

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Viatris 40 mg pilloli miksija b'rita
Enzalutamide Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita
Enzalutamide Viatris 160 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Enzalutamide Viatris 40 mg pilloli miksija b'rita

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

Enzalutamide Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita

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

Enzalutamide Viatris 160 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Enzalutamide Viatris 40 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, tondi, sofor, imnaqqxa b'“40” fuq naħa waħda, b'dijametru ta' madwar 10 mm

Enzalutamide Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, ovali, sofor, imnaqqxa b'“80” fuq naħa waħda, b'qisien ta' bejn wieħed u ieħor 17 mm × 9 mm

Enzalutamide Viatris 160 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, ovali, sofor, imnaqqxa b'“160” fuq naħa waħda, b'qisien ta' bejn wieħed u ieħor 23 mm × 11 mm

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Enzalutamide Viatris hu indikat:

- bħala monoterapija jew flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen għat-trattament ta' rġiel adulti b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata sensittiv għall-ormoni (nmHSPC, *non-metastatic hormone sensitive prostate cancer*) b'rikorrenza bijokimika (BCR, *biochemical recurrent*) ta' riskju għoli li mhumix adattati għal radjoterapija ta' salvataġġ (ara sezzjoni 5.1).
- flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen għat-trattament ta' rġiel adulti b'kanċer metastatiku tal-prostata sensittiv għall-ormoni (mHSPC, *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) (ara sezzjoni 5.1).
- għat-trattament ta' rġiel adulti b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (CRPC) ta' riskju għoli (ara sezzjoni 5.1).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'enzalutamide għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba speċjalisti b'esperjenza fit-trattament mediku ta' kanċer tal-prostata.

Pożoloġija

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

Kastrazzjoni medika b'analogu ta' ormon li jerġi ormon luteinising (LHRH) għandha titkompla matul it-trattament ta' pazjenti b'CRPC jew mHSPC li ma jkunux ikkastrati b'mod kirurġiku.

Pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli jistgħu jiġu ttrattati b'Enzalutamide Viatrix b'analogu ta' LHRH jew mingħajru. Għal pazjenti li jirċievu Enzalutamide Viatrix b'analogu ta' LHRH jew mingħajru, it-trattament jista' jiġi sospiż jekk il-PSA ma jistax jitkejjel (< 0.2 ng/mL) wara 36 ġimgħa ta' terapija. It-trattament għandu jinbeda mill-ġdid meta l-PSA jiżdied għal ≥ 2.0 ng/mL għal pazjenti li kellhom tneħħija radikali tal-prostata preċedenti jew ≥ 5.0 ng/mL għal pazjenti li rċievu terapija primarja bir-radjazzjoni preċedenti. Jekk il-PSA jista' jitkejjel (≥ 0.2 ng/mL), wara 36 ġimgħa ta' terapija, it-trattament għandu jitkompla (ara sezzjoni 5.1).

Jekk pazjent jonqos milli jiehu Enzalutamide Viatrix fil-ħin li suppost, id-doża preskritta għandha tittiehed kemm jista' jkun viċin il-ħin li suppost ittiedet. Jekk pazjent jonqos milli jiehu d-doża għal ġurnata shiħa, it-trattament għandha titkompla fil-jum ta' wara bid-doża li tittiehed is-soltu kuljum.

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

L-użu flimkien ma' inibituri qawwi ta' CYP2C8

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

Anzjani

Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża 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, giet osservata żieda fil-*half-life* ta' enzalutamide f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

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

Popolazzjoni pedjatrika

Enzalutamide fil-popolazzjoni pedjatrika m'għandux użu rilevanti fl-indikazzjoni għat-trattament tal-kanċer CRPC, mHSPC, jew nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli f'irġiel adulti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Enzalutamide Viatrix huwa għal użu orali. Il-pilloli miksiya b'rita m'għandhomx jinqasmu, jitfarrku jew jintmagħdu, iżda għandhom jinbelgħu sħaħ ma' ammont suffiċjenti ta' ilma, u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Nisa tqal jew li jistgħu joħorgu tqal (ara sezzjonijiet 4.6 u 6.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju ta' aċċessjoni

L-użu ta' enzalutamide għie assoċjat ma' aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8). Id-deċiżjoni li jitkompla t-trattament f'pazjenti li jiżviluppaw aċċessjonijiet għandha tittieħed każ każ.

Sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri

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

Tumuri Malinni Primarji Oħrajn

Fl-istudji kliniċi ġew irrappurtati każijiet ta' tumuri malinni primarji oħrajn f'pazjenti ttrattati b'enzalutamide. Fi studji kliniċi ta' fażi 3, l-avvenimenti avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti ttrattati b'enzalutamide, u oġġla mill-placebo, kienu kanċer fil-bużżieqa tal-awrina (0.3%), adenokarċinoma tal-kolon (0.2%), karċinoma taċ-ċelluli transitorji (0.2%) u melanoma malinna (0.2%).

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

L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jista' jwassal biex tintilef l-effikaċja ta' diversi prodotti mediċinali li jintużaw komunement (ara l-eżempji fis-sezzjoni 4.5). Għaldaqstant għandha ssir reviżjoni tal-prodotti mediċinali użati flimkien meta jinbeda t-trattament b'enzalutamide. L-użu ta' enzalutamide flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati sensittivi ta' ħafna enzimi jew trasportaturi metabolizzanti (ara sezzjoni 4.5) għandu b'mod ġenerali jiġi evitat jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti ħafna għall-pazjent, u jekk l-aġġustamenti tad-doża ma jkunux jistgħu jsiru faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-konċentrazzjonijiet tal-plażma.

Għandha tiġi evitata l-koamministrazzjoni ma' warfarina u antikoagulanti bħal coumarin. Jekk enzalutamide jiġi koamministrat ma' antikoagulant metabolizzat minn CYP2C9 (bħal pereżempju

warfarina jew acenocoumarol), għandu jitwettaq monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied sever

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

Mard kardjovaskulari riċenti

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

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

F'pazjenti bi storja ta' jew fatturi ta' riskju għal titwil tal-QT u f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li jistgħu jtaawlu 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 enzalutamide.

L-użu mal-kimoterapija

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

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*), inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson, li jistgħu jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati bit-trattament b'enzalutamide.

Meta jingħataw ir-riċetta, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda.

Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuggerixxu din ir-reazzjoni, enzalutamide għandu jiġi rtirat immedjatament u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv xieraq.

Reazzjonijiet ipersensittivi

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

Enzalutamide bħala monoterapija f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli

Ir-riżultati tal-istudju EMBARK jissuggerixxu li enzalutamide bħala monoterapija u flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen mhumieħ għażliet ta' trattament ekwivalenti f'pazjenti

b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Enzalutamide flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen huwa meqjus bħala l-għażla ta' trattament preferuta hliet għal każijiet fejn iż-żieda ta' terapija tal-privazzjoni tal-androġen tista' tirriżulta f'tossicità mhux aċċettabli jew riskju.

Disfaġja relatata mal-formulazzjoni tal-prodott

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li esperjenzaw diffikultà biex jibilgħu enzalutamide, inkluż rapporti ta' fgar. Id-diffikultà biex tibra' u l-avvenimenti ta' fgar kienu fil-biċċa l-kbira rrappurtati bil-formulazzjoni tal-kapsula, li jista' jkun relatat ma' daqs ikbar tal-prodott. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jibilgħu l-pilloli sħaħ b'ammont suffiċjenti ta' ilma.

Eċċipjenti

Din il-medicina 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 mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

Inibituri ta' CYP2C8

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

Inibituri ta' CYP3A4

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

Indutturi ta' CYP2C8 u CYP3A4

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

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

Induzzjoni ta' enzimi

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' ħafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, interazzjoni ma' ħafna prodotti mediċinali komuni li huma substrati tal-enzimi jew trasportaturi hija mistennija. It-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet 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 jiġu 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 jiġu indotti, eż. il-proteina ta' reżistenza għal mediċini multipli 2 (MRP2) u l-polyptide li tittrasporta anjoni organiċi 1B1 (OATP1B1).

Studji *in vivo* wrew li enzalutamide huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u induttur moderat ta' CYP2C9 u CYP2C19. Il-koamministrazzjoni ta' enzalutamide (160 mg darba kuljum) b'dożi 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 għe indott ukoll UGT1A1. Fi studju kliniku f'pazjenti b'CRPC metastatiku, enzalutamide (160 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti għol-vini (75 mg/m² permezz ta' infużjoni kull 3 ġimgħat). L-AUC ta' docetaxel naqset bi 12% [proporzjon medju ġeometriku (GMR) = 0.882 (CI ta' 90%: 0.767, 1.02)] waqt li s-C_{max} naqas b'4% [GMR = 0.963 (CI ta' 90%: 0.834, 1.11)].

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

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

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

Il-potenzjal ta' induzzjoni shiħa ta' enzalutamide jista' ma jintlaħaqx qabel bejn wieħed u ieħor xahar mill-bidu tat-trattament, meta jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' enzalutamide, għalkemm xi effetti tal-induzzjoni jistgħu jimmanifestaw ruħhom qabel. Pazjenti li jkun qegħdin jidher prodott mediċinali li huma substrati ta' CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1 għandhom jiġu evalwati għal possibbiltà ta' telf ta' effetti farmakoloġiċi (jew żieda tal-effetti f'każijiet fejn jiġu ffurmati metaboliti attivi) matul l-ewwel xahar tat-trattament b'enzalutamide u l-aġġustament tad-doża għandu jiġi kkunsidrat b'ħafna 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 mediċinali li jkun qegħdin jidher fl-istess ħin jista' jkun meħtieġ meta titwaqqaf it-trattament b'enzalutamide.

Substrati ta' CYP1A2 u CYP2C8

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

Substrati ta' P-gp

Data in vitro tindika li enzalutamide jista' jkun inibitur tat-trasportatur tal-effluss P-gp. Kien osservat effett inibitorju hafif ta' enzalutamide fuq P-gp fi stat fiss fi studju f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li rċievew doża orali waħda ta' digoxin bħala substrat ta' P-gp sonda qabel u fl-istess ħin ma' enzalutamide (għoti fl-istess ħin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dożaġġ ta' darba kuljum ta' 160 mg enzalutamide). Il-livelli ta' digoxin fil-plażma tkejl permezz ta' assaġġ validat tal-ispettrometrija tal-massa ta' kromatografija-tandem likwida. L-AUC u $s-C_{max}$ ta' digoxin naqsu b'33% u 17%, rispettivament. Prodotti mediċinali b'medda terapewtika dejqa li huma substrati għal P-gp (eż. colchicine, dabigatran etexilate, digoxin) għandhom jintużaw b'kawtela meta jiġu amministrati flimkien ma' enzalutamide u jista' jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Interferenza fit-Test tal-Laboratorju

Ġew identifikati riżultati ta' livelli elevati b'mod falz ta' digoxin fil-plażma bl-immunoassaġġ tal-mikropartikolu kimiluminixxenti (*chemiluminescent microparticle immunoassay* (CMIA)) f'pazjenti ttrattati b'enzalutamide, irrISPettivament mit-trattament b'digoxin. Għalhekk, ir-riżultati tal-livelli ta' digoxin fil-plażma miksuba b'CMIA għandhom jiġu interpretati b'kawtela u kkonfermati minn tip ieħor ta' assaġġ qabel ma tittiehed kwalunkwe azzjoni bid-doża ta' digoxin.

Substrati ta' BCRP

Fi stat fiss, enzalutamide ma kkawżax bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment għal rosuvastatin bħala substrat tal-proteina ta' reżistenza 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 ħin ma' enzalutamide (għoti fl-istess ħin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dożaġġ ta' darba kuljum ta' 160 mg enzalutamide). L-AUC ta' rosuvastatin żdiedet b'14% filwaqt li $s-C_{max}$ naqs b'6%. Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta substrat ta' BCRP jingħata flimkien ma' enzalutamide.

Substrati ta' MRP2, OAT3 u OCT1

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

Prodotti mediċinali li jtaawlu l-intervall tal-QT

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

M'hemm ebda *data* umana dwar l-użu ta' enzalutamide fit-tqala u dan il-prodott mediċinali mhux qiegħed għal użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal. Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittiehed minn nisa li huma tqal (ara sezzjonijiet 4.3, 5.3, u 6.6).

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mhuwix magħruf jekk enzalutamide jwarr il-metaboliti tiegħu jinstabux fis-semen. Għandu jintuża kondom waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li jispicċa t-trattament b'enzalutamide jekk il-pazjent ikollu attività sesswali ma' mara tqila. Jekk il-pazjent jagħmel attività sesswali ma' mara li tista' toħroġ tqila, għandu jintuża kondom u metodu ieħor ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li tispicċa l-trattament. Studji fuq l-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Enzalutamide jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li ġew irrappurtati episodji psikjatriċi u newroloġiċi inkluż 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, waqgħat u wġiġh ta' ras. Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu mard tal-qalb iskemiku u aċċessjoni.

Aċċessjonijiet seħħew f'0.6% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide, 0.1% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo u 0.3% tal-pazjenti ttrattati b'bicalutamide.

