

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi -40 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xtandi -40 mg kapsuli rotob
Kull kapsula ratba fiha 40 mg ta' enzalutamide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba fiha 57.8 mg ta' sorbitol.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xtandi hu indikat:

- bhala monoterapija jew flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen għat-trattament ta' rġiel adulti b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata sensittiv għall-ormoni (nmHSPC, *kanċer tal-prostata sensittiv għall-ormon mhux metastatiku*) b'rikorrenza bijokimika (BCR, *bijokimiku rikorrenti*) ta' riskju għoli li mhumiex 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).
- għall-trattament ta' rġiel adulti b'kanċer mhux metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni (CRPC) ta' riskju għoli (ara sezzjoni 5.1).
- għall-trattament tal-kanċer metastatiku CRPC f'irġiel adulti li huma asintomatiċi jew xi ffit sintomatiċi wara l-falliment tat-terapija tal-privazzjoni ta' androġeni li fihom il-kimoterapija għadha mhijjex klinikament indikata (ara sezzjoni 5.1).
- għall-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

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

Pożoloġija

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

Kastrazzjoni medika b'analogu ta' ormon li jerhi ormon luteinising (LHRH) għandha titkomplu matul il-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'Xtandi b'analogu ta' LHRH jew mingħajru. Għal pazjenti li jirċievu Xtandi 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 rċiew 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 jieħu Xtandi fil-hin li suppost, id-doża preskritta għandha tittiehed kemm jista' jkun viċin il-hin li suppost ittiehded. Jekk pazjent jonqos milli jieħu d-doża għal ġurnata shiħa, il-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 mnaqqa (120 mg jew 80 mg) jekk meħtieġ.

L-użu flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP2C8

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju ta' aċċessjoni

L-użu ta' enzalutamide ġie assoċjat ma' aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8). Id-deċiżjoni li titkompla l-trattament f'pazjenti li jiżviluppaw aċċessjonijiet għandha tittiehed każ każ.

Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri

Kien hemm rapporti rari ta' Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri

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

Tumuri Malinni Primarji Oħrajn

Fl-istudji kliniċi ġew irrappurtati każijiet ta' tumuri malinni primarji oħrajn f'pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide. Fi studji kliniċi ta' fażi 3, l-avvenimenti avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide, u oġġla mill-plaċebo, 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 wiehed jagħmel l-awrina waqt il-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 tinbeda l-trattament b'enzalutamide. L-użu ta' enzalutamide flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' ħafna enzimi jew trasportaturi metabolizzanti (ara sezzjoni 4.5) għandu b'mod ġenerali jiġi evitat jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti ħafna għall-pazjent, u jekk l-aġġustamenti tad-doża ma jkunux jistgħu jsiru faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-konċentrazzjonijiet tal-plażma.

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied sever

Giet 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-ħin għal effett farmakoloġiku massimu, kif ukoll il-ħin għall-bidu u għat-tnaqqis tal-induzzjoni tal-enzimi (ara sezzjoni 4.5) jista' jiżjed.

Mard kardjovaskulari riċenti

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

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

F'pazjenti bi storja ta' jew fatturi ta' riskju għal titwil tal-QT u f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti li jistgħu jtawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5), it-tobba għandhom

jevalwaw il-proporzjon ta' riskju-benefiċċju, inkluż il-potenzjal għal Torsade de pointes qabel ma jinbeda Xtandi.

L-użu mal-kimoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' Xtandi flimkien mal-kimoterapija ċitotossika ma gewx 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, zieda fl-okkorrenza ta' newtropenija indotta minn docetaxel ma tistax tiġi eskluża.

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

Xtandi bhala monoterapija f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli

Ir-rizultati tal-istudju EMBARK jissuġġerixxu li Xtandi bhala monoterapija u flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen mhumiex għażliet ta' trattament ekwivalenti f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Xtandi flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androġen huwa meqjus bhala l-għażla ta' trattament preferuta hliet għal każijiet fejn iż-żieda ta' terapija tal-privazzjoni tal-androġen tista' tirriżulta f'tossiċità mhux aċċettabli jew riskju.

Eċċipjenti

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

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

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

Inibituri ta' CYP2C8

CYP2C8 għandu rwol importanti fl-eliminazzjoni ta' enzalutamide u fil-formazzjoni tal-metabolit attiv tiegħu. Wara l-amministrazzjoni orali tal-inibitur qawwi ta' CYP2C8 gemfibrozil (600 mg darba kuljum) lil individwi rġiel b'saħħithom, l-AUC ta' enzalutamide żdiedet bi 326% filwaqt li s-C_{max} ta' enzalutamide naqas bi 18%. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux magħqud flimkien mal-metabolit attiv mhux magħqud, l-AUC żdiedet b'77% filwaqt li s-C_{max} naqas b'19%. Inibituri qawwija (eż. gemfibrozil) ta' CYP2C8 għandhom jiġu evitati jew użati b'kawtela matul il-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 ohra ma nbidilx. Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża meta Xtandi jiġi koamministrat ma' inibituri ta' CYP3A4.

Indutturi ta' CYP2C8 u CYP3A4

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

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

Induzzjoni tal-enzimi

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' ħafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, interazzjoni ma' ħafna prodotti mediċinali komuni li huma substrati tal-enzimi jew trasportaturi hija mistennija. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma jista' jkun sostanzjali, u jista' jwassal għal telf jew tnaqqis tal-effett kliniku. Hemm ukoll ir-riskju ta' zieda fil-formazzjoni ta' metaboliti attivi. L-enzimi li jistgħu jiġu indotti jinkludu CYP3A fil-fwied u l-imsaren, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, u uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGTs - enzimi ta' konjugazzjoni ma' glucuronide). 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 ġie indott ukoll UGT1A1. Fi studju kliniku f'pazjenti b'CRPC metastatiku, Xtandi (160 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti ġol-vini (75 mg/m² permezz ta' infużjoni kull 3 ġimgħat). L-AUC ta' docetaxel naqset bi 12% [proporzjon medju ġeometriku (GMR) = 0.882 (CI ta' 90%: 0.767, 1.02)] waqt li s-C_{max} naqas b'4% [GMR = 0.963 (CI ta' 90%: 0.834, 1.11)].

Huma mistennija interazzjonijiet ma' ċerti prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz tal-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 oġġla f'pazjenti li fl-istess ħin ikunu qegħdin jiġu ktrattamenti b'indutturi ta' enzimi.

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

- Analġeżiċi (eż. fentanyl, tramadol)
- Antibijotiċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Aġenti kontra l-kanċer (eż. cabazitaxel)
- 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 tal-trattament, meta jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' enzalutamide, għalkemm xi effetti tal-induzzjoni jistgħu jimmanifestaw ruħhom qabel. Pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1 għandhom jiġu evalwati għal possibbiltà ta' telf ta' effetti farmakologiċi (jew zieda tal-effetti f'każijiet fejn jiġu fformati metaboliti attivi) matul l-ewwel xahar tal-trattament b'enzalutamide u l-aġġustament tad-doża għandu jiġi kkunsidrat bħala xieraq. Jekk jiġi kkunsidrat il-*half-life* twila ta' enzalutamide

(5.8 ijiem, ara sezzjoni 5.2), l-effetti fuq l-enzimi jistgħu jippersistu għal xahar jew iktar wara li jitwaqqaf enzalutamide. Tnaqqis gradwali tad-doża tal-prodott mediċinali li jkun qed jittiehed fl-istess hin jista' jkun meħtieġ meta titwaqqaf il-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' Xtandi.

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 hin ma' enzalutamide (għoti fl-istess hin segwit b'mill-inqas 55 jum ta' dożaġġ ta' darba kuljum ta' 160 mg enzalutamide). 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' Xtandi u jista' jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

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 hin ma' enzalutamide (għoti fl-istess hin 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} naqas b'6%. Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta substrat ta' BCRP jingħata flimkien ma' Xtandi.

Substrati ta' MRP2, OAT3 u OCT1

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

Prodotti mediċinali li jtawlu l-intervall tal-QT

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal

M'hemm ebda *data* umana dwar l-użu ta' Xtandi fit-tqala u dan il-prodott mediċinali mhux qiegħed għal użu f'nisa li jistgħu johorġu 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

Mhuwiex magħruf jekk enzalutamide jew il-metaboliti tiegħu jinstabux fis-semen. Għandu jintuża kondom waqt il-trattament u għal 3 xhur wara li tispicċa l-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 il-trattament u għal 3 xhur wara li tispicċa l-trattament. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

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

Treddiġh

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Mhux magħruf jekk enzalutamide huwiex 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

Xtandi 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/gheja kbira, fwawar jaħarqu, pressjoni għolja, ksur, u waqgħat. Reazzjonijiet avversi importanti oħra jinkludu mard tal-qalb iskemiku u aċċessjoni.

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma mniżżlin hawn 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 tittieħed 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 daww anqas serji.

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

Klassifika tas-sistema tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa u frekwenza
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni: lewkopenija, newtrogenija Mhux magħruf* tromboċitopenija
Disurbi fis-sistema immunitarja	Mhux magħruf*: edema tal-wiċċ, edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema faringeali
Disturbi psikjatriċi	Komuni: ansjetà Mhux komuni: allucinazzjoni viziva
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni: uġiġh ta' ras, indeboliment tal-memorja, amnesia, disturb fl-attenzjoni, dysgeusia, sindrome tas-saqajn bla kwiet, disturb konjittiv Mhux komuni: aċċessjoni [‡] Mhux magħruf*: sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb	Komuni: mard tal-qalb iskemiku [†] Mhux magħruf*: titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna: fwawar, pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	Mhux magħruf*: dardir, rimettar, dijarea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni: ġilda xotta, ħakk Mhux magħruf*: eritema multiformi, raxx,
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna: ksur [‡] Mhux magħruf*: majalgja, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh fid-dahar
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni: ġinekomastija, uġiġh fil-beżżula [#] , sensitività fis-sider [#]
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna: astenja, għeja
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni ħafna: waqgħa

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

‡ Kif evalwat minn SMQs dojq ta' 'Konvulzjonijiet' inklużi konvulzjoni, konvulzjoni 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 dojq ta' 'Infart Mijokardijaku' u 'Mard tal-Qalb Iskemiku Iehor' 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: anġina pectoris, mard tal-arterja koronarja, infarti mijokardijaki, infart mijokardijaku akut, sindrome koronarju akut, anġina li mhix stabbli, iskemija mijokardijaka, u arterjosklerozi tal-arterja koronarja.

