellem lit-tabib li jkun tak Xtandi.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu 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 certi disturbi psikjatriċi bħad-depressjoni u l-iskiżofrenija (eż. clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, bupropion, lithium, chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline,

mirtazapine).

- Ćerti mediċini għall-kura tal-uġiġ (eż. pethidine).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu 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-uġiġ (eż. fentanyl, tramadol)
- Jikkuraw il-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Jikkuraw l-epilessija (eż. carbamazepine, clonazepam, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Jikkuraw ġerti disturbi psikjatriċi bħal ansjetà severa jew skioxfrenija (eż. diazepam, midazolam, haloperidol)
- Jikkuraw id-disturbi tal-irqaq (eż. zolpidem)
- Jikkuraw il-kundizzjonijiet tal-qalb jew ibaxxu l-pressjoni tad-demm (eż. bisoprolol, digoxin, diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, propranolol, verapamil)
- Jikkuraw mard serju relatati mal-infjammazzjoni (eż. dexamethasone, prednisolone)
- Jikkuraw l-infezzjoni bl-HIV (eż. indinavir, ritonavir)
- Jikkuraw l-infezzjonijiet batterici (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Jikkuraw disturbi tat-tirojde (eż. levothyroxine)
- Jikkuraw il-gotta (eż. colchicine)
- Jikkuraw disturbi fl-istonku (eż. omeprazole)
- Jipprevjenu l-kundizzjonijiet tal-qalb jew l-attakki ta' puplesija (dabigatran etexilate)
- Jipprevjenu rifjut ta' organu (eż. tacrolimus)

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 serhan mill-uġiġ u parti mid-ditossifikazzjoni mill-vizzju tad-droga), moxifloxacin (antibiotiku), antipsikotici (użati għal mard mentali serju)].

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

Tqala, treddiġ 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 johorġu tqal, jew li qed ireddgħu.
- Din il-mediċina jista' possibilment ikollha effett fuq il-fertilità tal-irġiel.
- Jekk qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila, uža kondom u metodu effettiv ieħor ta' kontraċċezzjoni, waqt il-kura u fit-3 xħur wara li tispicċċa l-kura b'din il-mediċina. Jekk ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila, uža kondom biex tipproteġi lit-tarbija mhux imwielda.
- Nisa li jieħdu ħsieb il-pazjent għandhom jaraw sezzjoni 3 'Kif għandek tieħu Xtandi' rigward l-immaniġġjar u l-użu.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xtandi jista' jkollu effett moderat fuq il-hila tiegħek biex issuq jew biex thaddem magni.

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu Xtandi.

Jekk tinsab f'riskju oħġla ta' aċċessjonijiet, kellem lit-tabib tiegħek.

Xtandi fih sodium

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

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 mikṣija b'rita ta' 40 mg jew żewġ pilloli mikṣija b'rita ta' 80 mg), meħuda darba kuljum, fl-istess hin.

Meta tieħu Xtandi

- Ibla' l-pilloli sħaħ mal-ilma.
- Taqsamx, tfarrakx jew tomghodx il-pilloli qabel tiblagħhom.
- Xtandi jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.
- Xtandi m'għandux jintmess minn persuni ħlief il-pazjent u dawk li jieħdu ħsiebu. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu kapsuli ta' Xtandi li jkunu miftuħin jew li jkollhom xi ħsara mingħajr ma jilbsu xi protezzjoni bhal ingwanti.

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

Jekk tieħu Xtandi aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Xtandi

- Jekk tinsa tieħu Xtandi fil-hin tas-soltu, fuu d-doża tas-soltu tiegħek malli tiftakar.
- Jekk tinsa tieħu Xtandi għal ġurnata shiha, fuu d-doża tas-soltu tiegħek l-ghada.
- Jekk tinsa tieħu Xtandi għal iktar minn ġurnata, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- **M'għandek tieħu doża doppja** biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Xtandi

Tiqafx tieħu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet gew irrapportati f'5 persuni minn kull 1,000 persuna li hadu Xtandi, u f'inqas minn 3 minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu plāċebo.

Hemm čans ikbar ta' aċċessjoni jekk tieħu aktar mid-doża rakkodata ta' din il-mediċina, jekk tieħu certi medicini oħra, jew jekk tinsab f'riskju ta' aċċessjoni ogħla mis-soltu.

Jekk ikollok aċċessjoni, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti għandek tieqaf tieħu 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-mohħ f'pazjenti li qed jirċievu XTANDI. Jekk ikollok aċċessjoni, uġiġi ta' ras li jmur għall-agħar, konfużjoni, nuqqas ta' vista jew problemi oħra relatati mal-vista, kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Effetti sekondarji possibbli oħra jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
Għeja, waqgħat, għadam miksur, fwawar, pressjoni tad-demm għolja

Komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 10 persuni)
Ugħiġ ta' ras, thossock ansjuż, għilda xotta, ħakk, diffikultajiet ta' memorja, imblokk tal-arterji fil-qalb (mard tal-qalb iskemiku), tkabbir tas-sider fl-irġiel (ginekomastija), sintomi tas-sindromu tar-riglejn bla kwiet (xewqa inkontrollabbli li čċaqlaq parti tal-ġisem, normalment ir-riġel), tnaqqis ta' konċentrazzjoni, tinsa malajr, bidla fis-sens tat-togħma.

Mħux komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 100 persuna)
Alluċinazzjonijiet, diffikultà biex taħseb b'mod ċar, għadd baxx ta' ġellu tad-demm bojod

Mħux magħrufa: (il-frekwenza ma tistax tiġi stmati mid-dejta disponibbli.
Ugħiġ fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dghufija fil-muskoli, ugħiġ fid-dahar, bidliet fl-ECG (titwil tal-QT), stonku mqalleb, inkluż li thossock imdardar (dardir), reazzjoni tal-ġilda li tikkawża tikek jew irrqajja' ħomor fuq il-ġilda li jistgħu jidhru bħal mira jew "bulls-eye" b'ċentru ahmar skur imdawwar bi ċrieki ħomor aktar ċari (eritema multiformi), raxx, tirremetti, nefha tal-wiċċċ, tax-xoffa, il-sien u/jew tal-grizmejn, tnaqqis fil-plejtlits tad-demm (li jżid ir-riskju ta' hrugħ ta' demm jew tbengħil), dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżeen Xtandi

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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 mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih 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-ohra 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).

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-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

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

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

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

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

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

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

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

Eesti
Biocodex OÜ
Tel: + 372 6 056 014

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

Lietuva
Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

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
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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 4401300

România

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

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.
Tel: + 39 02 921381

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

Kύπρος
Astellas Pharmaceuticals AE BE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Tel: +353 (0)1 4671555
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

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

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