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

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson ġie rrapportat bit-trattament b'enzalutamide (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

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

Klassifika tas-sistema tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux komuni: lewkoopija, newtropsija Mhux magħruf* tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immunitarja	Mhux magħruf*: edema tal-wieċ, edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema farinġeali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux magħruf*: nuqqas ta' aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni: ansjetà Mhux komuni: alluċinazzjonijiet viżivi.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna: uġiġħ ta' ras Komuni: indeboliment tal-memorja, amnesia, disturb fl-attenzjoni, dysgeusia, sindrome tas-saqajn bla kwiet, disturb konjittiv Mhux komuni: aċċessjoni Mhux magħruf*: sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri.
Disturbi fil-qalb	Komuni: mard tal-qalb iskemiku [†] Mhux magħruf*: titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Disturbi vaskulari	Komuni hafna: fwawar, pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	Mhux magħruf*: disfaġġa [∞] , dardir, rimettar, dijareja.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni: żieda fl-enzimi tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni: ġilda xotta, ħakk Mhux magħruf*: eritema multiformi, is-sindromu ta' Stevens-Johnson, raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna: ksur [‡] Mhux magħruf*: majalġja, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni: ġinekomaſtija, uġiġħ fil-beżżula [#] , sensittività fis-sider [#]
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna: astenja, għeja
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni hafna: waqgħa

* Rapporti spontani minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

¥ Kif evalwat minn SMQs doq ta' 'Konvulżjonijiet' inklużi konvulżjoni, konvulżjoni grand mal, aċċessjonijiet parzjali kumplessi, aċċessjonijiet parzjali, u status ta' epilepticus. Dawn jinkludu każijiet rari ta' aċċessjoni b'komplikazzjonijiet li jwasslu għall-mewt.

† Kif evalwat minn SMQs doq ta' 'Infart Mijokardijaku' u 'Mard tal-Qalb Iskemiku Ieħor' inklużi t-termini ppreferuti li ġejjin osservati f'tal-inqas żewġ pazjenti fi studji ta' fażi 3 kkontrollati bi placebo 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, iskemija mijokardijaka, u arterjosklerożi tal-arterja koronarja.

‡ Jinkludi t-termini ppreferuti kollha għall-kelma 'ksur' fl-għadam.

Reazzjonijiet avversi għal enzalutamide bħala monoterapija.

∞ Kien hemm rapporti ta' disfaġġa, inklużi rapporti ta' fgar. Iż-żewġ tipi ta' avvenimenti kienu fil-biċċa l-kbira rrapportati bil-formulazzjoni tal-kapsula, li jista' jkun relatat ma' daqs ikbar tal-prodott (ara sezzjoni 4.4).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Aċċessjoni

Fl-istudju kliniċi ikkontrollati, 31 pazjent (0.6%) kellhom aċċessjoni minn 5 112 pazjent ittrattati b'doża ta' kuljum ta' 160 mg ta' enzalutamide, filwaqt li erba' pazjenti (0.1%) li kienu qed jirċievu placebo u pazjent wiehded (0.3%) li qed jirċievi bicalutamide, kellhom aċċessjoni. Id-doża tidher li hi habbar importanti tar-riskju ta' aċċessjoni, kif rifless minn *data* preklinika, u *data* minn studju dwar eskalazzjoni tad-doża. Fl-istudju kliniċi kkontrollati, il-pazjenti li kellhom aċċessjoni fil-passat jew fatturi ta' riskju ġew esklużi.

Fl-istudju b'parti waħda 9785-CL-0403 (UPWARD) biex tiġi 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 ittrattati b'enzalutamide kellhom aċċessjoni. Iż-żmien medjan tat-trattament kien 9.3 xhur.

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

Mard tal-Qalb Iskemiku

Fi studju kliniċi kkontrollati bi placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, mard tal-qalb iskemiku seħħ f'3.5% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u ADT, meta mqabbla ma' 2.1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo u ADT. Hmistax-ilpazjent (0.4%) ittrattati b'enzalutamide u ADT u 3 (0.1%) pazjenti ttrattati bi placebo u ADT kellhom avveniment ta' mard iskemiku ta' qalb li wassal għall-mewt.

Fl-istudju EMBARK, il-mard tal-qalb iskemiku seħħ f'6.2% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u f'10.7% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija. Pazjent wiehded (0.3%) ittrattat b'enzalutamide u leuprolide, pazjent wiehded (0.3%) ittrattat bi placebo u leuprolide u pazjent wiehded (0.3%) ittrattat b'enzalutamide bħala monoterapija kellu avveniment ta' mard tal-qalb iskemiku li wassal għall-mewt.

Ġinekomastija

Fl-istudju EMBARK, il-ġinekomastija (il-grad kollha) ġiet osservata f'31 pazjent minn 353 pazjent (8.8%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u f'163 pazjent minn 354 pazjent (46%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija. Ġinekomastija ta' Grad 3 jew oghla ma ġiet osservata fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide, u ġiet osservata f'pazjent wiehded (0.3%) ittrattat bi placebo u leuprolide u fi 3 pazjenti (0.8%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija.

Ugħigh fil-beżżula

Fl-istudju EMBARK, l-ugħigh fil-beżżula (il-grad kollha) kien osservat fi 13 minn 353 pazjent (3.7%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u 54 mit-354 pazjent (15.3%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija. Ugħigh fil-beżżula ta' Grad 3 jew oghla ma kien osservat fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide jew b'enzalutamide bħala monoterapija.

Sensittività fis-sider

Fl-istudju EMBARK, is-sensittività fis-sider (il-grad kollha) kien osservat f'4 minn 353 pazjent (1.1%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u 51 mit-354 pazjent (14.4%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bħala monoterapija. Sensittività fis-sider ta' Grad 3 jew oghla ma kienet osservata fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide jew b'enzalutamide bħala monoterapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanċer tal-prostata huwa magħruf li huwa sensitiv għall-androġen u jirrispondi għall-inibizzjoni tas-sinjalar tar-riċettur tal-androġen. Minkejja livelli baxxi jew saħansitra livelli li ma jistgħux jitkejlu 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 tehtieg lokalizzazzjoni nukleari u twaħħil mad-DNA. Enzalutamide huwa inibitur potenti tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen li jibblokka diversi stadji fir-rotta tas-sinjalar tar-riċettur tal-androġen. Enzalutamide jinibixxi b'mod kompetittiv it-twaħħil ta' androġeni ma' riċetturi tal-androġen, u konsegwentement jinibixxi t-traslokazzjoni nukleari ta' riċetturi attivati u jinibixxi l-assoċjazzjoni tar-riċettur tal-androġen attivat mad-DNA anki fil-kuntast ta' ammont eċċessiv tar-riċettur tal-androġen u fiċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata reżistenti għall-antiandroġeni. It-trattament b'enzalutamide jnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata u jista' jinduci l-mewt taċ-ċellula tal-kanċer u r-rigress tat-tumur. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, enzalutamide m'għandux l-attività agonista tar-riċettur tal-androġen.

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

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

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 għall-PSA sinifikament oghla

(definita bhala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċiew 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 jirċiew enzalutamide wrew rata ta' rispons ikkonfermat għall-PSA sinifikament oghla (definita bhala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja baži), meta mqabbla ma' pazjenti li rċiew placebo, 76.3% kontra 2.4% (differenza = 73.9%, $p < 0.0001$).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' enzalutamide ġiet stabbilita fi tliet studji kliniċi ta' fażi 3, li fihom il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriċi, ikkontrollati bi placebo [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 irreġistra pazjenti b'CRPC metastatiku li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat; filwaqt li l-istudju AFFIRM irreġistra pazjenti b'CRPC metastatiku li rċiew docetaxel fil-passat; u l-istudju PROSPER irreġistra pazjenti b'CRPC mhux metastatiku. L-effikaċja f'pazjenti b'mHSPC ġiet stabbilita fi studju kliniku multiċentriku ta' fażi 3 ikkontrollat bi placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Studju kliniku multiċentriku ieħor ta' fażi 3 ikkontrollat bi placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali [MDV3100-13 (EMBARC)] stabbilixxa l-effikaċja f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli. Il-pazjenti kollha ġew ittrattati b'analogu ta' LHRH jew kellhom orkektomija bilaterali, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor.

Fil-partijiet tal-istudju dwar it-trattament attiv, enzalutamide ngħata mill-ħalq f'doża ta' 160 mg kuljum. Fil-ħames studji kliniċi (EMBARC, ARCHES, PROSPER, AFFIRM u PREVAIL), il-pazjenti rċiew placebo fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll u l-pazjenti ma kinux obbligati li jieħdu prednisone.

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

Studju MDV3100-13 (EMBARC) (pazjenti b'HSPC mhux metastatiku b'BCR ta' riskju għoli)

L-istudju EMBARK irreġistra 1 068 pazjent b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli li ntgħażlu b'mod każwali 1:1:1 biex jirċiewu t-trattament b'enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum fl-istess ħin ma' ADT (N = 355), enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum bhala monoterapija open-label (N = 355), jew placebo b'mod orali darba kuljum fl-istess ħin ma' ADT (N = 358) (ADT definita bhala leuprolide). Il-pazjenti kollha kienu rċiew terapija definittiva preċedenti bi tneħħija radikali tal-prostata jew radjoterapija (inkluża l-brakiterapija) jew it-tnejn li huma, b'intenzjoni ta' fejqan. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom konferma ta' marda mhux metastatika permezz ta' revizjoni ċentrali indipendenti blinded (BICR, *blinded independent central review*), u rikorrenza bijokimika ta' riskju għoli (definita minn żmien ta' rduppar tal-PSA ≤ 9 xhur). Il-pazjenti kienu wkoll meħtieġa li jkollhom valuri tal-PSA ≥ 1 ng/mL jekk kellhom tneħħija radikali tal-prostata preċedenti (bir-radjoterapija jew mingħajrha) bhala t-trattament primarju għall-kanċer tal-prostata, jew valuri tal-PSA mill-inqas 2 ng/mL 'il fuq mill-inqas ammont jekk irċiew radjoterapija preċedenti biss. Pazjenti li kellhom tneħħija tal-prostata preċedenti u kienu kandidati adattati għar-radjoterapija ta' salvataġġ kif determinat mill-investigatur ġew esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti kienu stratifikati skont l-iscreening tal-PSA (≤ 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL), iż-żmien ta' rduppar tal-PSA (≤ 3 xhur vs. > 3 xhur sa ≤ 9 xhur), u terapija tal-ormoni preċedenti (terapija tal-ormoni preċedenti vs. ebda terapija tal-ormoni preċedenti). Għal pazjenti li l-valuri tal-PSA tagħhom ma setgħux jitkejlu (< 0.2 ng/mL) f'gimgha 36, it-trattament ġie sospiż f'gimgha 37 u nbada mill-ġdid meta l-valuri tal-PSA żdiedu għal ≥ 2.0 ng/mL għal pazjenti bi tneħħija tal-prostata preċedenti jew ≥ 5.0 ng/mL għal pazjenti mingħajr tneħħija tal-prostata preċedenti. Għal pazjenti li l-valuri tal-PSA tagħhom ma setgħux jitkejlu f'gimgha 36 (≥ 0.2 ng/mL), it-trattament tkompla mingħajr suspensjoni

sakemm intlaħqu l-kriterji għat-twaqqif tat-trattament b' mod permanenti. It-trattament twaqqaf b' mod permanenti meta l-iżvilupp tal-progressjoni radjografika ġie kkonfermat mir-revizjoni ċentrali wara l-qari lokali inizjali.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn it-tliet gruppi ta' trattament. L-età medjana globali fl-għażla każwali kienet ta' 69 sena (medda: 49.0 – 93.0). Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali kienu Kawkasi (83.2%), 7.3% kienu Asjatiċi, u 4.4% kienu Suwed. Iż-żmien medjan ta' rduppar tal-PSA kien ta' 4.9 xhur. Erbgħa u sebghin fil-mija tal-pazjenti rċivew terapija definittiva preċedenti bi tneħħija radikali tal-prostata, 75% tal-pazjenti rċivew terapija preċedenti bir-radjoterapija (inluża l-brakiterapija), u 49% tal-pazjenti rċivew terapija preċedenti bit-tnejn li huma. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom punteġġ Gleason ta' ≥ 8 . Il-punteġġ tal-Istatus ta' Prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) kien 0 għal 92% tal-pazjenti u 1 għal 8% tal-pazjenti meta nġhaqdu fl-istudju.

Is-sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, *Metastasis-free survival*) f' pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu enzalutamide u ADT meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu l-plaċebo u ADT kienet il-punt aħhari primarju. Is-sopravivenza mingħajr metastasi kienet definita bħala ż-żmien mill-għażla każwali għall-progressjoni radjografika jew mewt fl-istudju, skont liema seħhet l-ewwel.

Il-punti aħharin sekondarji ttestjati għall-multipliċità li ġew evalwati kienu ż-żmien għall-progressjoni tal-PSA, iż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija antineoplastika, u sopravivenza globali. Punt aħhari sekondarju ttestjat għall-multipliċità iehor kien l-MFS f' pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu enzalutamide bħala monoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu l-plaċebo u ADT.