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

Reazzjonijiet avversi għal enzalutamide bhala monoterapija.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Aċċessjoni

Fl-istudji kliniċi ikkontrollati, 31 pazjent (0.6%) kellhom aċċessjoni minn 5 110 pazjent iktrattamenti b'doża ta' kuljum ta' 160 mg ta' enzalutamide, filwaqt li erba' pazjenti (0.1%) li kienu qed jirċievu placebo u pazjent wiehed (0.3%) li qed jirċievi bicalutamide, kelhom aċċessjoni. Id-doża tidher li hi ħabbar importanti tar-riskju ta' aċċessjoni, kif rifless minn *data* preklinika, u *data* minn studju dwar eskalazzjoni tad-doża. Fl-istudji 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 jippreddisponuhom għal aċċessjonijiet (li minnhom 1.6% kellhom passat ta'

aċċessjonijiet), 8 mit-366 (2.2%) pazjent iktrattamenti b'enzalutamide kellhom aċċessjoni. Iż-żmien medjan tal-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 ktrattamenti b'enzalutamide u ADT, meta mqabbla ma' 2% tal-pazjenti ktrattamenti bi placebo u ADT.

Erbatax-il pazjent (0.4%) iktrattamenti b'enzalutamide u ADT u 3 (0.1%) pazjenti ktrattamenti bi placebo u ADT kellhom avveniment ta' mard iskemiku tal-qalb li wassal għall-mewt.

Fl-istudju EMBARK, il-mard tal-qalb iskemiku seħħ f'5.4% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u f'9% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija. L-ebda pazjent ittrattat b'enzalutamide u leuprolide ma kellu avveniment ta' mard tal-qalb iskemiku u pazjent wiehed (0.3%) ittrattat b'enzalutamide bhala monoterapija kellu avveniment ta' mard tal-qalb iskemiku li wassal għall-mewt.

Ġinekomastija

Fl-istudju EMBARK, il-ġinekomastija (il-grad i kollha) ġiet osservata f'29 pazjent minn 353 pazjent (8.2%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u f'159 pazjent minn 354 pazjent (44.9%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija. Ġinekomastija ta' Grad 3 jew ogħla ma ġiet osservata fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide, u ġiet osservata fi 3 pazjenti (0.8%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija.

Ugħigh fil-beżżula

Fl-istudju EMBARK, l-ugħigh fil-beżżula (il-grad i kollha) kien osservat fi 11 minn 353 pazjent (3.1%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u 54 mit-354 pazjent (15.3%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija. Ugħigh fil-beżżula ta' Grad 3 jew ogħla ma kien osservat fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide jew b'enzalutamide bhala monoterapija.

Sensittività fis-sider

Fl-istudju EMBARK, is-sensittività fis-sider (il-grad i kollha) kien osservat f'5 minn 353 pazjent (1.4%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u 51 mit-354 pazjent (14.4%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija. Sensittività fis-sider ta' Grad 3 jew ogħla ma kienet osservata fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide jew b'enzalutamide bhala 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 mediċinali. Il-professjonisti tal-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Fi prova klinika tal-fażi 3 (AFFIRM) ta' pazjenti li fuqhom diġà ma hadmitx kimoterapija b' docetaxel, 54% tal-pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide, kontra 1.5% tal-pazjenti li rċieww plaċebo, 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 rċieww plaċebo, 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 rċieww bicalutamide, 82.1% kontra 20.9% (differenza = 61.2%, $p < 0.0001$).

Fi prova b'parti waħda (9785-CL-0410) fuq pazjenti preċedentement iktrattamenti 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 rċiewwx kimoterapija fil-passat u għall-grupp ta' pazjenti li kienu rċieww 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 bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċieww bicalutamide, 81.3% kontra 31.3% (differenza = 50.0%, $p < 0.0001$).

Fil-prova klinika MDV3100-14 (PROSPER) ta' CRPC mhux metastatiku, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons kkonfermat għall-PSA sinifikament oghla (definita bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċieww plaċebo, 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-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriċi, ikkontrollati bi plaċebo [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 irregistra pazjenti b'CRPC metastatiku li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat; filwaqt li l-istudju AFFIRM irregistra pazjenti b'CRPC metastatiku li rċievew docetaxel fil-passat; u l-istudju PROSPER irregistra pazjenti b'CRPC mhux metastatiku. L-effikaċċja 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 (EMBARK)] stabbilixxa l-effikaċċja f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli. Il-pazjenti kollha komplew fuq analogu ta' LHRH jew kellhom orkijektomija bilaterali, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor.

Fil-partijiet tal-istudju dwar il-trattament attiva, Xtandi ngħata mill-ħalq f'doża ta' 160 mg kuljum. Fil-ħames studji kliniċi, (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM u PREVAIL) il-pazjenti rċievew 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 taht għal kull studju.

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

L-istudju EMBARK irregistra 1 068 pazjent b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli li ntgħażlu b'mod każwali 1:1:1 biex jirċievu 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 bħala monoterapija open-label (N=355), jew placebo b'mod orali darba kuljum fl-istess ħin ma' ADT (N=358) (ADT definita bħala leuprolide). Il-pazjenti kollha kienu rċievew 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) bħala t-trattament primarju għall-kanċer tal-prostata, jew valuri tal-PSA mill-inqas 2 ng/mL 'il fuq mill-inqas ammont jekk irċievew 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 nbeda 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. Erbġha u sebġhin fil-mija tal-pazjenti rċievew terapija definittiva preċedenti bi tneħħija radikali tal-prostata, 75% tal-pazjenti rċievew terapija preċedenti bir-radjoterapija (inkluża l-brakiterapija), u 49% tal-pazjenti rċievew 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 nqas 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 bhala ż-żmien mill-għażla każwali għall-progressjoni radjografika jew mewt fl-istudju, skont liema sehhiet 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 ieħor kien l-MFS f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide bhala monoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo u ADT.

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

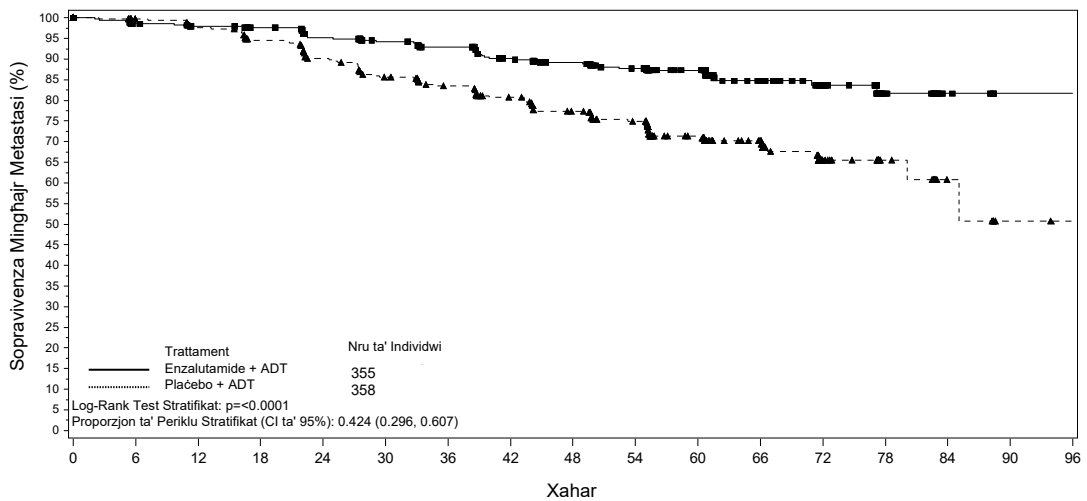
Tabella 2: Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja f'pazjenti ttrattati jew b'enzalutamide u ADT, jew bi plaċebo u ADT, jew b'enzalutamide bhala monoterapija, fl-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

	Enzalutamide u ADT (N=355)	Plaċebo u ADT (N=358)	Enzalutamide bhala 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
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
Sopravivenza Globali⁸			

	Enzalutamide u ADT (N=355)	Plaċebo u ADT (N=358)	Enzalutamide bħala Monoterapija (N=355)
Numru ta' avvenimenti (%)	33 (9.3)	55 (15.4)	42 (11.8)
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	0.59 (0.38, 0.91)	--	0.78 (0.52, 1.17)
Valur-P għal paragun mal- Plaċebo u ADT ⁵	p = 0.0153 ⁹	--	p = 0.2304 ⁹

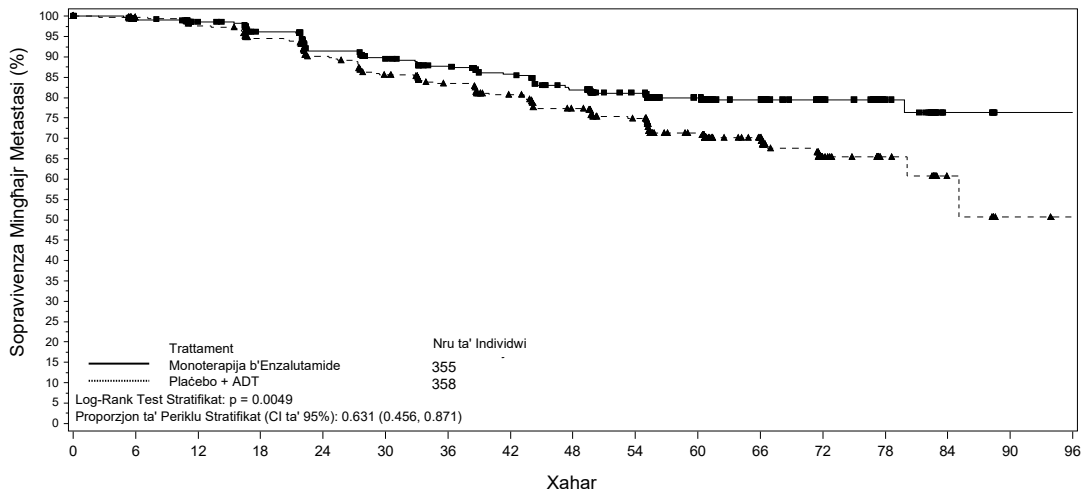
NR = Ma ntlahaqx.

1. Żmien ta' segwitu medjan ta' 61 xahar.
2. Abbażi tal-avveniment ta' kontribut li jsehh 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.
8. Abbażi ta' analiżi interim speċifikata minn qabel b'data ta' meta waqfet tingabar id-*data* tal-31 ta' Jannar 2023 u żmien ta' segwitu medjan ta' 65 xahar.
9. Ir-riżultat ma lahaqx il-livell ta' sinifikanza b'żewġ naħat speċifikat minn qabel ta' $p \leq 0.0001$.



Enzalutamide + ADT: Pazjenti f'Riskju	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Plaċebo + ADT: Pazjenti f'Riskju	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

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 (analiżi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)



Monoterapija b'Enzalutamide: Pazjenti f'Riskju	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Placebo + ADT: Pazjenti f'Riskju	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

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

Wara l-ġhoti 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 analogu ta' LHRH jew orkijektomija bilaterali). Il-pazjenti rċevew 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 lezjonijiet 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 tħallew jirċievu sa 6 ċikli ta' terapija b'docetaxel, l-aħħar għotja tal-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 bbilancjati sew bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. L-età medjana fl-għażla każwali kienet ta' 70 sena fiż-żewġ gruppi tal-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 ngħaqdu 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 irċevew terapija ta' docetaxel minn qabel, 2% irċivew il-5 ċikli u 16% irċevew 6 ċikli preċedenti. Il-trattament b' docetaxel fl-istess hin ma kinitx permessa.

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni (rPFS, *Radiographic progression-free survival*), abbażi ta' revizjoni ċentrali indipendenti, kienet il-punt aħhari primarju definiti 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 seħhet 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 ktrattamentti jew b'enzalutamide jew bi placebo fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

	Enzalutamide u ADT (N = 574)	Placebo u ADT (N = 576)
Sopravivenza Radjografika Mingħajr Progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%)	91 (15.9)	201 (34.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	NR	19.0 (16.6, 22.2)
Proporzjoni 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).

trattamenttrattamenttrattamenttrattamenttrattamenttrattamenttrattament

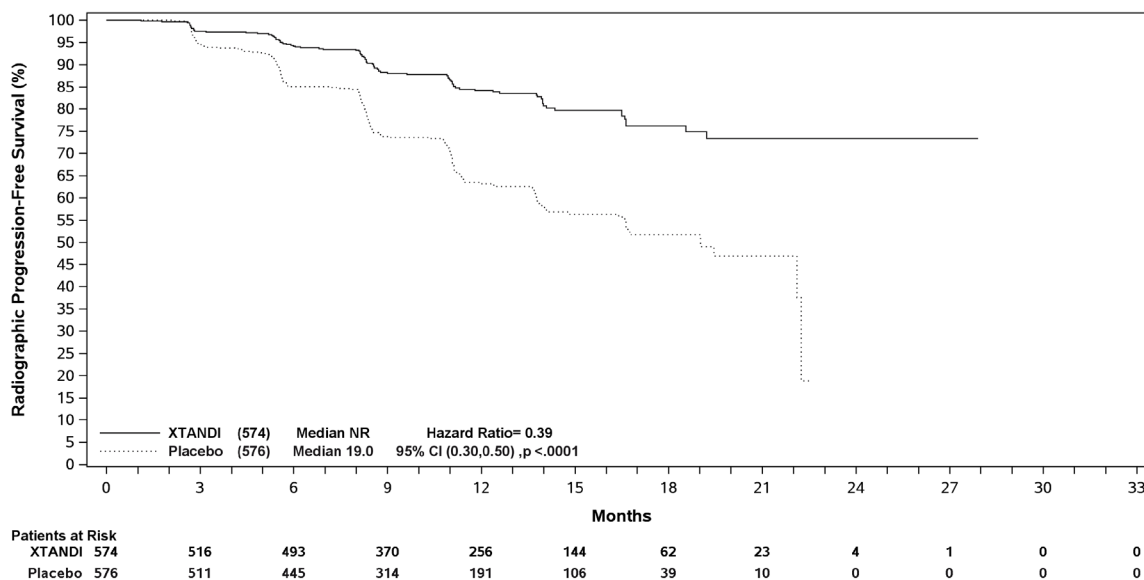


Figura 3: Kurva Kaplan-Meier tal-rPFS fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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 µg / L), u rata ta' rispons oġġettiv (RECIST 1.1 ibbażat fuq revizjoni indipendenti). Titjib

statistikament sinifikanti f'pazjenti ktrattamenti 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-placebo [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 4).

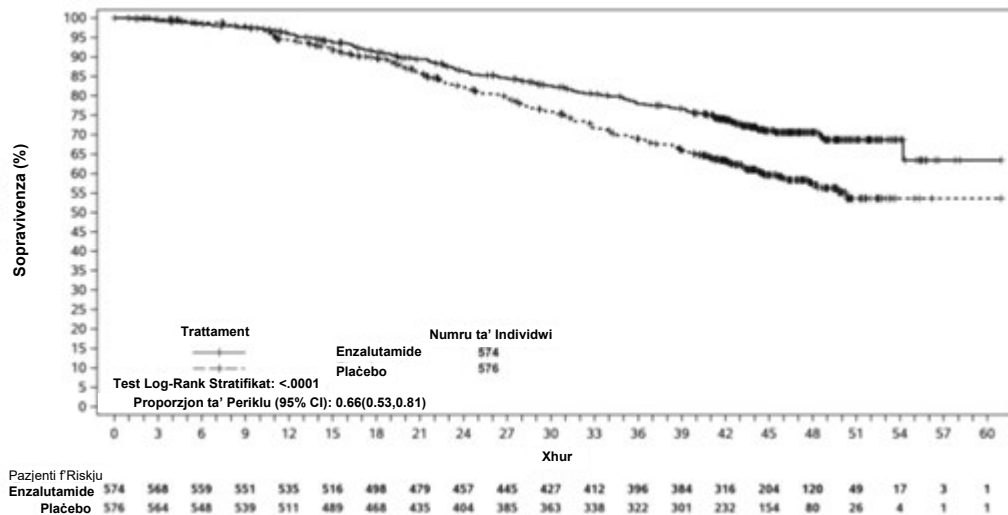


Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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

L-istudju PROSPER kellu rreġistrati 1401 pazjent b'CRPC asintomatiku, ta' riskju għoli u mhux metastatiku li komplew bit-terapija ta' privazzjoni tal-androġen (ADT; defnita bħala analogu 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 ħafifa 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 placebo (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 bbilanċjati 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-placebo. 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 aħharin sekondarji oħra jinkludu ż-żmien sal-ewwel użu ta' kimoterapija ċitotossika u s-sopravivenza mingħajr kimoterapija. Ara r-riżultati hawn taħt (Tabella 4).

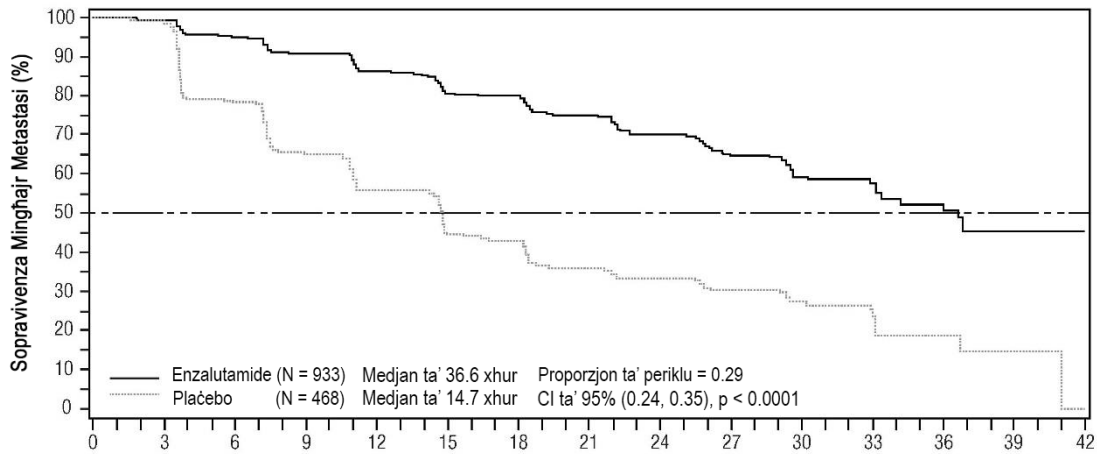
Enzalutamide wera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 71% fir-riskju relattiv ta' progressjoni radjografika jew mewt meta mqabbel ma' placebo [HR = 0.29 (CI ta' 95%: 0.24, 0.35), $p < 0.0001$]. L-MFS medjana kienet ta' 36.6 xhur (CI ta' 95%: 33.1, NR) fil-grupp ta' enzalutamide kontra 14.7 xhur (CI 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 5).

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

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)
Punt Aħhari Primarju		
Sopravivenza mingħajr metastasi		
Numru ta' Avvenimenti (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.29 (0.24, 0.35)	
Valur-P ³	$p < 0.0001$	
Punti Aħharin 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 baqqgħet tingabar sal-15 ta' Ottubru 2019.



Pazjenti f'riskju	Xhur														
Enzalutamide	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
Placebo	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

Figura 5: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr metastasi fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Fl-analizi finali għas-sopravivenza globali, li saret meta ġew osservati 466 mewta, 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 6). Iż-żmien medjan ta' follow-up kien ta' 48.6 u 47.2 xhur, rispettivament. Tlieta u tletin fil-mija tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide u 65% tal-pazjenti ktrattamentti bil-placebo rċievew mill-inqas terapija antineoplastika sussegwenti waħda li tista' tawwal is-sopravivenza globali.