Enzalutamide u ADT u enzalutamide bħala monoterapija wera titjib statistikament sinifikanti fl-MFS meta mqabbel mal-plaċebo u ADT. Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja huma ppreżentati f' Tabella 2.

Tabella 2: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja f' pazjenti ttrattati jew b' enzalutamide u ADT, jew bi plaċebo u ADT, jew b' enzalutamide bħala monoterapija, fl-istudju EMBARK (analizi b' intenzjoni li tiġi ttrattata)

	Enzalutamide u ADT (N = 355)	Plaċebo u ADT (N = 358)	Enzalutamide bħala Monoterapija (N = 355)
Sopravivenza mingħajr Metastasi¹			
Numru ta' avvenimenti (%) ²	45 (12.7)	92 (25.7)	63 (17.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ³	NR (NR, NR)	NR (85.1, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu relattiv għall-Plaċebo u ADT (CI ta' 95%) ⁴	0.42 (0.30, 0.61)	--	0.63 (0.46, 0.87)
Valur-P għal paragun mal-Plaċebo u ADT ⁵	p < 0.0001	--	p = 0.0049
Żmien għall-Progressjoni tal-PSA⁶			
Numru ta' avvenimenti (%) ²	8 (2.3)	93 (26.0)	37 (10.4)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ³	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu relattiv għall-Plaċebo u ADT (CI ta' 95%) ⁴	0.07 (0.03, 0.14)	--	0.33 (0.23, 0.49)
Valur-P għal paragun mal-Plaċebo u ADT ⁵	p < 0.0001	--	p < 0.0001

	Enzalutamide u ADT (N = 355)	Plaċebo u ADT (N = 358)	Enzalutamide bħala Monoterapija (N = 355)
Żmien għall-Bidu ta' Terapija Antineoplastika Ġdida			
Numru ta' avvenimenti (%) ⁷	58 (16.3)	140 (39.1)	84 (23.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ³	NR (NR, NR)	76.2 (71.3, NR)	NR (NR, NR)
Proporzjon ta' periklu relattiv għall-Plaċebo u ADT (CI ta' 95%) ⁴	0.36 (0.26, 0.49)	--	0.54 (0.41, 0.71)
Valur-P għal paragun mal- Plaċebo u ADT ⁵	p < 0.0001	--	p < 0.0001

NR = Ma ntlahaqx.

1. Żmien ta' segwitu medjan ta' 61 xahar.
2. Abbażi tal-avveniment ta' kontribut li jseħħ l-aktar kmieni (progressjoni radjografika jew mewt).
3. Ibbażat fuq stimi Kaplan-Meier.
4. Il-Proporzjon ta' Periklu huwa bbażat fuq mudell ta' rigressjoni Cox stratifikat skont l-iscreening tal-PSA, iż-żmien ta' rduppar tal-PSA, u terapija tal-ormoni preċedenti.
5. Il-valur-P b'żewġ naħat huwa bbażat fuq log-rank test stratifikat skont l-iscreening tal-PSA, iż-żmien ta' rduppar tal-PSA, u terapija tal-ormoni preċedenti.
6. Abbażi tal-Progressjoni tal-PSA konformi mal-kriterji tal-Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Abbażi tal-ewwel użu wara l-linja bażi ta' terapija antineoplastika għall-kanċer tal-prostata.

Fl-analiżi finali (segwitu medjan ta' 94.0 xahar), enzalutamide flimkien ma' ADT wera titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma' ADT [HR = 0.60, (95% CI: 0.44; 0.80), p = 0.0006]. Il-medjan tas-sopravivenza globali ma ntlahaqx fil-fergħa ta' enzalutamide flimkien ma' ADT, filwaqt li kien ta' 117.5 xahar (95% CI: 109.8, NR) fil-fergħa ta' plaċebo flimkien ma' ADT (Figura 3). Ma giet osservata l-ebda differenza statistikament sinifikanti meta enzalutamide intuża bħala monoterapija meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma' ADT (HR = 0.83; 95% CI: 0.63-1.10) (Figura 4).

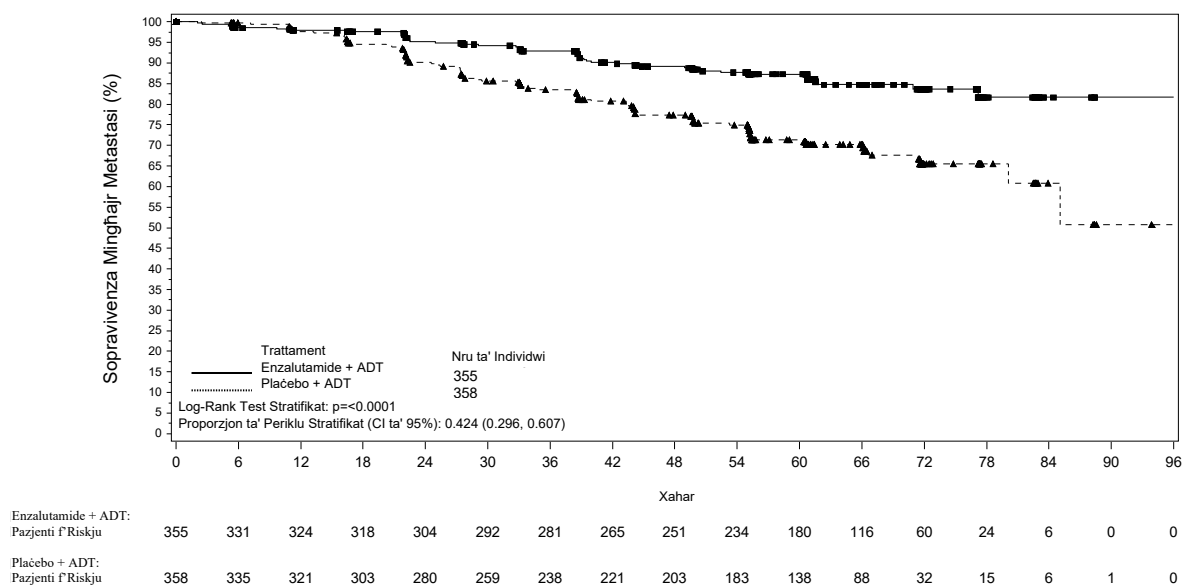


Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier tal-MFS fil-partijiet tal-istudju dwar it-trattament b'Enzalutamide u ADT vs. Plaċebo u ADT tal-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

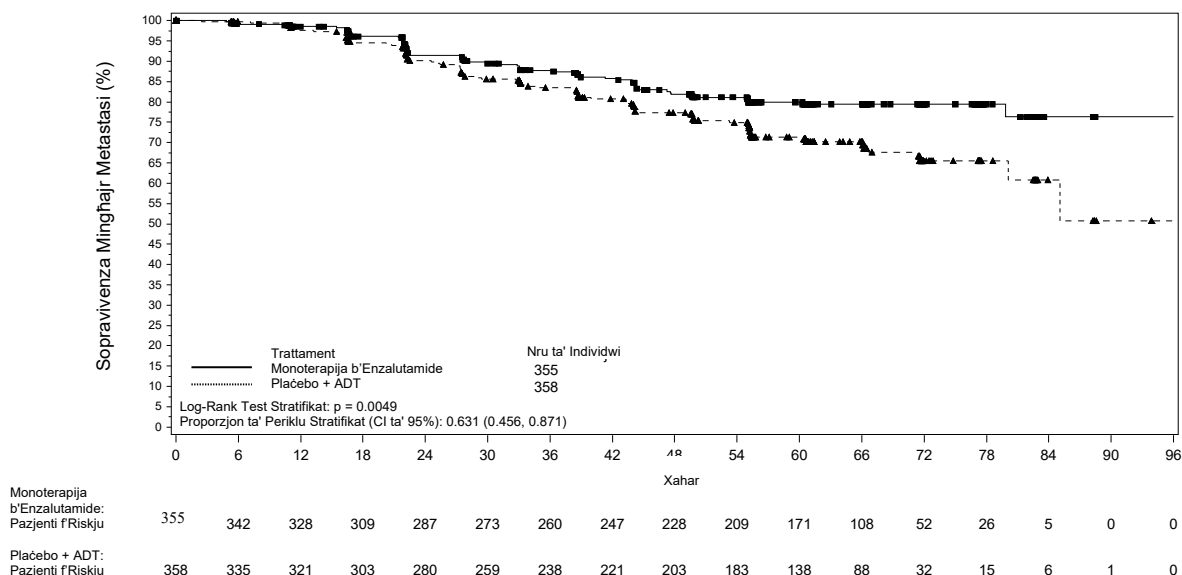


Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier tal-MFS fil-partijiet tal-istudju dwar it-trattament b'Enzalutamide bħala Monoterapija vs. Plaċebo u ADT tal-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

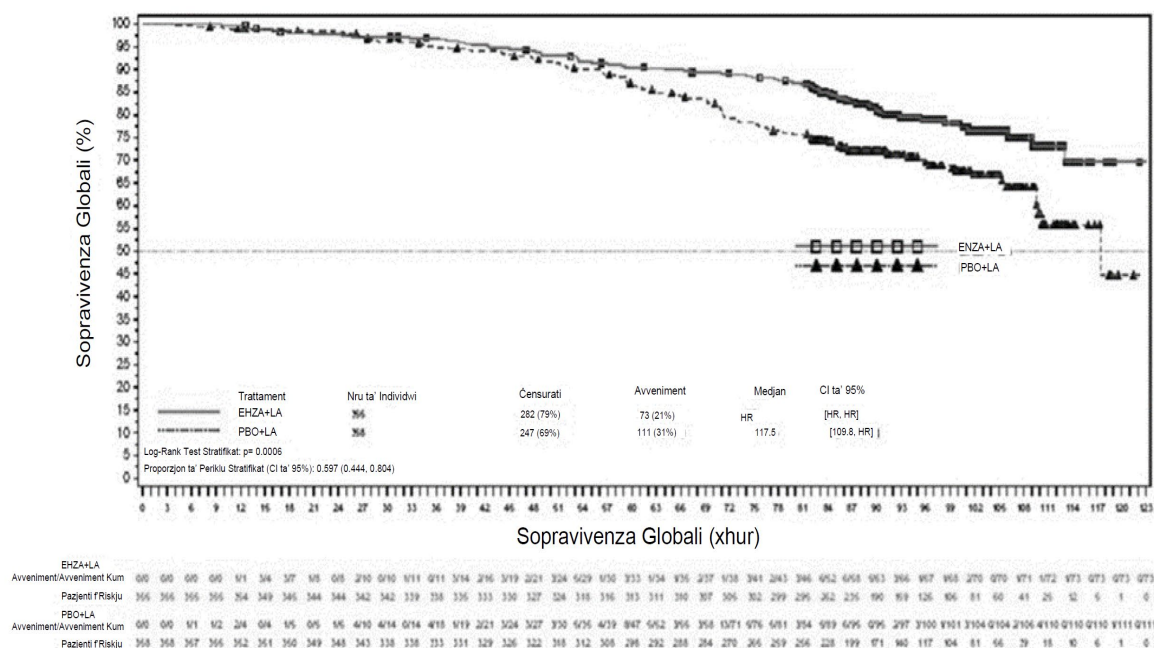


Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Globali fil-partijiet tat-trattament b'Enzalutamide u ADT vs. bil-Plaċebo u ADT tal-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

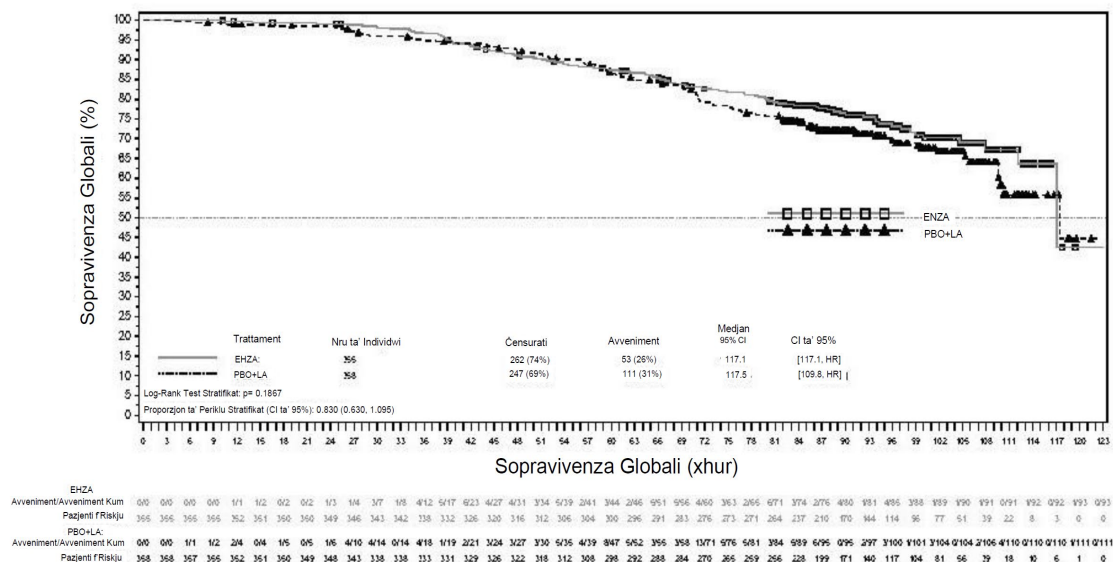


Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Globali fil-partijiet tat-trattament b'Enzalutamide bhala Monoterapija vs. bil-Placebo u ADT tal-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Wara l-ghoti ta' ADT bhala enzalutamide flimkien ma' ADT jew placebo flimkien ma' ADT, il-livelli tat-testosteron niżlu rapidament għal-livelli ta' kastrazzjoni u baqgħu baxxi sakemm it-trattament ġie interrott wara 37 ġimgħa. Wara l-interruzzjoni, il-livelli tat-testosteron telgħu rapidament għal-livelli qrib il-linja bażi. Meta reġa' nbeda t-trattament, reġgħu niżlu għal-livelli ta' kastrazzjoni. Fil-grupp ta' enzalutamide bhala monoterapija, il-livelli tat-testosteron żdiedu wara li nbeda t-trattament u marru lura għal-livelli tal-linja bażi hekk kif ġie interrott it-trattament. Dawn reġgħu żdiedu wara li t-trattament b'enzalutamide reġa' nbeda.