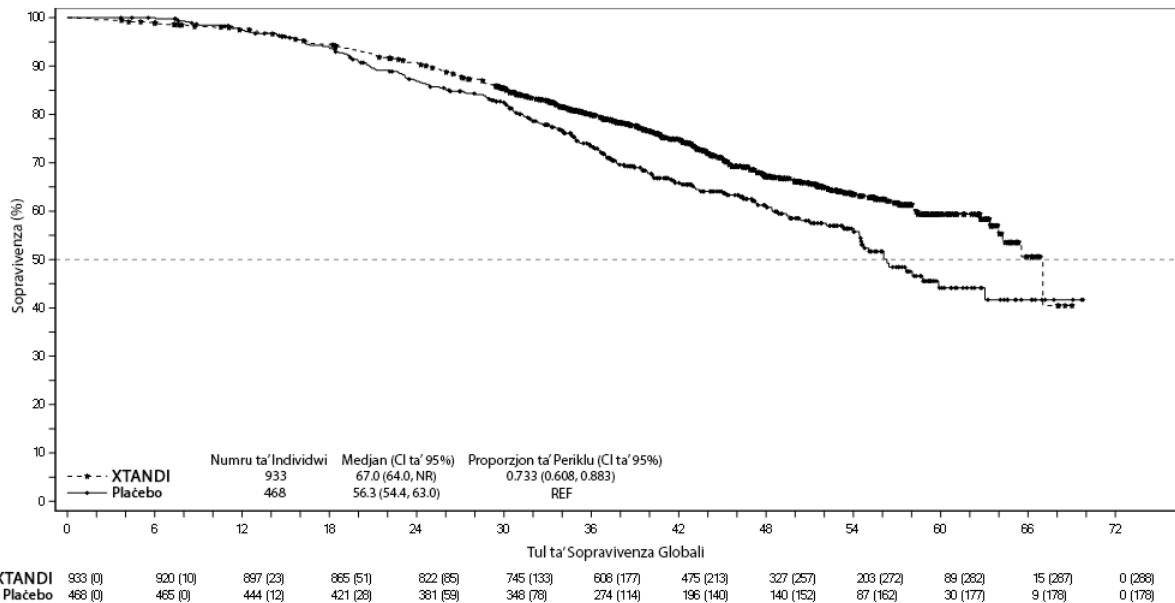


Figura 6: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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'antineoplastiċi 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-plaċebo (ara Figura 7).

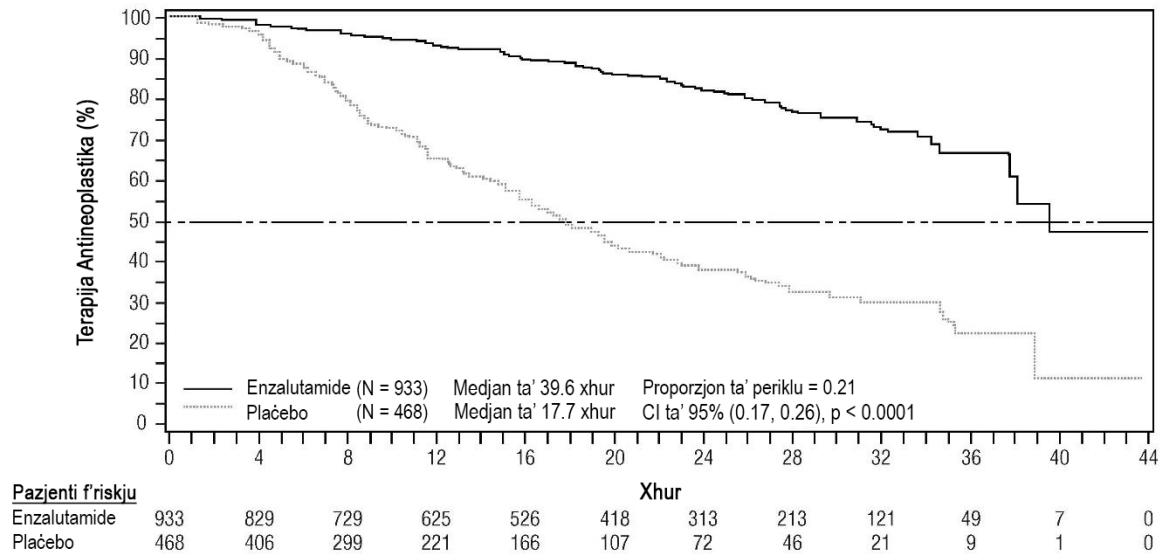


Figura 7: Kurvi Kaplan-Meier taż-żmien għall-ewwel uzu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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

L-istudju STRIVE kellu 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 aħhari primarju definiti bħala ż-żmien mill-għażla b'mod każwali għall-ewwel evidenza ogġettiva 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 ikrattamentt b'enzalutamide u 49 minn 69 (71.0%) pazjent ikrattamentt 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 8).

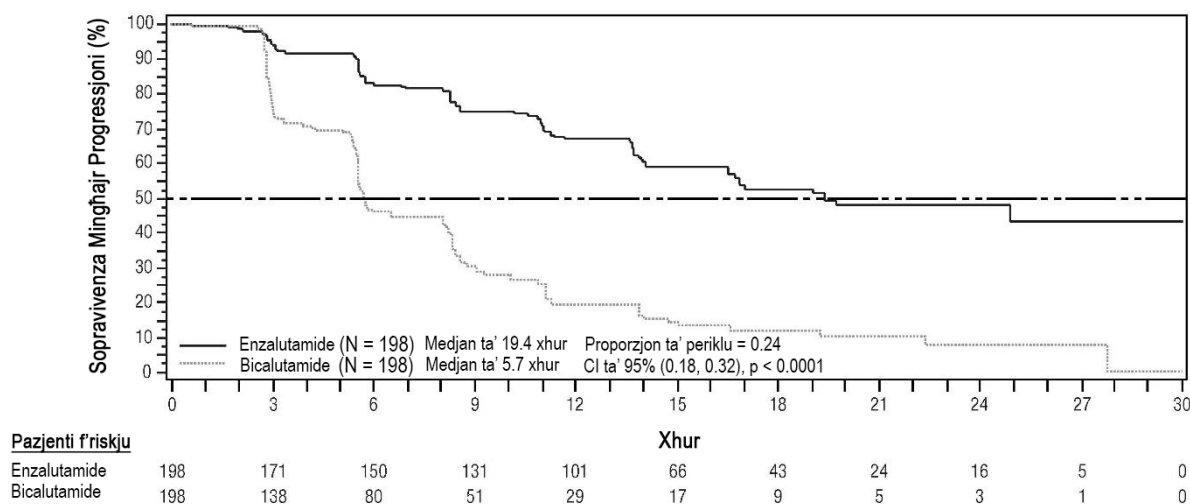


Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni fl-istudju STRIVE (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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

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

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

Total ta' 1717-il pazjent, li qatt ma ħadu l-kimoterapija fil-passat, asintomatiċi jew bi ftit sintomi, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 872) jew placebo b'mod orali darba kuljum (N = 845). Pazjenti b'mard vixxerali, pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn hafifa sa moderata (NYHA Klassi I jew II), u pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni jew kundizzjoni li tista' tippredisponi aċċessjoni, u pazjenti b'uġiġħ moderat jew sever minn kancer tal-prostata, ġew esklużi. Il-trattament tal-istudju kompliet 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 sehhet tossiċità inaċċettabbli.

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda kienu bbilanċjati bejn il-partijiet tal-istudju dwar il-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-aġħar uġiġħ matul l-aħħar 24 siegħa fuq skala minn 0 sa 10). Madwar 45% tal-pazjenti kellhom mard tat-tessut artab li seta' jitkejjel mad-dhul fl-istudju, u 12% tal-pazjenti kellhom metastasijiet vixxerali (tal-pulmun u/jew tal-fwied).

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

Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel għas-soppravivenza globali meta ġew osservati 540 każ ta' mewt, il-trattament b'enzalutamide uriet titjib statistikament sinifikanti fis-soppravivenza globali meta mqabbla mal-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-soppravivenza 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 ktrattamenti b'enzalutamide u 81% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo kienu rċivew terapiji sussegwenti għal CRPC metastatiku li jstgħu jkawlu s-soppravivenza globali.

Analizi finali tad-*data* ta' 5 snin ta' PREVAIL uriet li nżammet zieda statistikament sinifikanti fis-soppravivenza globali fil-pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide meta mqabbla mal-plaċebo [HR = 0.835, (CI ta' 95%: 0.75, 0.93); $\text{valur } p = 0.0008$] 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.

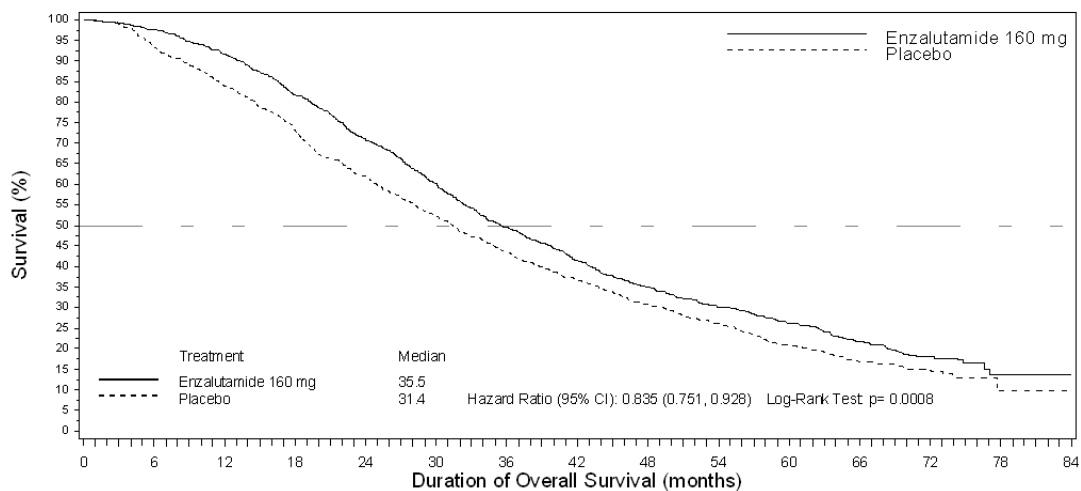
Tabella 5: Sopravivenza globali ta' pazjenti ktrattamenti b'jew enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

	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



Enzalutamide 160 mg: Patients at Risk	872	850	798	710	611	519	421	351	296	252	215	145	61	5	0
Placebo: Patients at Risk	845	782	702	612	514	431	354	296	245	206	162	95	39	3	0

Figura 9: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali bbażati fuq analiżi tas-sopravivenza wara 5 snin fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

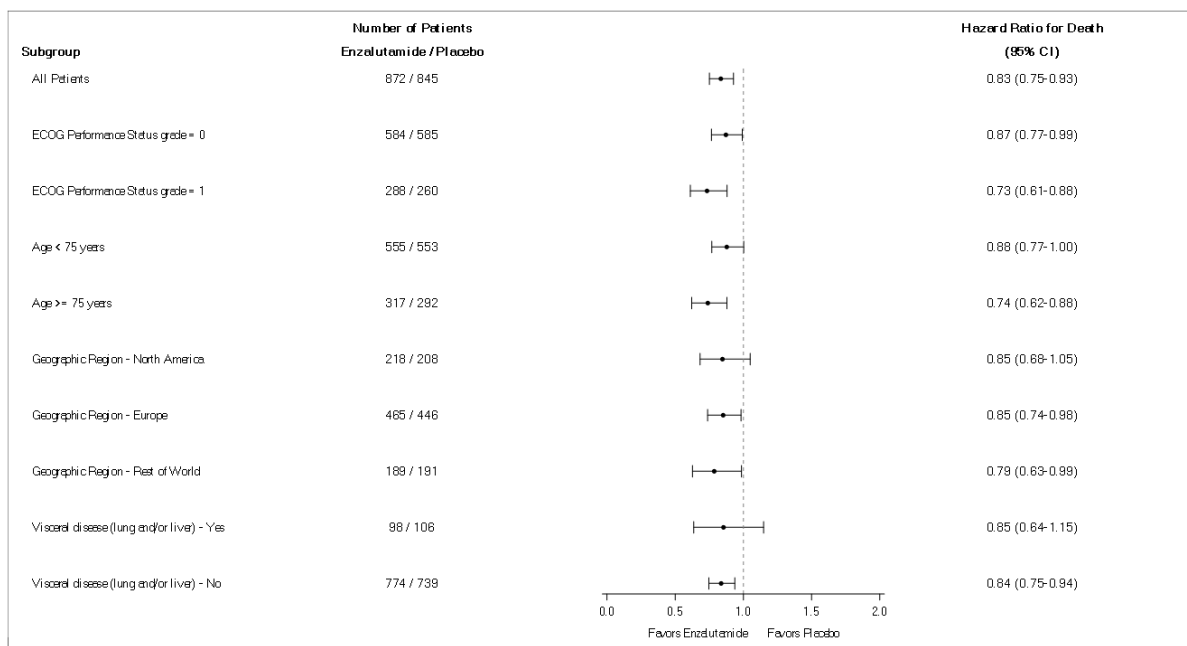
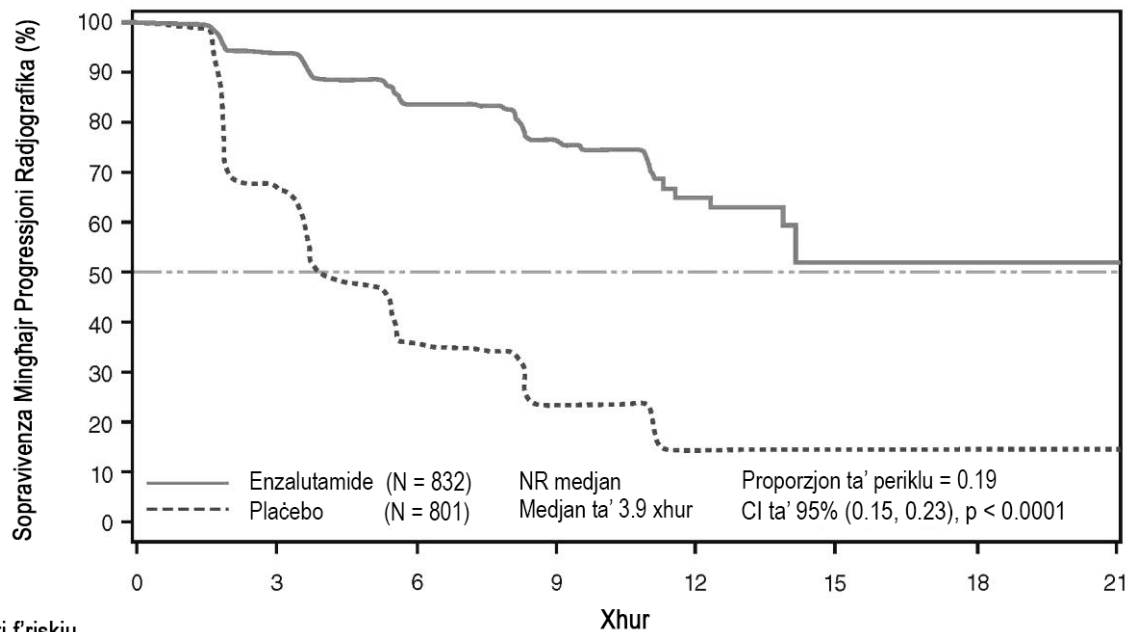


Figura 10: Analiżi tas-sopravivenza globali wara 5 snin skont is-sottogrupp: Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95% fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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%) iktrattamentti b'enzalutamide u 321 (40%) tal-pazjenti ktrattamentti bil-plaċebo kellhom avveniment. L-rPFS medjan ma ntlahaqx (CI ta' 95%: 13.8, mhux milhuq) fil-grupp iktrattamentt b'enzalutamide, u kien ta' 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 5.4) fil-grupp iktrattamentt bil-plaċebo (Figura 11). Benefiċċju rPFS konsistenti ġie osservat fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti speċifikati minn qabel (eż. età, prestazzjoni ECOG fil-linja bażi, PSA u LDH fil-linja bażi, il-puntegġ Gleason meta saret id-dijanjosji, u mard vixxerali fl-iscreening). Analiżi follow-up tal-rPFS speċifikata minn qabel ibbażata fuq l-evalwazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni

radjografika, uriet titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi tal-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.



Pazjenti f'riskju	Xhur							
Enzalutamide	832	501	240	119	32	5	1	0
Plaċebo	801	280	65	12	2	0	0	0

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

Figura 11: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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

Il-medjan taż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika kien ta' 28.0 xahar għal pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide, u ta' 10.8 xhur għal pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo [HR=0.35 (CI ta' 95%: [0.30, 0.40), p<0.0001].

Il-proporzjon ta' pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide b'mard li jitkejjel fil-linja bażi li kellhom rispons oġġettiv ta' tessut artab kien ta' 58.8% (CI ta' 95%: 53.8, 63.7) meta mqabbla ma' 5.0% (CI ta' 95%: 3.0, 7.7) ta' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Id-differenza assoluta fir-rispons oġġettiv tat-tessut artab bejn il-partijiet tal-istudju dwar enzalutamide u plaċebo kienet ta' [53.9% (CI ta' 95%: 48.5, 59.1), p<0.0001]. Ir-risponsi kompleti ġew irrappurtati f'19.7% tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide meta mqabbla ma' 1.0% tal-pazjenti ktrattamentti bil-plaċebo, u risponsi parzjali ġew irrappurtati f'39.1% tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide kontra 3.9% tal-pazjenti ktrattamentti 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 bhala terapija bir-radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam għal kanċer tal-prostata, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinla, jew bidla tat-terapija antineoplastika biex tiktrattament wġiġh fl-għadam. L-analizi inkludiet 587 avveniment relatati mal-iskelettru, li minnhom 389 avveniment (66.3%) kienu radjazzjoni lill-għadam, 79 avveniment (13.5%) kienu kompressjoni tas-sinla, 70 avveniment (11.9%) kien ksur patoloġiku tal-għadam, 45 avveniment (7.6%) kien bidla fit-terapija antineoplastika biex tiktrattament wġiġh fl-għadam, u 22 avveniment (3.7%) kien operazzjoni fl-għadam.

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

Il-medjan taż-żmien sal-progressjoni PSA skont il-kriterji PCWG2 kien ta' 11.2 xhur għal pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide, u 2.8 xhur għal-pazjenti li rċievew placebo [HR=0.17, (CI ta' 95%: 0.15, 0.20), $p < 0.0001$].

Il-trattament b'enzalutamide naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni FACT-P b'37.5% meta mqabbla 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 rċievew kimoterapija fil-passat)

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

Il-karatteristiċi demografiċi tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi li ġejjin ġew ibbilanċjati bejn il-partijiet tal-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% Oħrajn. Il-punteġġ ta' prestazzjoni tal-ECOG kien 0 - 1 f'91.5% tal-pazjenti u 2 fi 8.5% tal-pazjenti; 28% kellhom punteġġ medjan fuq l-Inventarju Qasir tal-Uġiġh (Brief Pain Inventory) ta' ≥ 4 (medjan tal-agħar uġiġh irrappurtat mill-pazjent fuq l-24 siegħa preċedenti kkalkulat fuq sebat ijiem qabel saret l-għażla b'mod każwali). Il-biċċa l-kbira (91%) tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam u 23% kellhom involviment vixxerali tal-pulmun u/jew tal-fwied. Meta 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 mitfugħ '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 ktrattamenti b'enzalutamide meta mqabbla ma' placebo (Tabella 6 u Figuri 12 u 13).

Tabella 6: Sopravivenza globali ta' pazjenti ktrattamenti jew b'enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

	Enzalutamide (N = 800)	Plaċebo (N = 399)
Imwiet (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Sopravivenza medja (xhur) (CI ta' 95%)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
Valur p ¹	p < 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.63 (0.53, 0.75)	

NR = Ma Ntlaħaqx.