Studju 9785-CL-0335 (ARCHES) (pazjenti b'HSPC metastatiku)

L-istudju ARCHES kellu rreġistrati 1,150 pazjent b'mHSPC li ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu trattament jew b'enzalutamide u ADT jew bi placebo u ADT (ADT definita bhala analoga ta' LHRH jew orkijektomija bilaterali). Il-pazjenti rċewew 160 mg enzalutamide darba kuljum (N = 574) jew placebo (N = 576).

Kienu elegibbli pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata dokumentat bi skan tal-għadam pożittiv (għall-mard fl-għadam) jew leżjonijiet metastatiċi 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 elegibbli. Il-pazjenti thallew jirċievu sa 6 ċikli ta' terapija b'docetaxel, l-aħħar għotja tat-trattament 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-moħħ jew marda leptomeningeali attiva magħrufa jew suspettata, jew bi storja medika ta' aċċessjoni jew kwalunkwe kontribuzzjoni li tista' tiddisponi l-pazjent għal aċċessjoni, ġew esklużi.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana fl-għażla każwali kienet ta' 70 sena fiż-żewġ gruppi tat-trattament. Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-popolazzjoni totali kienu Kawkasi (80.5%); 13.5% kienu Asjatiċi u 1.4% kienu Suwed. Il-punteġġ 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 nqas fl-istudju. Il-pazjenti kienu stratifikati minn volum baxx kontra volum għoli ta' mard u terapija minn qabel ta' docetaxel għall-kanċer tal-prostata. Sebgha 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 irċewew terapija ta' docetaxel minn qabel, 2% irċievew 1-5 ċikli u 16% irċievew 6 ċikli preċedenti. It-trattament b'docetaxel fl-istess hin ma kienx permess.

Is-sopravivenza radjografika minghajn progressjoni (rPFS, *Radiographic progression-free survival*), abbażi ta' revizjoni ċentrali indipendenti, kienet il-punt aħħari primarju definit bħala ż-żmien minn meta saret l-għażla każwali għall-ewwel evidenza oġġettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku jew mewt (minhabba kwalunkwe kawża minn meta saret l-għażla każwali sa 24 ġimgħa mit-twaqqif tal-medicina tal-istudju), skont liema sehhiet l-ewwel.

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 61% fir-riskju ta' avveniment tal-rPFS meta mqabbel ma' placebo [HR = 0.39 (CI ta' 95%: 0.30, 0.50); $p < 0.0001$]. Ġew 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-placebo.

Tabella 3: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti ttrattati jew b'enzalutamide jew bi placebo fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tittratta)

	Enzalutamide u ADT (N = 574)	Placebo u ADT (N = 576)
Punt Aħħari Primarju		
Sopravivenza Radjografika Minghajn 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 għoli) u l-użu ta' docetaxel fil-passat (iva jew le).

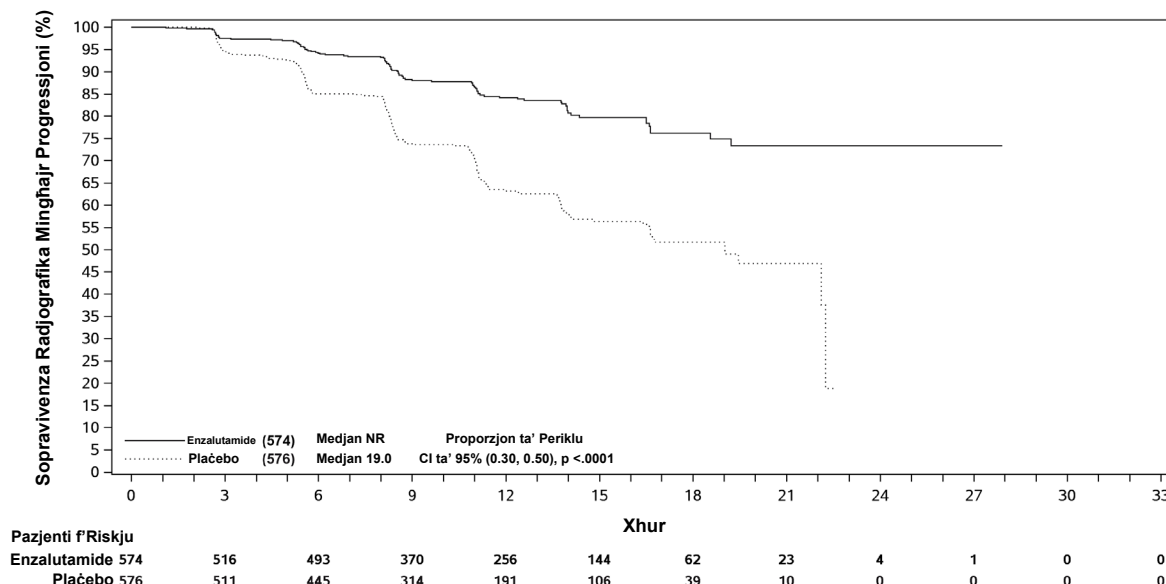


Figura 5: Kurva Kaplan-Meier tal-rPFS fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

L-endpoints sekondarji ewlenin tal-effikaċja evalwati fl-istudju kienu jinkludu l-hin għall-progressjoni ta' PSA, il-hin biex tibda terapija antineoplastika ġdida, rata ta' PSA li ma tinstabx (tnaqqis għal $< 0.2 \mu\text{g/L}$), u rata ta' rispons oġġettiv (RECIST 1.1 ibbażat fuq revizjoni indipendenti). Titjib statistikament sinifikanti f'pazjenti ttrattati b'enzalutamide meta mqabbel ma' placebo ntwera għal dawn l-endpoints sekondarji kollha.

Punt aħhari sekondarju ewlieni tal-effikaċja iehor li gie evalwat fl-istudju kien is-sopravivenza globali. Fl-analiżi 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-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' segwitu stmat għall-pazjenti kollha kien ta' 44.6 xhur (ara Figura 6).

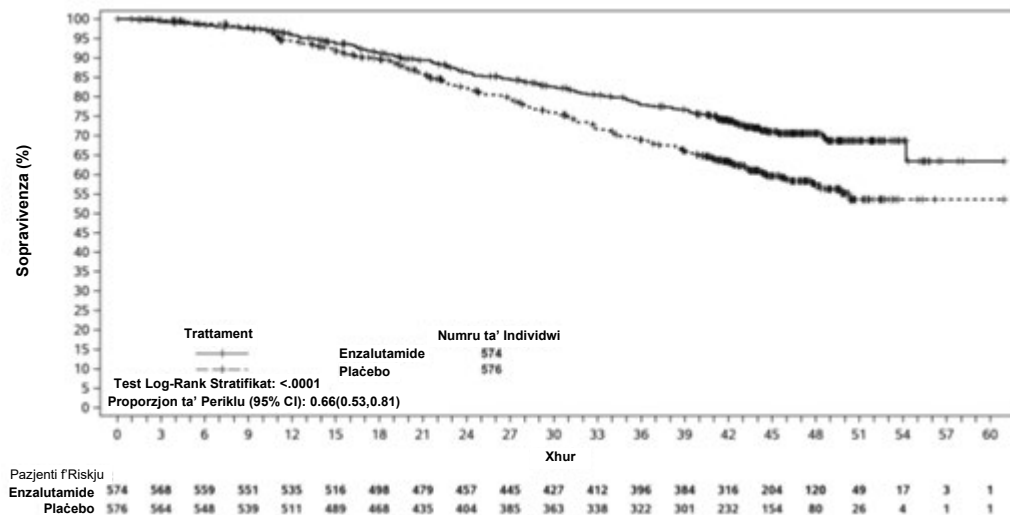


Figura 6: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju ARCHES (analiżi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

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

L-istudju PROSPER kellu rreġistrati 1 401 pazjent b'CRPC asintomatiku, ta' riskju għoli u mhux metastatiku li komplew bit-terapija ta' privazzjoni tal-androġen (ADT; definita bħala analoġu LHRH jew orkiettomija bilaterali preċedenti). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom żmien ta' rduppar tal-PSA ≤ 10 xhur, PSA ≥ 2 ng/mL, u konferma ta' marda mhux metastatika permezz ta' revizzjoni ċentrali indipendenti blinded (BICR, blinded independent central review).

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

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-ħin ta' Rduppar tal-Antiġen Speċifiku tal-Prostata (PSA) (PSADT) (< 6 xhur jew ≥ 6 months) u l-użu ta' aġenti b'mira fuq l-għadam (iva jew le).

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbalanċjati sew bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana fl-għażla 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 punteġġ 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 aħhari primarju definit bħala ż-żmien mill-għażla b'mod każwali sal-progressjoni radjografika jew mewt fi żmien 112-il jum mit-twaqqif tat-trattament mingħajr evidenza ta' progressjoni radjografika, skont liema ssehh l-ewwel. Punti aħharin sekondarji ewlenin assessjati fl-istudju kienu ż-żmien għall-progressjoni tal-PSA, iż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida (TTA), u s-sopravivenza globali

(OS). Punti ahharin sekondarji ohra jinkludu ż-żmien sal-ewwel użu ta' kimoterapija ċitotossika u s-sopravivenza mingħajr kimoterapija. Ara r-riżultati hawn taht (Tabella 4).

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 71% fir-riskju relattiv ta' progressjoni radjografika jew mewt meta mqabbel ma' placebo [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-placebo. 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-Amerka ta' Fuq, l-Ewropa, il-bqija tad-dinja), età (< 75 jew ≥ 75), u l-użu preċedenti ta' aġent b'mira fuq l-għadam (iva jew le) (ara Figura 7).

Tabella 4: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

	Enzalutamide (N = 933)	Plaċebo (N = 468)
Punt Ahhari 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 Ahharin 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 għall-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 għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida		
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 ntlahaqx.

1. Ibbażat fuq stimi Kaplan-Meier.
2. HR huwa bbażat fuq mudell ta' rigressjoni Cox (bit-trattament ikun l-unika kovarjant) isseparat biż-żmien ta' rduppar tal-PSA u l-użu preċedenti jew fl-istess hin ta' aġent b'mira fuq l-għadam. L-HR huwa relattiv għall-placebo b' < 1 favur enzalutamide.
3. Il-valur-P huwa bbażat fuq log-rank test sseparat skont iż-żmien ta' rduppar tal-PSA (< 6 xhur, ≥ 6 xhur) u l-użu preċedenti jew fl-istess hin ta' aġent b'mira fuq l-għadam (iva, le).
4. Ibbażat fuq analizi interim speċifikata minn qabel b'*data* li baqgħet tingabar sal-15 ta' Ottubru 2019.

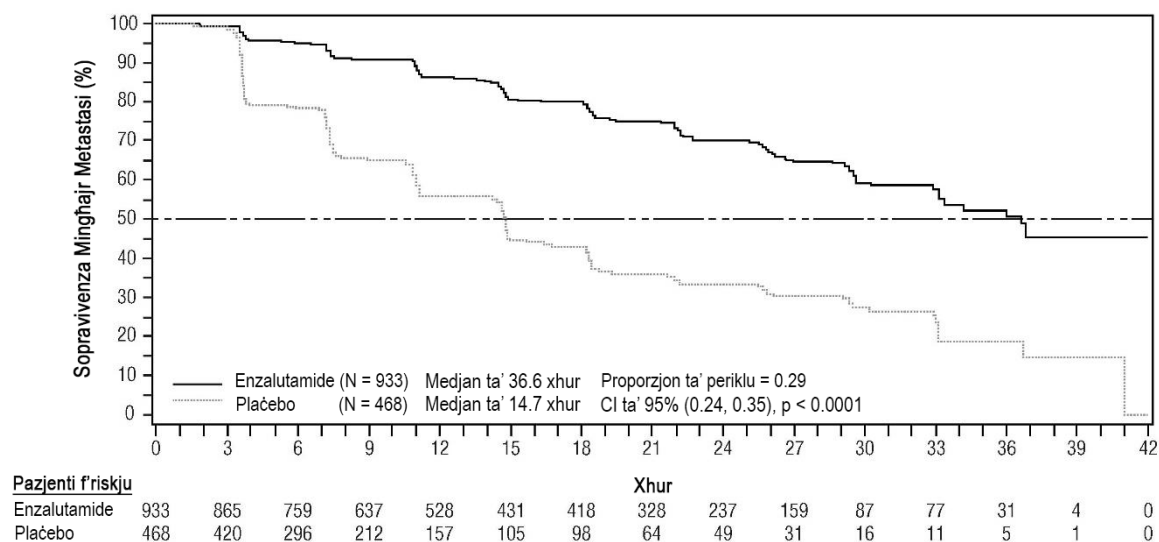


Figura 7: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajr metastasi fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tigi ttrattata)

Fl-analizi finali għas-sopravivenza globali, li saret meta għew osservati 466 mewt, intwera titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu placebo, 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 8). Iż-żmien medjan ta' follow-up kien ta' 48.6 u 47.2 xhur, rispettivament. Tlieta u tletin fil-mija tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u 65% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo rċiew mill-inqas terapija antineoplastika sussegwenti waħda li tista'ttawwal is-sopravivenza globali.