1. Il-valur P inkiseb minn log rank test isseparat skont il-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' periklu proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide

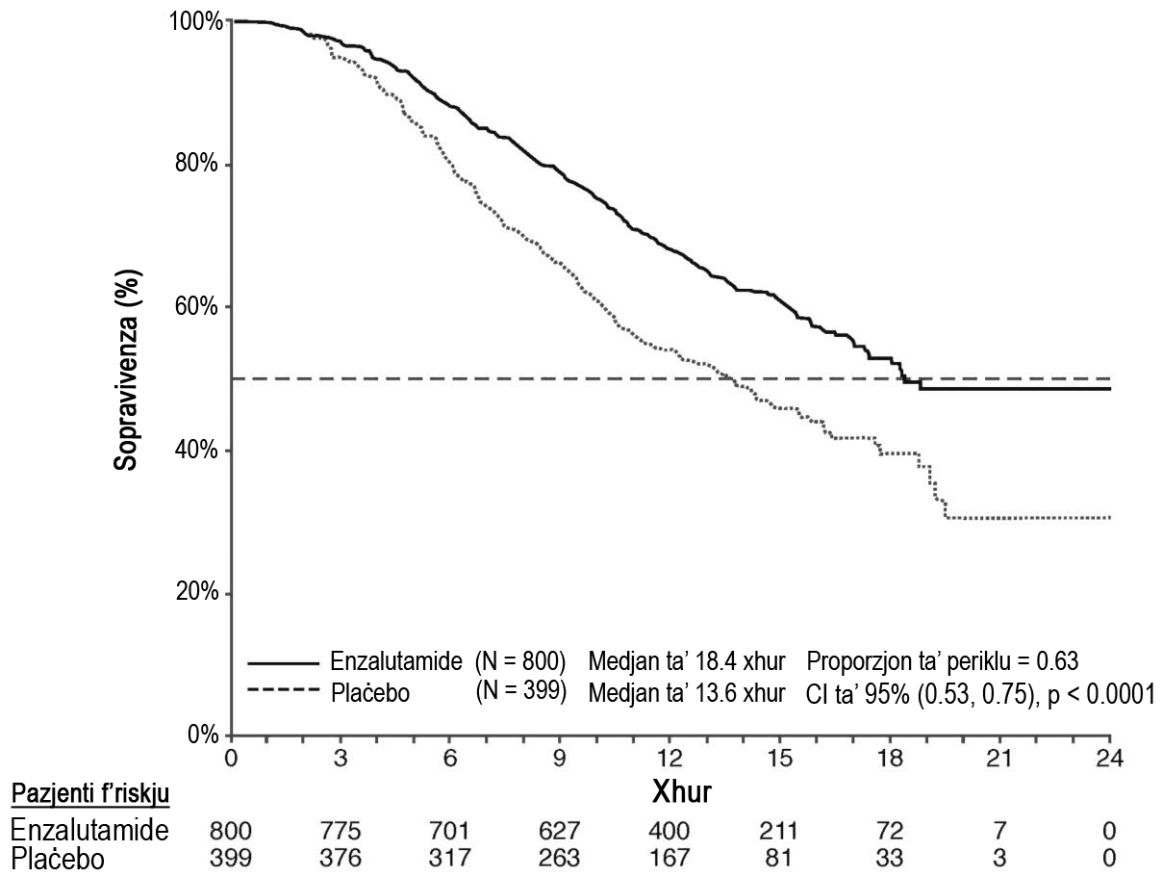
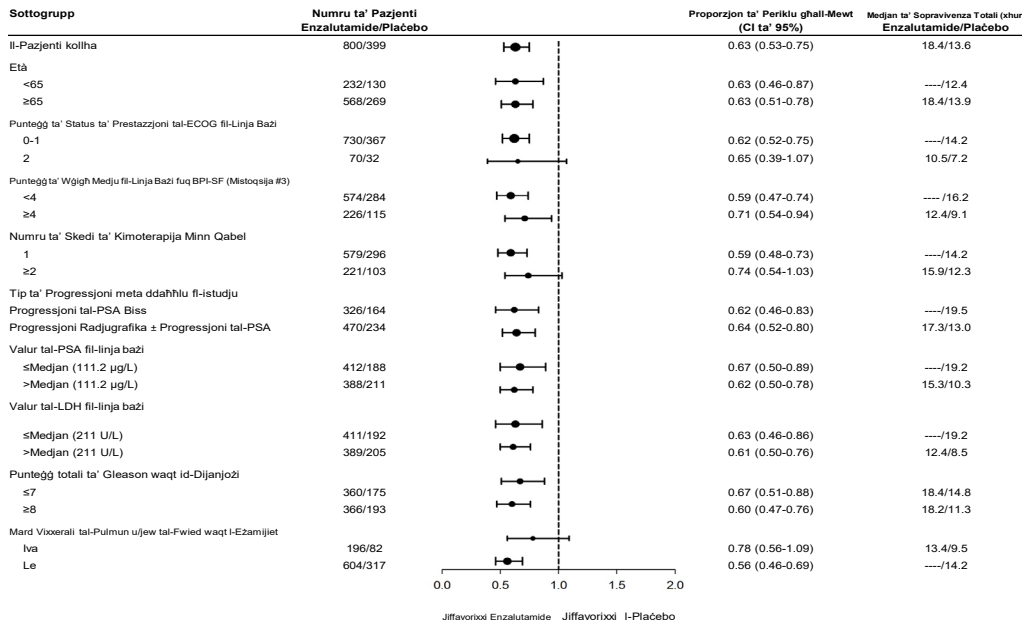


Figura 12: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)



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

Figura 13: Sopravivenza globali skont is-sottogrupp fl-istudju AFFIRM – Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%

Minbarra t-titjib li ġie osservat fis-sopravivenza globali, il-punti ta' 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 ktrattamenti b'enzalutamide u 2.9 xhur għall-pazjenti li rċiew 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 ktrattamenti b'enzalutamide u 1.5% u 0.9%, rispettivament, għall-pazjenti li rċiew placebo ($p < 0.0001$). Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-PSA kien 8.3 xhur għall-pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide u 3.0 xhur għall-pazjenti li rċiew 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 ktrattamenti b'enzalutamide u 13.3-il xhur għall-pazjenti li rċiew placebo [HR = 0.69, CI ta' 95%: 0.57, 0.84), $p < 0.0001$]. Każ b'rabta skeletrika ġie definit bħala terapija ta' radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinla tad-dahar jew bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi ktrattament l-uġiġh fl-għadam. L-analiżi kienet tinvolvi 448 każ b'rabta skeletrika, li minnhom 277 każ (62%) kienu radjazzjoni fl-għadam, 95 każ (21%) kienu kompressjoni tas-sinla tad-dahar, 47 każ (10%) kienu ksur patoloġiku tal-għadam, 36 każ (8%) kienu bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi ktrattament l-uġiġh fl-għadam, u 7 każijiet (2%) kienu operazzjoni fl-għadam.

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

L-istudju kien studju b'parti waħda fuq 214-il pazjent b'CRPC metastatiku li kien qed javvanza u li kienu qed jirċievu enzalutamide (160 mg darba kuljum) wara mill-inqas 24 ġimgħa ta' trattament b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone. L-rPFS medjan (is-sopravivenza radjoloġika mingħajr progressjoni, il-punt aħhari primarju tal-istudju) kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 6.1, 8.3). L-OS medjan ma ntlahaqx. Ir-rispons PSA (definit bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) kien 22.4% (CI ta' 95%: 17.0, 28.6). Għad-69 pazjent li preċedentement kienu rċiew 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 irċievu kimoterapija fil-passat, l-rPFS medjan kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 5.7, 8.3). Ir-rispons PSA kien 22.1% (CI ta' 95%: 15.6, 29.7).

Għalkemm f'xi pazjenti kien hemm rispons limitat għall-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 jittieħdu enzalutamide u abiraterone.

Anzjani

Mill-5 110 pazjent fil-provi kliniċi kkontrollati li rċievu 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 pprezentati r-riżultati tal-istudji b'enzalutamide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

Il-farmakokinetika ta' enzalutamide giet evalwata f'pazjenti bil-kanċer tal-prostata u f'individwi rġiel b'saħħithom. Il-*half-life* terminali medju ($t_{1/2}$) għal enzalutamide f'pazjenti wara doża orali waħda hija 5.8 ijiem (medda ta' bejn 2.8 u 10.2 ijiem), u l-istat fiss jintlaħaq f'temp ta' madwar xahar. B'amministrazzjoni orali 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-tneħhija ta' enzalutamide ssir prinċipalment permezz tal-metaboliżmu tal-fwied, li jipproduċi metabolit attiv li huwa attiv daqs enzalutamide u jiċċirkola b'madwar l-istess konċentrazzjoni tal-plażma bħal enzalutamide.

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

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

Bejn 97% u 98% ta' enzalutamide jehel mal-proteini fil-plażma, prinċipalment albumina. 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-metaboliżmu 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-tnehhija apparenti medja (CL/F) ta' enzalutamide fil-pazjenti tvarja minn 0.520 sa 0.564 L/siegħa.

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

Id-*data in vitro* tindika li enzalutamide mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3 jew OCT1; 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 għejjin f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 jew OAT1.

Linearità

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

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq ebda studju formali tal-indeboliment tal-kliewi għal enzalutamide. Pazjenti bi kreatinina fis-serum > 177 µmol/L (2 mg/dL) għew esklużi mill-istudji kliniċi. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'valuri ta' tnehhija tal-kreatinina kkalkulata (CrCL) ≥ 30 mL/min (stmati bil-formula Cockcroft u Gault). Enzalutamide ma għiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL < 30 mL/min) jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, u hija rakkomandata kawtela meta jigu ktrattamenti 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 bhala kontroll (10.4 ijiem meta mqabbla ma' 4.7 ijiem), possibbilment relatat ma' distribuzzjoni akbar fit-tessuti.

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

Razza

Il-parti l-kbira tal-pazjenti fl-istudji kliniċi kkontrollati (> 75%) kienu Kawkasi. Abbażi ta' *data* farmakokinetika minn studji f'pazjenti Ġappunizi 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'razez oħrajn.

Anzjani

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

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

Il-trattament b'enzalutamide ta' ġrieden tqal irriżultat 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. Ipertrrofiya 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 speċi.

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

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

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

L-ġhoti ta' dożaġġ ta' enzalutamide kuljum lill-firien għal sentejn iproduċa inċidenza miżjuda ta' sejbiet neoplastiċi. Dawn kienu jinkludu thymoma 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

Kontenut tal-kapsula

Caprylocaproyl macrogol-8 glycerides
Butylhydroxyanisole (E320)
Butylhydroxytoluene (E321)

Qoxra tal-kapsula

Gelatina
Soluzzjoni sorbitol sorbitan
Glycerol
Diossidu tat-titanju (E171)
Ilma purifikat

Linka għall-istampar

Iron oxide black (E172)
Polyvinyl acetate phthalate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Xtandi m'għandux jintmess minn persuni hlief il-pazjent jew dawk li jieħdu ħsiebu. Abbażi ta' dan il-mekkaniżmu ta' azzjoni u t-tossiċità embrijofetali li giet osservat fil-ġrieden, Xtandi jista' jagħmel il-ħsara lil fetu li qed jiżviluppa. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu kapsuli ta' Xtandi li jkunu miftuħin jew li jkollhom xi ħsara mingħajr protezzjoni, eż. ingwanti. Ara sezzjoni 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà. 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

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

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

EU/1/13/846/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Ġunju 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 08 ta' Frar 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi – 40 mg pilloli miksija b’rita

Xtandi – 80 mg pilloli miksija b’rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xtandi – 40 mg pilloli miksija b’rita

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

Xtandi – 80 mg pilloli miksija b’rita

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b’rita.

Xtandi – 40 mg pilloli miksija b’rita

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

Xtandi – 80 mg pilloli miksija b’rita

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xtandi hu indikat:

- 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 mhumiex adattati għal radjoterapija ta’ salvataġġ (ara sezzjoni 5.1).
- flimkien ma’ terapija tal-privazzjoni tal-androġen għall-trattament ta’ rġiel adulti b’kanċer metastatiku tal-prostata sensittiv għall-ormoni (mHSPC, *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) (ara sezzjoni 5.1).
- għall-trattament ta’ rġiel adulti b’kanċer mhux metastatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni (CRPC) ta’ riskju għoli (ara sezzjoni 5.1).
- għall-trattament tal-kanċer metastatiku CRPC f’irġiel adulti li huma asintomatiċi jew xi ffit sintomatiċi wara l-falliment tat-terapija tal-privazzjoni ta’ androġeni li fihom il-kimoterapija għadha mhijiex klinikament indikata (ara sezzjoni 5.1).
- għall-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

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

Požoloġġija

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

Kastrazzjoni medika b'analogu ta' ormon li jerħi ormon luteinising (LHRH) għandha titkomplu matul il-trattament ta' pazjenti b'CRPC jew mHSPC li ma jkunux ikkstrati b'mod kirurgiku.

Pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli jistgħu jiġu ttrattati b'Xtandi b'analogu ta' LHRH jew mingħajru. Għal pazjenti li jirċievu Xtandi 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 rċiew terapija primarja bir-radjazzjoni preċedenti. Jekk il-PSA jista' jitkejjel (≥ 0.2 ng/mL), wara 36 ġimgħa ta' terapija, it-trattament għandu jitkomplu (ara sezzjoni 5.1).

Jekk pazjent jonqos milli jiehu Xtandi fil-hin li suppost, id-doża preskritta għandha tittiehed kemm jista' jkun viċin il-hin li suppost ittiehded. Jekk pazjent jonqos milli jiehu d-doża għal ġurnata shiħa, il-trattament għandha titkomplu 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 titkomplu bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa (120 mg jew 80 mg) jekk meħtieġ.

L-użu flimkien ma' inibituri qawwi ta' CYP2C8

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Riskju ta' aċċessjoni

L-użu ta' enzalutamide għe assoċjat ma' aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8). Id-deċiżjoni li titkompla l-trattament f'pazjenti li jiżviluppaw aċċessjonijiet għandha tittiehed każ każ.

Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri

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

Tumuri Malinni Primarji Oħrajn

Fl-istudji kliniċi ġew irrappurtati każijiet ta' tumuri malinni primarji oħrajn f'pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide. Fi studji kliniċi ta' fażi 3, l-avvenimenti avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide, u oġġla mill-plaċebo, 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 urgenza biex wiehed jagħmel l-awrina waqt il-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 tinbeda l-trattament b'enzalutamide. L-użu ta' enzalutamide flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' ħafna enzimi jew trasportaturi metabolizzanti (ara sezzjoni 4.5) għandu b'mod ġenerali jiġi evitat jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa importanti ħafna għall-pazjent, u jekk l-aġġustamenti tad-doża ma jkunux jistgħu jsiru faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew il-koncentrazzjonijiet tal-plażma.

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied sever

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

Mard kardjovaskulari riċenti

L-istudji ta' fażi 3 eskudew pazjenti b'infart mijokardijaku riċenti (fl-aħħar 6 xhur) jew angina mhux stabbli riċenti (fl-aħħar 3 xhur), insuffiċjenza tal-qalb meqjusa mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New

York (NYHA) bhala Klassi III jew IV hliet jekk it-Tfigh 'il Barra mill-Ventrikolu tax-Xellug (LVEF) $\geq 45\%$, bradikardija jew pressjoni gholja mhux kontrollata. Dan ghandu jigi kkunsidrat jekk Xtandi jinghata b'ricetta lil dawn il-pazjenti.

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

F'pazjenti bi storja ta' jew fatturi ta' riskju ghal titwil tal-QT u f'pazjenti li qed jircievu prodotti mediċinali konkomitanti li jistghu jkawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5) it-tobba ghandhom jevalwaw il-proporzjon ta' riskju-beneficċju, inkluż il-potenzjal ghal Torsade de pointes qabel ma jinbeda Xtandi.

L-użu mal-kimoterapija

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' Xtandi flimkien mal-kimoterapija ċitotossika ma gewx 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, zieda fl-okkorrenza ta' newtropenija indotta minn docetaxel ma tistax tiġi eskluża.

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

Xtandi bhala monoterapija f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli

Ir-riżultati tal-istudju EMBARK jissuġġerixxu li Xtandi bhala monoterapija u flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androgen mhumiex għażliet ta' trattament ekwivalenti f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Xtandi flimkien ma' terapija tal-privazzjoni tal-androgen huwa meqjus bhala l-għażla ta' trattament preferuta hliet għal każijiet fejn iż-żieda ta' terapija tal-privazzjoni tal-androgen tista' tirriżulta f'tossiċità mhux aċċettabli jew riskju.

Eċċipjenti

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti 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 il-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 Xtandi jiġi koamministrat ma' inibituri ta' CYP3A4.

Indutturi ta' CYP2C8 u CYP3A4

Wara li l-induttur moderat CYP2C8 u l-induttur qawwi CYP3A4 ta' rifampin (600mg darba kuljum) ġew mogħtija mill-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 Xtandi jingħata flimkien ma' indutturi ta' CYP2C8 jew CYP3A4.

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

Induzzjoni ta' enzimi

Enzalutamide huwa induttur potenti tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' ħafna enzimi u trasportaturi; għalhekk, interazzjoni ma' ħafna prodotti mediċinali komuni li huma substrati tal-enzimi jew trasportaturi hija mistennija. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma jista' jkun sostanzjali, u jista' jwassal għal telf jew tnaqqis tal-effett kliniku. Hemm ukoll ir-riskju ta' 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'doži orali individwali ta' substrati CYP sensitivi f'pazjenti b'kanċer tal-prostata wasslet għal tnaqqis ta' 86% fl-AUC ta' midazolam (substrat ta' CYP3A4), tnaqqis ta' 56% fl-AUC tal-warfarina-S (substrat ta' CYP2C9), u tnaqqis ta' 70% fl-AUC ta' omeprazole (substrat ta' CYP2C19). Jista' jkun li ġie indott ukoll UGT1A1. Fi studju kliniku f'pazjenti b'CRPC metastatiku, Xtandi (160 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' docetaxel mogħti ġol-vini (75 mg/m² permezz ta' infużjoni kull 3 ġimgħat). L-AUC ta' docetaxel naqset bi 12% [proporzjon medju ġeometriku (GMR) = 0.882 (CI ta' 90%: 0.767, 1.02)] waqt li s- C_{max} naqas b'4% [GMR = 0.963 (CI ta' 90%: 0.834, 1.11)].

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

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). 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' Xtandi u jista' jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Substrati ta' BCRP

Fi stat fiss, enzalutamide ma kkawżax bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment għal rosuvastatin bħala substrat tal-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*) sonda f'pazjenti b'kanċer tal-prostata li 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} naqas b'6%. Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta substrat ta' BCRP jingħata flimkien ma' Xtandi.

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 jtawlu l-intervall tal-QT

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Mhuwiex magħruf jekk enzalutamide jew il-metaboliti tiegħu jinstabux fis-semen. Għandu jintuża kondom waqt il-trattament u għal 3 xhur wara li tispicċa l-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 il-trattament u għal 3 xhur wara li tispicċa l-trattament. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

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

Treddigh

Enzalutamide mhux qiegħed għal użu fin-nisa. Mhux magħruf jekk enzalutamide huwiex 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

Xtandi 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 ihaddmu magni. Ma twettqu ebda studji biex jiġu evalwati l-effetti ta' enzalutamide fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni huma astenja/għeja kbira, fwawar jaħarqu, pressjoni għolja, ksur, u waqgħat. Reazzjonijiet avversi importanti ohra jinkludu mard tal-qalb iskemiku u aċċessjoni.