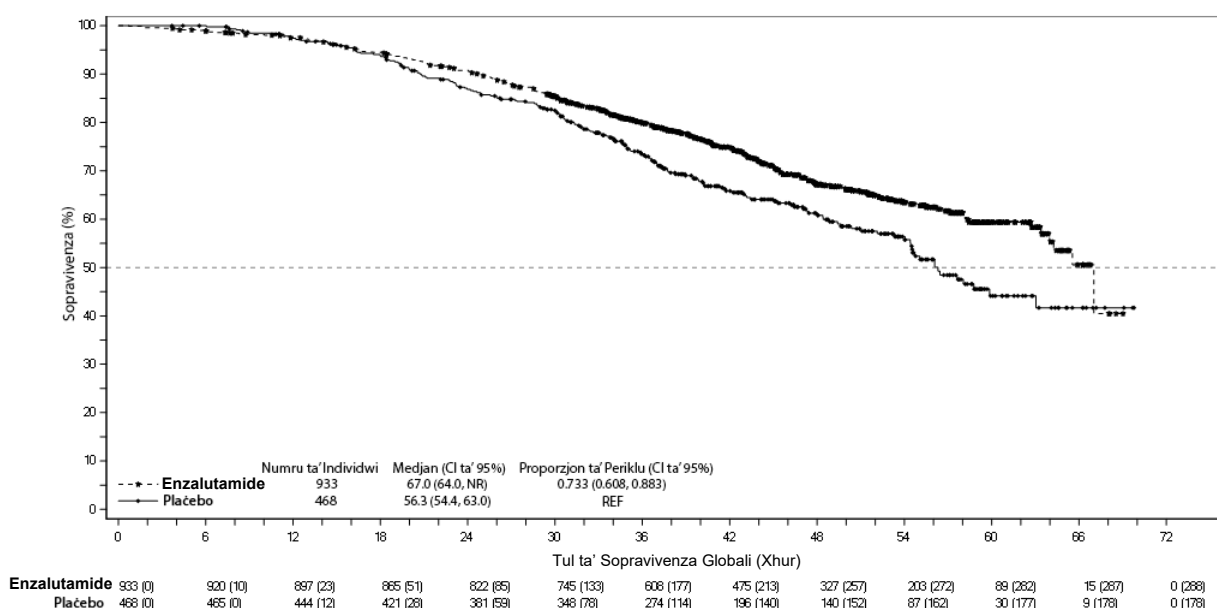


Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tigi ttrattata)

Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 93% fir-riskju relattiv ta' progressjoni tal-PSA meta mqabbel ma' placebo [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' enzalutamide kontra 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.8, 4.0) fil-grupp tal-placebo.

Enzalutamide wera dewmien statistikament sinifikanti fiż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastici ġdida meta mqabbel ma' placebo [HR = 0.21 (CI ta' 95%: 0.17, 0.26), $p < 0.0001$].

Iż-żmien medjan għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi 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-placebo (ara Figura 9).

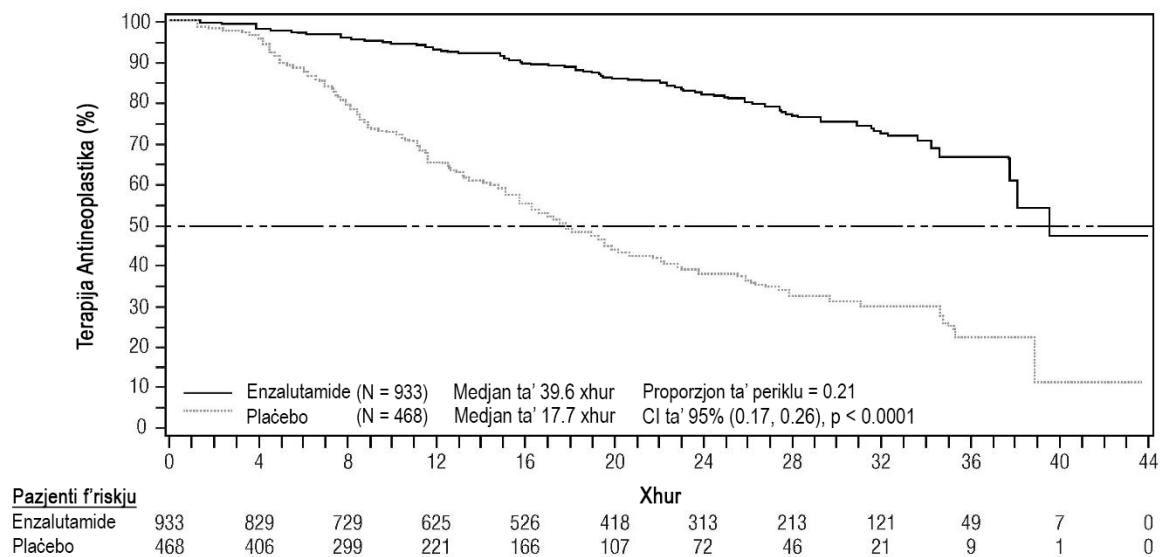


Figura 9: Kurvi Kaplan-Meier taż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

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 seroloġiku 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-għażla b'mod każwali għall-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)]. Ġie osservat benefiċċju 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 ittrattat b'enzalutamide u 49 minn 69 (71.0%) pazjent ittrattat 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 10).

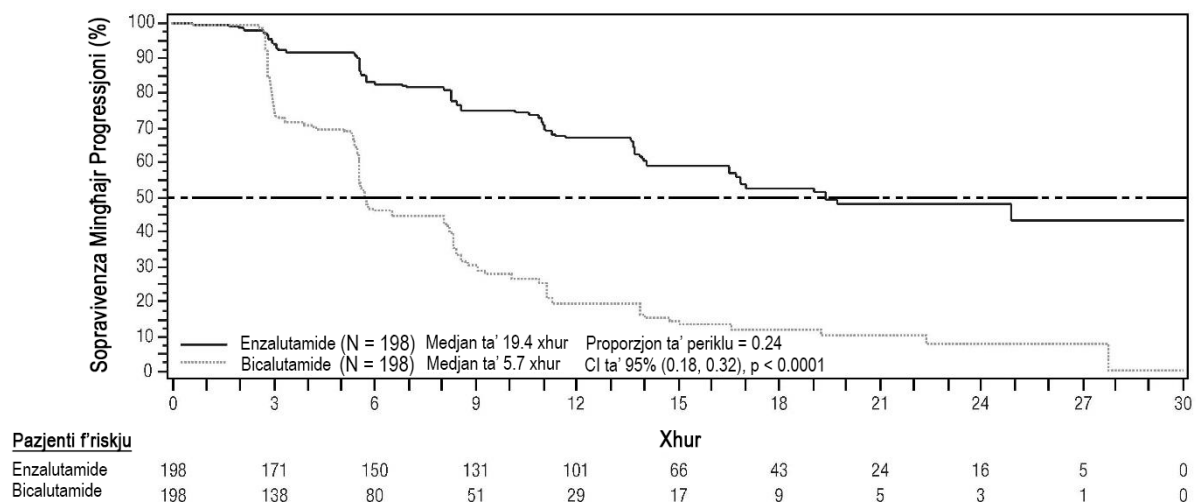


Figura 10: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajr progressjoni fl-istudju STRIVE (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

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 minghajr progressjoni kienet definita bħala evidenza oġġettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku minn reviżjoni ċentrali indipendenti, avvenimenti relatati mal-iskelettu, bidu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema jseħh l-ewwel. Għe osservat benefiċċju konsistenti fuq il-PFS fis-sottogruppi tal-pazjenti kollha speċifikati minn qabel.

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

Total ta' 1 717-il pazjent, li qatt ma ħadu l-kimoterapija fil-passat, asintomatiċi jew bi ftit sintomi, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 872) jew placebo b'mod orali darba kuljum (N = 845). Pazjenti b'mard vixxerali, pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn hafifa sa moderata (NYHA Klassi I jew II), u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni jew kundizzjoni li tista' tippredisponi aċċessjoni, u pazjenti b'uġiġħ moderat jew sever minn kanċer tal-prostata, ġew esklużi. It-trattament tal-istudju kompli sal-progressjoni tal-marda (evidenza ta' progressjoni radjografika, avveniment relatat mal-iskelettu, jew progressjoni klinika) u l-bidu ta' jew kimoterapija ċitotossika jew mediċina investigattiva, jew sa meta seħħet tossiċità inaċċettabbli.

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

Il-punti aħħarin tal-effikaċja koprimarja kienu sopravivenza globali u sopravivenza radjografika minghajr progressjoni (rPFS). Minbarra l-punti aħħarin koprimarji, il-benefiċċju ġie evalwat ukoll billi ntuża ż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika, l-aħjar rispons globali tat-tessut artab, żmien għall-

ewwel avveniment relatat mal-iskelettu, rispons tal-PSA (tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), iż-żmien għall-progressjoni PSA, u ż-żmien għal degradazzjoni tal-punteġġ totali FACT-P.

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

Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel għas-sopravivenza globali meta ġew osservati 540 każ ta' mewt, it-trattament b'enzalutamide wera titjib statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali meta mqabbel mat-trattament 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-sopravivenza twettqet meta ġew osservati 784 każ ta' mewt. Ir-riżultati minn din l-analiżi kienu konsistenti ma' dawk mill-analiżi interim (Tabella 5). Fl-analiżi aġġornata 52% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u 81% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo kienu rċievew terapiji sussegwenti għal CRPC metastatiku li jistgħu jgħawwlu s-sopravivenza globali.

Analizi finali tad-*data* ta' 5 snin ta' PREVAIL uriet li nżammet żieda statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali fil-pazjenti ttrattati 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 5: Sopravivenza globali ta' pazjenti ttrattati b'jew enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tittratta)

	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

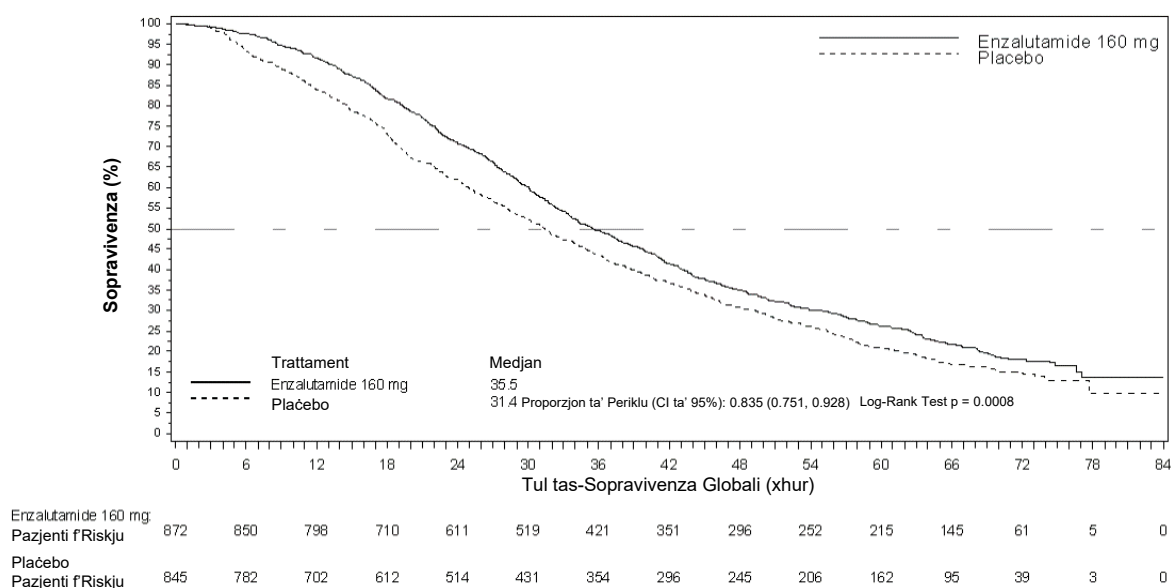


Figura 11: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali bbażati fuq analiżi tas-sopravivenza wara 5 snin fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

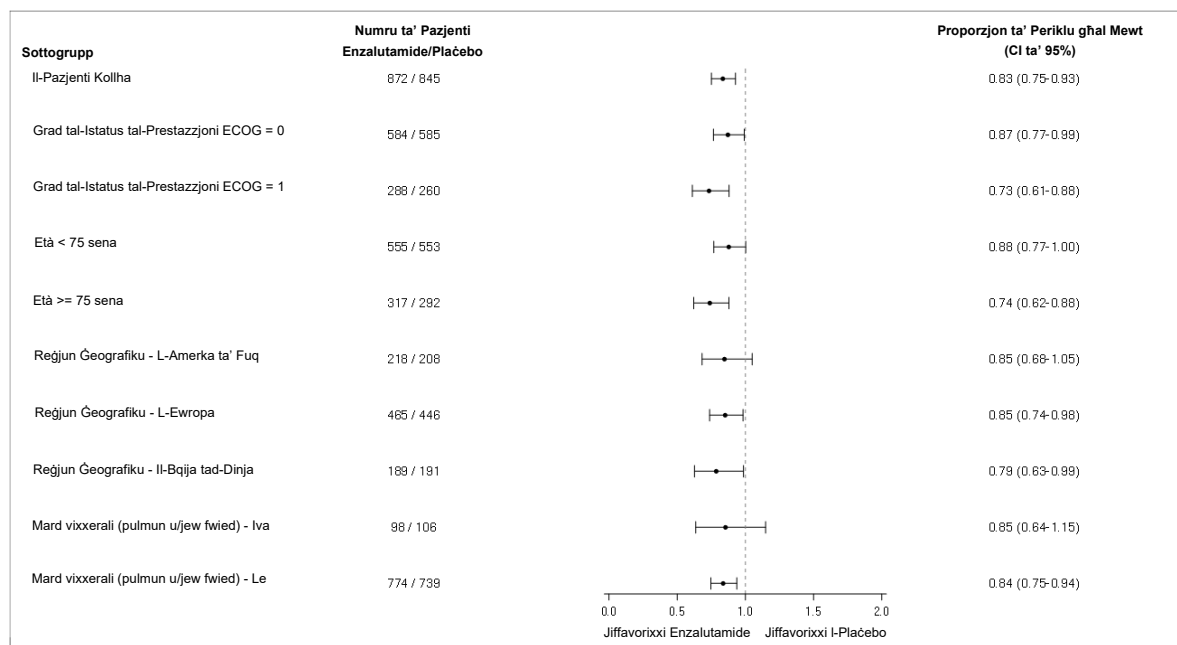
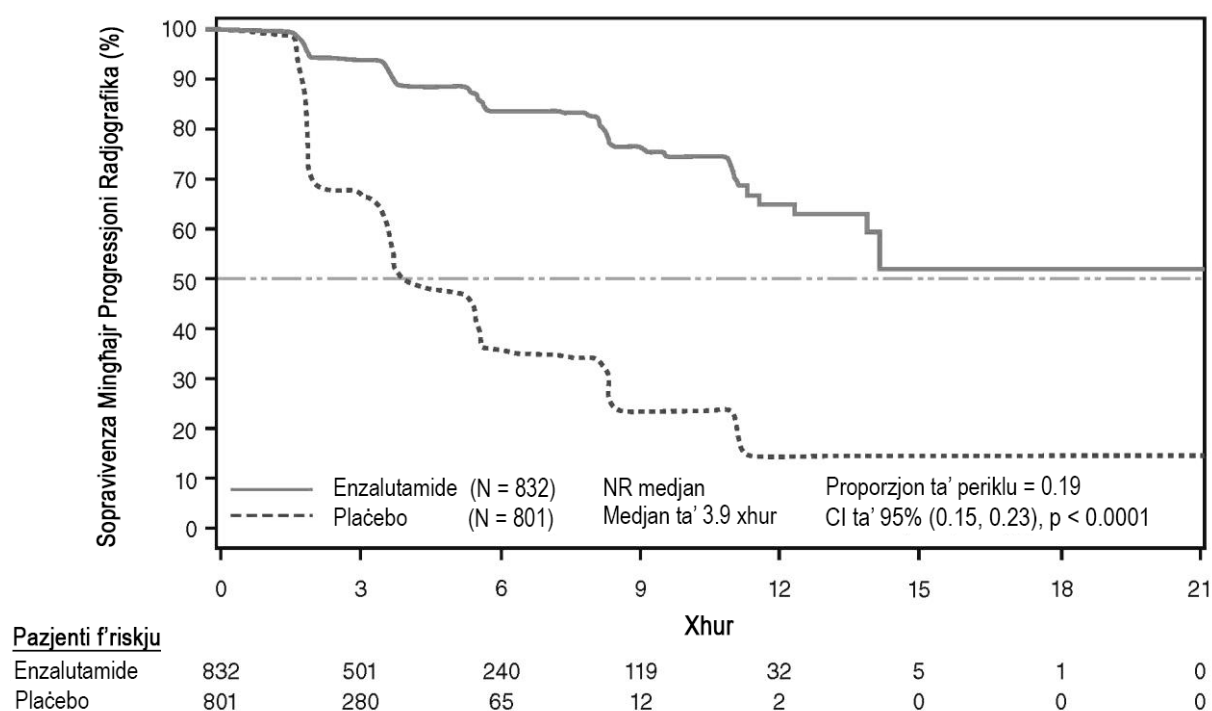


Figura 12: Analizi tas-sopravivenza wara 5 snin globali skont is-sottogrupp: Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95% fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

Fl-analiżi rPFS speċifikata minn qabel, intwera titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi ta' trattament 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%) ttrattati b'enzalutamide u 321 (40%) tal-pazienti ttrattati bil-placebo kellhom avveniment. L-rPFS medjan ma ntlahaqx (CI ta' 95%: 13.8, mhux milhuq) fil-grupp ittrattat b'enzalutamide, u kien ta' 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 5.4) fil-grupp ittrattat bil-placebo (Figura 13). Benefiċċju rPFS konsistenti ġie osservat fis-sottogruppi kollha ta' pazienti speċifikati minn qabel (eż. età, prestazzjoni ECOG fil-linja bażi, PSA u LDH fil-linja bażi, il-punteġġ Gleason meta saret id-dijanżosi, 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 tat-trattament 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' enzalutamide u 5.4 xhur fil-grupp tal-plaċebo.



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

Figura 13: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

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 ċitotossika kien ta' 28.0 xahar għal pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide, u ta' 10.8 xhur għal pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo [HR = 0.35 (CI ta' 95%: 0.30, 0.40), $p < 0.0001$].

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

Enzalutamide naqqas b'mod sinifikanti r-riskju tal-ewwel avveniment relatat mal-iskelettru bi 28% [HR = 0.718 (CI ta' 95%: 0.61, 0.84) $p < 0.0001$]. Avveniment relatat mal-iskelettru ġie definit bħala terapija bir-radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam għal kanċer tal-prostata, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinsla, jew bidla tat-terapija antineoplastika biex tittratta wġiħ fl-għadam. L-analiżi inkludiet 587 avveniment relatati mal-iskelettru, li minnhom 389 avveniment (66.3%) kienu radjazzjoni lill-għadam, 79 avveniment (13.5%) kienu kompressjoni tas-sinsla, 70 avveniment (11.9%) kien ksur patoloġiku tal-għadam, 45 avveniment (7.6%) kien bidla fit-terapija antineoplastika biex tittratta wġiħ fl-għadam, u 22 avveniment (3.7%) kien operazzjoni fl-għadam.

Pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide urew rata totali ta' rispons għall-PSA oghla b'mod sinifikanti (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew 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 ttrattati b'enzalutamide, u 2.8 xhur għall-pazjenti li rċewu placebo [HR = 0.17, (CI ta' 95%: 0.15, 0.20), $p < 0.0001$].

It-trattament b'enzalutamide naqqas ir-riskju ta' degradazzjoni FACT-P b'37.5% meta mqabbel ma' placebo ($p < 0.0001$). Iż-żmien medjan għad-degradazzjoni f'FACT-P kien ta' 11.3 xhur fil-grupp ta' enzalutamide u 5.6 xhur fil-grupp tal-placebo.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' enzalutamide f'pazjenti b'kanċer metastatiku CRPC li rċewu docetaxel u li kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew li ġew sottoposti għal orkijektomija ġew iġġenerati f' prova klinika, multicentrika ta' fażi 3, ikkontrollata bi placebo, fejn il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali. Total ta' 1 199 pazjent ġew magħżula b'mod każwali 2:1 biex jirċievu jew enzalutamide oralment f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 800) jew placebo darba kuljum (N = 399). Il-pazjenti thallew jiehdu prednisone għalkemm ma kellhomx bżonn jagħmlu dan (id-doża massima permessa kuljum kienet 10 mg prednisone jew ekwivalenti tiegħu). Il-pazjenti magħżula b'mod każwali f'kull waħda minn dawn iż-żewġ partijiet kellhom ikomplu t-trattament sal-progressjoni tal-marda (definita bħala progressjoni radjografika kkonfermata jew il-fatt li jitfaċċa każ b'raba skeletrika) u l-bidu ta' trattament antineoplastika sistemika ġdida, tossiċità inaċċettabbli, jew twaqqif (withdrawal).

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

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

L-analiżi interim speċifikata minn qabel fil-protokoll wara 520 mewta wriet superjorità statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali f'pazjenti ttrattati b'enzalutamide meta mqabbla ma' placebo (Tabella 6 u Figuri 14 u 15).

Tabella 6: Sopravivenza globali ta' pazjenti ttrattati jew b'enzalutamide jew bi placebo fl-istudju AFFIRM (analiżi b'intenzjoni li tittratta)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Imwiet (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Sopravivenza medja (xhur) (CI ta' 95%)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
Valur p^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-punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ECOG (0-1 vs. 2) u l-punteġġ ta' wġiħ medju (< 4 vs ≥ 4)
- 2- Il-Proporzjon ta' Periklu nkiseb minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide

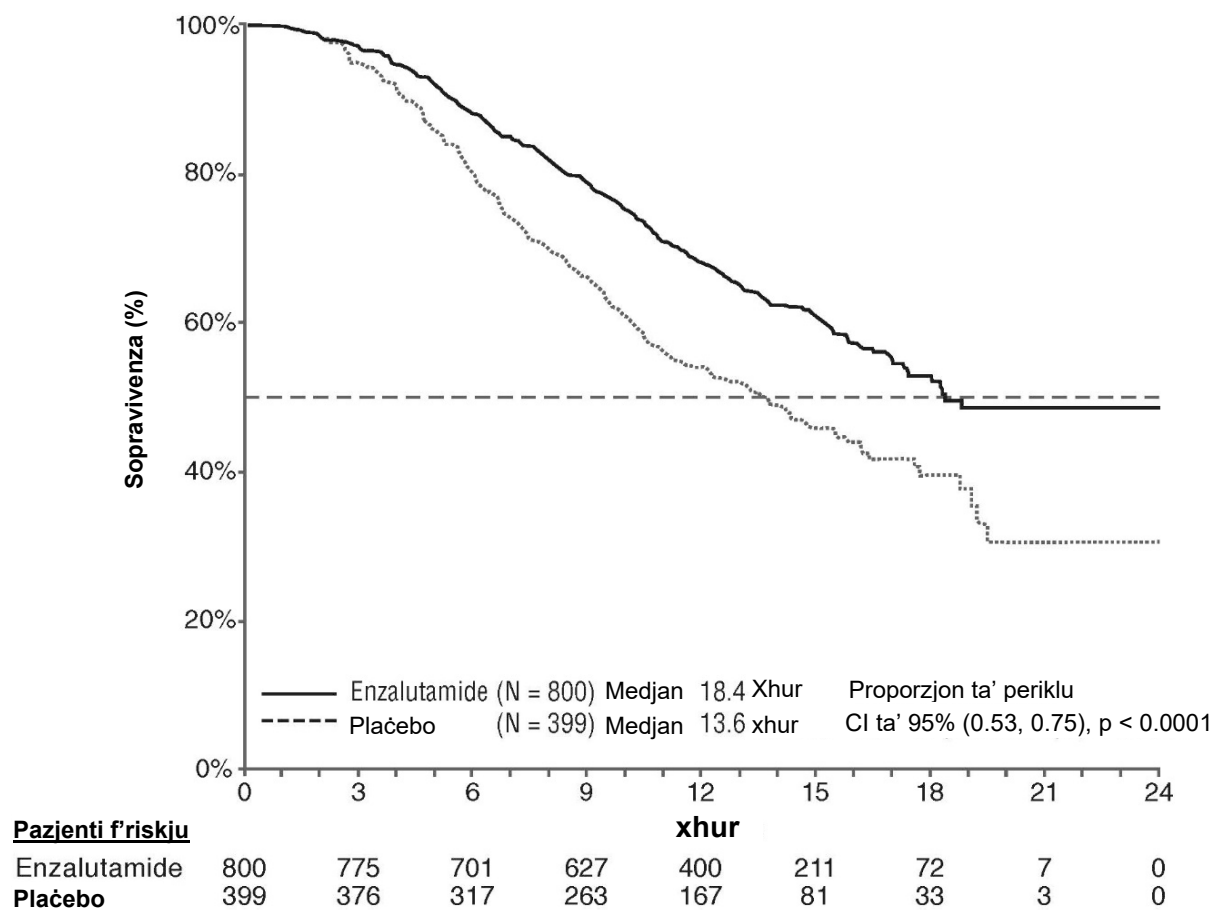
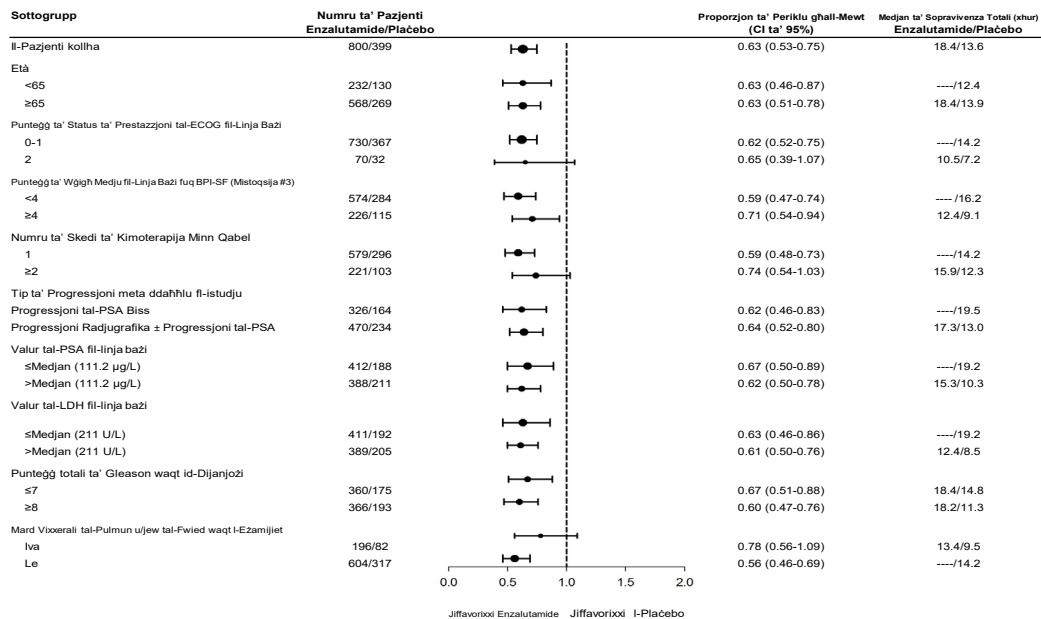


Figura 14: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)



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

Figura 15: Sopravivenza globali skont is-sottogrupp fl-istudju AFFIRM – Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%

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

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni, kif ivvalutata mill-investigatur bl-użu ta' RECIST v1.1 għat-tessut artab u d-dehra ta' 2 leżjonijiet fl-għadam jew aktar fl-iskan tal-għadam, kienet 8.3 xhur għall-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u 2.9 xhur għall-pazjenti li rċewu placebo [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%) kienu dovuti għal progressjoni fit-tessut artab, 268 (42%) kienu dovuti għal progressjoni tal-leżjonijiet fl-għadam u 74 (11%) kienu dovuti kemm għat-tessut artab kif ukoll għal-leżjonijiet fl-għadam.

It-tnaqqis ikkonfermat fil-PSA ta' 50% jew 90% kien 54.0% u 24.8%, rispettivament, għall-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u 1.5% u 0.9%, rispettivament, għall-pazjenti li rċewu placebo ($p < 0.0001$). Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-PSA kien 8.3 xhur għall-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u 3.0 xhur għall-pazjenti li rċewu placebo [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 ttrattati b'enzalutamide u 13.3-il xhur għall-pazjenti li rċewu placebo [HR = 0.69, CI ta' 95%: 0.57, 0.84], $p < 0.0001$. Każ b'rabta skeletrika gie definit bħala terapija ta' radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinsla tad-dahar jew bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi ttrattat l-uġiġh fl-għadam. L-analiżi kienet tinvolvi 448 każ b'rabta skeletrika, li minnhom 277 każ (62%) kienu radjazzjoni fl-għadam, 95 każ (21%) kienu kompressjoni tas-sinsla tad-dahar, 47 każ (10%) kienu ksur patoloġiku tal-għadam, 36 każ (8%) kienu bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi ttrattat l-uġiġh fl-għadam, u 7 każijiet (2%) kienu operazzjoni fl-għadam.

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

L-istudju kien studju b'parti wahda fuq 214-il pazjent b'CRPC metastatiku li kien qed javvanza u li kienu qed jirċievu enzalutamide (160 mg darba kuljum) wara mill-inqas 24 ġimgħa ta' trattament

b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone. L-rPFS medjan (is-sopravivenza radjologika minghajr progressjoni, il-punt aħhari primarju tal-istudju) kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 6.1, 8.3). L-OS medjan ma ntlahaqx. Ir-rispons PSA (definit bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) kien 22.4% (CI ta' 95%: 17.0, 28.6). Għad-69 pazjent li preċedentement kienu 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 għat-trattament b'enzalutamide wara abiraterone, ir-raġuni wara din is-sejba attwalment mhijiex magħrufa. It-tfassil tal-istudju la seta' jidentifika liema huma l-pazjenti li x'aktarx jibbenefikaw, u lanqas f'liema ordni l-aħjar jittiehdu enzalutamide u abiraterone.

Anzjani

Mill-5 110 pazjent fil-provi kliniċi kkontrollati li rċivew enzalutamide, 3 988 pazjent (78%) kellhom 65 sena jew aktar u 1 703 pazjent (33%) kellhom 75 sena u aktar. Ma ġew osservati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti anzjani u pazjenti iżgħar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

Assorbiment

L-assorbiment orali tal-pilloli enzalutamide miksija b'rita ġie evalwat f'voluntiera rġiel b'saħħithom wara doża waħda ta' 160 mg ta' enzalutamide pilloli miksija b'rita, u mmudellar farmakokinetiku u simulazzjoni ntuzaw biex ibassru l-profil farmakokinetiku fl-istat fiss. Ibbażat fuq dan it-tbassir, kif ukoll fuq *data* 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 sigħat), u l-profil farmakokinetiċi ta' enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu fl-istat fiss huma simili għall-pilloli miksija b'rita u l-formulazzjoni tal-kapsuli rotob ta' enzalutamide. Wara l-ġhoti orali tal-formulazzjoni tal-kapsuli rotob (enzalutamide 160 mg kuljum) f'pazjenti b'CRPC metastatiku, il-medja tal-valuri tas- C_{max} fil-plażma fl-istat fiss għal enzalutamide u l-metabolit attiv tiegħu huma ta' 16.6 µg/mL (23% CV) u 12.7 µg/mL (30% CV), rispettivament.

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

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

It-tneħħija apparenti medja (CL/F) ta' enzalutamide fil-pazjenti tvarja minn 0.520 sa 0.564 L/sieġha. Wara l-amministrazzjoni orali ta' ¹⁴C-enzalutamide, instabet 84.6% tar-radjoattività sa 77 jum wara t-teħid tad-doża: 71.0% nstabet fl-awrina (prinċipalment bħala l-metabolit mhux attiv, bi traċċi żgħar ħafna ta' enzalutamide u l-metabolit attiv), u 13.6% nstabet fl-ippurgar (0.39% tad-doża bħala enzalutamide mhux mibdul).

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

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

Linearità

Ma ġew osservati ebda devjazzjonijiet 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 lineari fiż-żmien ladarba jintlaħaq l-istat fiss.

Indeboliment tal-kliwi

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

enzalutamide jitneħħa b' mod sinifikanti b' emodijalizi intermittenti jew dijaliżi peritoneali ambulatorja kontinwa.

Indeboliment tal-fwied

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

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

Razza

Il-parti l-kbira tal-pazjenti fl-istudji kliniċi kkontrollati (> 75%) kienu Kawkasi. Abbażi ta' *data* farmakokinetika minn studji f' pazjenti Ġappuniżi u Ċiniżi bil-kanċer tal-prostata, ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-esponiment bejn il-popolazzjonijiet. M'hemmx *data* biżżejjed biex tevalwa d-differenzi potenzjali fil-farmakokinetika ta' enzalutamide f' razzi oħrajn.

Anzjani

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

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

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

Studji f' firien li kienu tqal urew li enzalutamide u/jew il-metaboliti tiegħu jiġu ttrasferiti lill-feti. Wara l-ġhoti orali ta' ¹⁴C-enzalutamide radjotikkettat lil firien fl-14-il jum tat-tqala f' doża ta' 30 mg/kg (~ 1.9 darbiet tad-doża massima indikata fil-bnedmin), ir-radjoattività massima fil-fetu ntlahqet 4

sigħat wara l-ghoti u kienet aktar baxxa minn dik fil-plażma materna bi proporzjon ta' tessut/plażma ta' 0.27. Ir-radjoattività fil-fetu naqset għal 0.08 darbiet tal-konċentrazzjoni massima 72 siegħa wara l-ghoti.

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

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

L-ghoti ta' dożagġ ta' enzalutamide kuljum lill-firien għal sentejn ipproduċa inċidenza miżjuda ta' sejbiet neoplastiċi. Dawn kienu jinkludu timoma beninna, fibroadenoma fil-glandoli mammarji, tumuri beninni taċ-ċelluli Leydig fit-testikoli, papilloma fl-urotelju u karċinoma tal-bużżieqa 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 mammarji, kif ukoll papilloma tal-urotelju u karċinoma tal-bużżieqa tal-awrina, ma tistax tiġi eskluża.

Enzalutamide ma kienx fototossiku *in vitro*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Kopolimeru tal-methacrylic acid-ethyl acrylate (1:1) Tip A (li fih ukoll sodium lauryl sulfate u polysorbate 80)
Silica, colloidal anhydrous
Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose 2910
Macrogol MW 3350
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Talc

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

40 mg u 80 mg pilloli miksija b'rita

3 snin

160 mg pilloli miksija b'rita

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Pilloli miksija b'rita ta' 40 mg

Pakkett bil-folji tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 112-il pillola miksija b'rita.

Pakkett bil-folji bil-kalendarju tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 112-il pillola miksija b'rita.

Pakkett bil-folji ta' doża waħda tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 1 × 112-il pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita ta' 80 mg

Pakkett bil-folji tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 56 pillola miksija b'rita.

Pakkett bil-folji bil-kalendarju tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 56 pillola miksija b'rita.

Pakkett bil-folji ta' doża waħda tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 1 × 56 pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita ta' 160 mg

Pakkett bil-folji tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 28 pillola miksija b'rita.

Pakkett bil-folji bil-kalendarju tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 28 pillola miksija b'rita.

Pakkett bil-folji ta' doża waħda tal-Aluminju-OPA/Alu/PVC li fih 1 × 28 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Enzalutamide Viatris m'għandux jintmess minn persuni hlief il-pazjent jew dawk li jieħdu ħsiebu. Abbażi ta' dan il-mekkanizmu ta' azzjoni u t-tossiċità embrijofetali li giet osservat fil-ġrieden, Enzalutamide Viatris jista' jagħmel il-ħsara lil fetu li qed jiżviluppa. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu kapsuli ta' Enzalutamide Viatris li jkunu miftuħin jew li jkollhom xi ħsara mingħajr protezzjoni, eż. ingwanti (ara sezzjoni 5.3).

Il- pilloli miksija b' rita m' għandhomx jiġu mimgħuda, maqtugħin jew mgħaffġa.

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

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/24/1842/001
EU/1/24/1842/002
EU/1/24/1842/003
EU/1/24/1842/004
EU/1/24/1842/005
EU/1/24/1842/006
EU/1/24/1842/007
EU/1/24/1842/008
EU/1/24/1842/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Awwissu 2024
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

PharOS MT Ltd.
HF62X, Hal Far Industrial Estate
Birzebbugia BBG3000
Malta

Pharos Pharmaceutical Oriented Services Ltd.
Lesvou Street End, Thesi Loggos Industrial Zone,
Metamorfossi, 14452
Greece

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Viatris 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

112-il pillola miksija b'rita

1 × 112-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/24/1842/001
EU/1/24/1842/002
EU/1/24/1842/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Viartis 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**FOLJA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Viatris 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

[Għall-pakkett bil-kalendarju biss]

TNE	TNE	TNE	TNE
TLI	TLI	TLI	TLI
ERB	ERB	ERB	ERB
HAM	HAM	HAM	HAM
ĠIM	ĠIM	ĠIM	ĠIM
SIB	SIB	SIB	SIB
HAD	HAD	HAD	HAD

[Għall-pakkett BUD biss]

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

1 × 56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/24/1842/004
EU/1/24/1842/005
EU/1/24/1842/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Viartis 80 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**FOLJA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

[Għall-pakkett bil-kalendarju biss]

TNE	TNE
TLI	TLI
ERB	ERB
HAM	HAM
ĠIM	ĠIM
SIB	SIB
HAD	HAD

[Għall-pakkett BUD biss]

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enzalutamide Viatris 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

1 × 28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/24/1842/007
EU/1/24/1842/008
EU/1/24/1842/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Enzalutamide Viartis 160 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**FOLJA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enzalutamide Viatris 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

[Għall-pakkett bil-kalendarju biss]

TNE	TNE
TLI	TLI
ERB	ERB
HAM	HAM
ĠIM	ĠIM
SIB	SIB
HAD	HAD

[Għall-pakkett BUD biss]

Użu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Enzalutamide Viatris 40 mg pilloli miksija b'rita
Enzalutamide Viatris 80 mg pilloli miksija b'rita
Enzalutamide Viatris 160 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Enzalutamide Viatris u għalxiex jintuża

Enzalutamide Viatris fih is-sustanza attiva enzalutamide. Enzalutamide Viatris jintuża biex jiġu ttrattati l-irġiel adulti bil-kanċer tal-prostata:

- Li m'għadux jirrispondi għal terapija bl-ormoni jew għal trattament kirurġiku biex jitbaxxa t-testosterone

Jew

- Li nfirex għal partijiet oħra tal-ġisem u jirrispondi għal terapija bl-ormoni jew għal trattament kirurġiku biex jitbaxxa t-testosterone.

Jew

- Li kellhom tneħħija tal-prostata jew irċievew radjazzjoni preċedenti u għandhom PSA li qed jiżdied b'mod rapidu, iżda l-kanċer ma nfirixx għal partijiet oħra tal-ġisem u jirrispondi għal terapija tal-ormoni biex jitbaxxa t-testosterone

Kif jaħdem Enzalutamide Viatris

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Enzalutamide Viatris

Tihux Enzalutamide Viatris

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'6 minn kull 1 000 persuna li jiehdu Enzalutamide Viatris, u f'inqas minn 3 minn kull 1 000 li kienu qed jiehdu placebo (ara 'Mediċini oħra u Enzalutamide Viatris' hawn taht u sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').

Jekk qed tiehu mediċina li tista' tikkawża aċċessjonijiet jew li tista' żżid is-suxxettibbiltà għall-aċċessjonijiet (ara 'Mediċini oħra u Enzalutamide Viatris' hawn taht).

Jekk ikollok aċċessjoni matul it-trattament:

Kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti għandek tieqaf tiehu Enzalutamide Viatris.

Sindromu tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES)

Kien hemm rapporti rari ta' PRES, kundizzjoni rari u reversibbli li tinvolvi l-moħħ, f'pazjenti li qed jirċievu Enzalutamide Viatris. Jekk ikollok aċċessjoni, ugiġh ta' ras li jmur għall-aġar, 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-bużżieqa tal-awrina u tal-kolon f'pazjenti ttrattati b'Enzalutamide Viatris.

Ara lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota sinjali ta' hrug ta' demm gastrointestinali, demm fl-awrina, jew thoss htieġa frekwenti u urġenti li tagħmel l-awrina meta tkun qed tiehu Enzalutamide Viatris.

Diffikultà biex tibla' relatata mal-formulazzjoni tal-prodott

Kien hemm rapporti ta' pazjenti li esperjenzaw diffikultà biex jibilgħu din il-mediċina, inkluż rapporti ta' fgar. Id-diffikultà biex tibla' jew l-avvenimenti ta' fgar kienu aktar komunement osservati f'pazjenti li jirċievu l-kapsuli, li jista' jkun relatat ma' daqs ikbar tal-prodott. Ibla' l-pilloli shaħ ma' ammont suffiċjenti ta' ilma.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Enzalutamide Viatris

- jekk qatt żviluppajt raxx tal-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda sever, infafet u/jew feriti fil-ħalq wara li ħadt Enzalutamide Viatris jew mediċini oħra.
- jekk qed tiehu mediċini li jipprevjenu l-emboli tad-demm (eż. warfarina, acenocoumarol, clopidogrel).
- jekk tuża kimoterapija bħal docetaxel.
- jekk għandek problemi fil-fwied.
- jekk għandek problemi fil-kliewi.

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

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

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 Enzalutamide Viatris.

Raxx tal-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda serju, infafet u / jew feriti fil-ħalq, inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson, ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mat-trattament b'Enzalutamide Viatris. Tibqax tuża Enzalutamide Viatris u fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serji tal-ġilda deskritti f'sezzjoni 4.

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika ghalik jew jekk ikollok xi dubju, kellek lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'ghandhiex tintuza ghat-tfal u l-adolexxenti.

Medicini ohra u Enzalutamide Viatris

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicina ohra. Ghandek tkun taf l-ismijiet tal-medicini li tiehu. Zomm lista taghhom fuqek biex turiha lit-tabib tieghek meta tinghata medicina gdida. M'ghandekx tibda tiehu jew tieqaf tiehu xi medicina qabel ma tkellem lit-tabib li jkun tak Enzalutamide Viatris.

Ghid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu kwalunkwe wahda mill-medicini li ġejjin. Meta jittieħdu flimkien ma' Enzalutamide Viatris, dawn il-medicini jistgħu jżidu r-riskju ta' aċċessjoni:

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

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu l-medicini li ġejjin. Dawn il-medicini jistgħu jinfluwenzaw l-effett ta' Enzalutamide Viatris, jew Enzalutamide Viatris jista' jinfluwenza l-effett ta' dawn il-medicini.

Dan jinkludi ċerti medicini li jintużaw biex:

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

Enzalutamide Viatris jista' jinterferixxi ma' xi medicini użati biex jittrattaw 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 medicini ohra [eż. methadone (użat għal serħan mill-uġiġħ u parti mid-ditossifikazzjoni mill-vizzju tad-droga), moxifloxacin (antibijotiku), antipsikotiċi (użati għal mard mentali serju)].

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu kwalunkwe wahda mill-medicini elenkati hawn fuq. Jista' jkun li d-doża ta' Enzalutamide Viatris jew ta' kwalunkwe medicina ohra li qed tiehu tkun teħtieġ li tinbidel.

Tqala, treddigh u fertilità

- **Enzalutamide Viatris m'ghandux jintuża min-nisa.** Din il-medicina tista' tikkawża hsara lit-tarbija mhux imwielda jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittiehed minn nisa tqal. M'ghandhiex tittiehed minn nisa tqal, nisa li jistghu johorgu tqal, jew li qed iredgħu.
- Din il-medicina jista' possibbilment ikollha effett fuq il-fertilità tal-irġiel.
- Jekk qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila, uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontraċezzjoni, waqt it-trattament u fit-3 xhur wara li tispiċċa t-trattament b'din il-medicina. Jekk ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila, uża kondom biex tipprotegi lit-tarbija mhux imwielda.
- Nisa li jiehdu hsieb il-pazjent għandhom jaraw sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Enzalutamide Viatris' rigward l-immaniġġjar u l-użu.

Sewqan u thaddim ta' magni

Enzalutamide Viatris jista' jkollu effett moderat fuq il-hila tiegħek biex issuq jew biex thaddem magni. Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jiehdu Enzalutamide Viatris. Jekk tinsab f'riskju oġhla ta' aċċessjonijiet, kellem lit-tabib tiegħek.

Enzalutamide Viatris fih sodium

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

3. Kif għandek tiehu Enzalutamide Viatris

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

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

Meta tiehu Enzalutamide Viatris

- Ibla' l-pilloli sħaħ ma' ammont suffiċjenti ta' ilma.
- Taqsamx, tfarrakx jew tomghodx il-pilloli qabel tiblagħhom.
- Enzalutamide Viatris jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Enzalutamide Viatris m'ghandux jintmess minn persuni hlief il-pazjent u dawk li jiehdu hsiebu. Nisa li huma jew jistghu jinqabdu tqal m'ghandhomx imissu kapsuli ta' Enzalutamide Viatris 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 tiehu Enzalutamide Viatris.

Jekk tiehu Enzalutamide Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Enzalutamide Viatris

- Jekk tinsa tiehu Enzalutamide Viatris fil-hin tas-soltu, hu d-doża tas-soltu tiegħek malli tiftakar.
- Jekk tinsa tiehu Enzalutamide Viatris għal ġurnata shiħa, hu d-doża tas-soltu tiegħek l-ghada.
- Jekk tinsa tiehu Enzalutamide Viatris għal iktar minn ġurnata, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- **M'ghandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Enzalutamide Viatris

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'6 persuni minn kull 1 000 persuna li ħadu Enzalutamide Viatris, u f'inqas minn 3 minn kull 1 000 li kienu qed jieħdu placebo.

Hemm ċans ikbar ta' aċċessjoni jekk tieħu aktar mid-doża rakkomandata ta' din il-medicina, jekk tieħu ċerti medicini ohra, jew jekk tinsab f'riskju ta' aċċessjoni oghla mis-soltu.

Jekk ikollok aċċessjoni, kellew lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti għandek tiegħaf tieħu Enzalutamide Viatris.

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)

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

Effetti sekondarji possibbli ohra jinkludu:

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

Ugiħ ta' ras, gheja, waqgħat, għadam miksuri, fwawar, pressjoni tad-demmi għolja.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Thossok ansjuż, ġilda xotta, ħakk, diffikultajiet ta' memorja, imblokk tal-arterji fil-qalb (mard tal-qalb iskemiku), tkabbir tas-sider fl-irġiel (ġinekomastija), ugiħ fil-beżżula, sensitività fis-sider, sintomi tas-sindromu tar-riġlejn bla kwiet (xewqa inkontrollabbli li ċċaqraq parti tal-ġisem, normalment ir-riġel), tnaqqis ta' konċentrazzjoni, tinsa malajr, bidla fis-sens tat-togħma, diffikultà biex tahseb b'mod ċar.

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

Alluċinazzjonijiet, għadd baxx ta' ċelluli tad-demmi bojod, zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fit-test tad-demmi (sinjal ta' problemi fil-fwied).

Mhux magħruf: (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli.

Ugiħ fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, ugiħ fid-dahar, bidliet fl-ECG (titwil tal-QT), diffikultà biex tibla' din il-medicina inkluż fgar, stonku mqalleb, inkluż li thossok imdardar (dardir), reazzjoni tal-ġilda li tikkawza tikek jew irqajja' ħomor fuq il-ġilda li jistgħu jidhru bhal mira jew "bull's-eye" b'ċentru aħmar skur imdawwar bi ċrieki ħomor aktar ċari (eritema multiformi), jew reazzjoni ohra serja tal-ġilda li tippreżenta rqajja' ħamranin mhux imqabbżin, li jistgħu jidhru bhal mira jew irqajja' ċirkolari fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, hafna drabi bi nfafet ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri tal-ħalq, tal-gerżuma, tal-imnieher, tal-ġenitali u tal-ghajnejn li jistgħu jiġu preċeduti minn deni u sintomi bhal tal-influwenza (is-sindromu ta' Stevens-Johnson), raxx, tirremetti, nefħa tal-wieċċ, tax-xoffa, ilsien u/jew tal-grizmejn, tnaqqis fil-plejtlits tad-demmi (li jżid ir-riskju ta' hrug ta' demmi jew tbengil), dijarea, nuqqas ta' aptit.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Enzalutamide Viatris

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ 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 Enzalutamide Viatris

Is-sustanza attiva hi enzalutamide.

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

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

Kull pillola miksija b'rita ta' 160 mg ta' Enzalutamide Viatris fiha 160 mg ta' enzalutamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: Kopolimeru tal-methacrylic acid-ethyl acrylate (1:1) Tip A (li fih ukoll sodium lauryl sulfate u polysorbate 80), silica, colloidal anhydrous, cellulose, microcrystalline, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2, 'Enzalutamide Viatris fih sodium') u magnesium stearate.
- Kisja tal-pillola: Hypromellose 2910, macrogol MW 3350, Titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172) u talc.

Kif jidher Enzalutamide Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) ta' 40 mg ta' Enzalutamide Viatris huma sofor, tondi, u mnaqqxa b'"40" fuq naħa waħda, b'dijametru ta' madwar 10 mm. Huma disponibbli f'kartuni li fihom folji ta' 112-il pillola, folji bil-kalendarju li fihom 112-il pillola jew f'folji ta' doża waħda li fihom 1 × 112-il pillola.

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) ta' 80 mg ta' Enzalutamide Viatris huma sofor, ovali, u mnaqqxa b'"80" fuq naħa waħda, b'qisien ta' madwar 17 mm × 9 mm. Huma disponibbli f'kartuni li fihom folji ta' 56 pillola, folji bil-kalendarju li fihom 56 pillola jew f'folji ta' doża waħda li fihom 1 × 56 pillola.

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) ta' 160 mg ta' Enzalutamide Viatris huma sofor, ovali, u mnaqqxa b'"160" fuq naħa waħda, b'qisien ta' madwar 23 mm × 11 mm. Huma disponibbli f'kartuni li fihom folji ta' 28 pillola, folji bil-kalendarju li fihom 28 pillola jew f'folji ta' doża waħda li fihom 1 × 28 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, l-Irlanda

Manifattur

Pharos MT Ltd.

HF62X, Hal Far Industrial Estate, Birżebbuġa BBG3000, Malta

Pharos Pharmaceutical Oriented Services Ltd.

Lesvou Street End, Thesi Loggos Industrial Zone, Metamorfossi, 14452, Greece

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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