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt l-istudji kliniċi huma mniżżlin 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 tittieħed 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 daww 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-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni: lewkopenija, newtrogenija Mhux magħruf* tromboċitopenija
Disturbi fis-sistema immunitarja	Mhux magħruf*: edema tal-wiċċ, edema tal-ilsien, edema tax-xoffa u edema farinġeali
Disturbi psikjatriċi	Komuni: ansjetà Mhux komuni: allucinazzjonijiet vizivi.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni: uġiġh ta' ras, indeboliment tal-memorja, amnesija, disturb fl-attenzjoni, dysgeusia, sindrome tas-saqajn bla kwiet, disturb konjittiv Mhux komuni: aċċessjoni Mhux magħruf*: sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri
Disturbi fil-qalb	Komuni: mard tal-qalb iskemiku [†] Mhux magħruf*: titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Disturbi vaskulari	Komuni hafna: fwawar, pressjoni għolja
Disturbi gastro-intestinali	Mhux magħruf*: dardir, rimettar, dijareja.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni: ġilda xotta, ħakk Mhux magħruf*: eritema multiformi, raxx
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna: ksur [‡] Mhux magħruf*: majalgja, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġh fid-dahar.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni: ġinekomastija, uġiġh fil-beżżula [#] , sensitività fis-sider [#]
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna: astenja, għeja
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni hafna: waqgħa

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

‡ Kif evalwat minn SMQs dojq ta' 'Konvulzjonijiet' inklużi konvulzjoni, konvulzjoni 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 dojq ta' 'Infart Mijokardijaku' u 'Mard tal-Qalb Iskemiku Ichor' inklużi t-termini ppreferuti li ġejjin osservati f'tal-inqas żewġ pazjenti fi studji ta' fażi 3 kkontrollati bi placebo fejn il-pazjenti ntgħazlu 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 bhala monoterapija.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Aċċessjoni

Fl-istudji kliniċi ikkontrollati, 31 pazjent (0.6%) kellhom aċċessjoni minn 5 110 pazjent iktrattamenti b'doża ta' kuljum ta' 160 mg ta' enzalutamide, filwaqt li erba' pazjenti (0.1%) li kienu qed jirċievu placebo u pazjent wieħed (0.3%) li qed jirċievi bicalutamide, kelhom aċċessjoni. Id-doża tidher li hi habbar importanti tar-riskju ta' aċċessjoni, kif rifless minn *data* preklinika, u *data* minn studju dwar

eskalazzjoni tad-doża. Fl-istudji 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 jippreddisponuhom għal aċċessjonijiet (li minnhom 1.6% kellhom passat ta' aċċessjonijiet), 8 mit-366 (2.2%) pazjent ikrattamentti b'enzalutamide kellhom aċċessjoni. Iż-żmien medjan tal-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 ktrattamentti b'enzalutamide u ADT, meta mqabbla ma' 2% tal-pazjenti ktrattamentti bi placebo u ADT.

Erbatax-il pazjent (0.4%) ikrattamentti b'enzalutamide u ADT u 3 (0.1%) pazjenti ktrattamentti 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'5.4% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u f'9% tal-pazjenti ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija. L-ebda pazjent ittrattat b'enzalutamide u leuprolide ma kellu avveniment ta' mard tal-qalb iskemiku u pazjent wieħed (0.3%) ittrattat b'enzalutamide bhala monoterapija kellu avveniment ta' mard tal-qalb iskemiku li wassal għall-mewt.

Ġinekomastija

Fl-istudju EMBARK, il-ġinekomastija (il-grad i kollha) ġiet osservata f'29 pazjent minn 353 pazjent (8.2%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u f'159 pazjent minn 354 pazjent (44.9%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija. Ġinekomastija ta' Grad 3 jew oġhla ma ġiet osservata fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide, u ġiet osservata fi 3 pazjenti (0.8%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija.

Uġiġh fil-beżżula

Fl-istudju EMBARK, l-uġiġh fil-beżżula (il-grad i kollha) kien osservat fi 11 minn 353 pazjent (3.1%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u 54 mit-354 pazjent (15.3%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija. Uġiġh fil-beżżula ta' Grad 3 jew oġhla ma kien osservat fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide jew b'enzalutamide bhala monoterapija.

Sensittività fis-sider

Fl-istudju EMBARK, is-sensittività fis-sider (il-grad i kollha) kien osservat f'5 minn 353 pazjent (1.4%) li kienu ttrattati b'enzalutamide u leuprolide u 51 mit-354 pazjent (14.4%) li kienu ttrattati b'enzalutamide bhala monoterapija. Sensittività fis-sider ta' Grad 3 jew oġhla ma kienet osservata fl-ebda pazjent li kien ittrattat b'enzalutamide u leuprolide jew b'enzalutamide bhala monoterapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kanċer tal-prostata huwa magħruf li huwa sensitiv għall-androġen u jirrispondi għall-inibizzjoni tas-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 jipprovmwovi l-progressjoni tal-marda. L-istimulazzjoni tat-tkabbir ta' ċelluli ta' tumur permezz tar-riċettur tal-androġen teħtieġ lokalizzazzjoni nukleari u twaħħil mad-DNA. Enzalutamide huwa inibitur potenti tas-senjalazzjoni tar-riċettur tal-androġen li jibblokka diversi stadji fir-rotta tas-sinjalar tar-riċettur 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-assocjazzjoni tar-riċettur tal-androġen attivat mad-DNA anki fil-kuntest ta' ammont eċċessiv tar-riċettur tal-androġen u fiċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata rezistenti għall-antiandroġeni. Il-trattament b'enzalutamide tnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer tal-prostata u tista' tinduċi l-mewt taċ-ċellula tal-kanċer u r-rigress tat-tumur. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, enzalutamide m'għandux l-attività agonista tar-riċettur tal-androġen.

Effetti farmakodinamiċi

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

Fi prova klinika oħra tal-fażi 3 (PREVAIL) fuq pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija fil-passat, il-pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide wrew rata ta' rispons totali għall-PSA 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 ħadu 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 iktrattamenti 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 bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi), meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew bicalutamide, 81.3% kontra 31.3% (differenza = 50.0%, $p < 0.0001$).

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' enzalutamide giet stabbilita fi tliet studji kliniċi ta' fażi 3, li fihom il-parteciċipanti 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 rċievew docetaxel fil-passat; u l-istudju PROSPER irreġistra pazjenti b'CRPC mhux metastatiku. L-effikaċja f'pazjenti b'mHSPC giet 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 (EMBARK)] stabbilixxa l-effikaċja f'pazjenti b'nmHSPC b'BCR ta' riskju għoli. Il-pazjenti kollha ġew iktrattamenti b'analogu ta' LHRH jew kellhom orkijektomija bilaterali, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor.

Fil-partijiet tal-istudju dwar il-trattament attiva, Xtandi ngħata mill-ħalq f'doża ta' 160 mg kuljum. Fil-ħames studji kliniċi (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM u PREVAIL), il-pazjenti rċievew 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 (EMBARK) (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 jirċievu 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 bħala monoterapija open-label (N=355), jew placebo b'mod orali darba kuljum fl-istess ħin ma' ADT (N=358) (ADT definita bħala leuprolide). Il-pazjenti kollha kienu rċievew 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) bħala t-trattament primarju għall-kanċer tal-prostata, jew valuri tal-PSA mill-inqas 2 ng/mL 'il fuq mill-inqas ammont jekk irċievew 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 ždiedu 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. Erbgha u sebgħin fil-mija tal-pazjenti rċievew

terapija definittiva preċedenti bi tneħħija radikali tal-prostata, 75% tal-pazjenti rċiew terapija preċedenti bir-radjoterapija (inluża l-brakiterapija), u 49% tal-pazjenti rċiew 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 ngħaqdu fl-istudju.

Is-sopravivenza mingħajr metastasi (MFS, *Metastasis-free survival*) f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċiewu enzalutamide u ADT meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċiewu 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 seħħet 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 ieħor kien l-MFS f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċiewu enzalutamide bħala monoterapija meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċiewu 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 pprezentati f'Tabella 2.

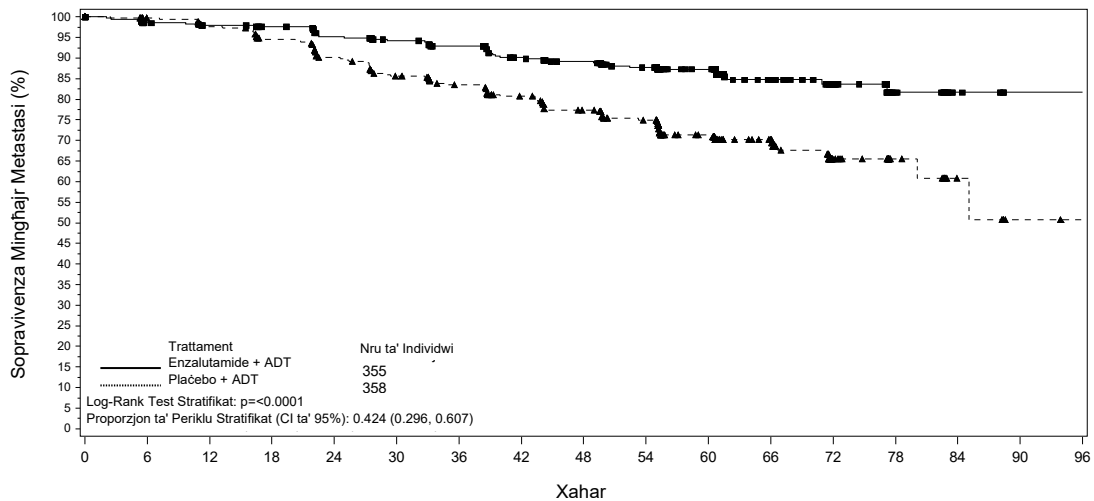
Tabella 2: Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja f'pazjenti ttrattati jew b'enzalutamide u ADT, jew bi plaċebo u ADT, jew b'enzalutamide bħala monoterapija, fl-istudju EMBARK (analizi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)

	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
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)

	Enzalutamide u ADT (N=355)	Plaċebo u ADT (N=358)	Enzalutamide bhala Monoterapija (N=355)
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
Sopravivenza Globali⁸			
Numru ta' avvenimenti (%)	33 (9.3)	55 (15.4)	42 (11.8)
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	0.59 (0.38, 0.91)	--	0.78 (0.52, 1.17)
Valur-P għal paragun mal-Plaċebo u ADT ⁵	p = 0.0153 ⁹	--	p = 0.2304 ⁹

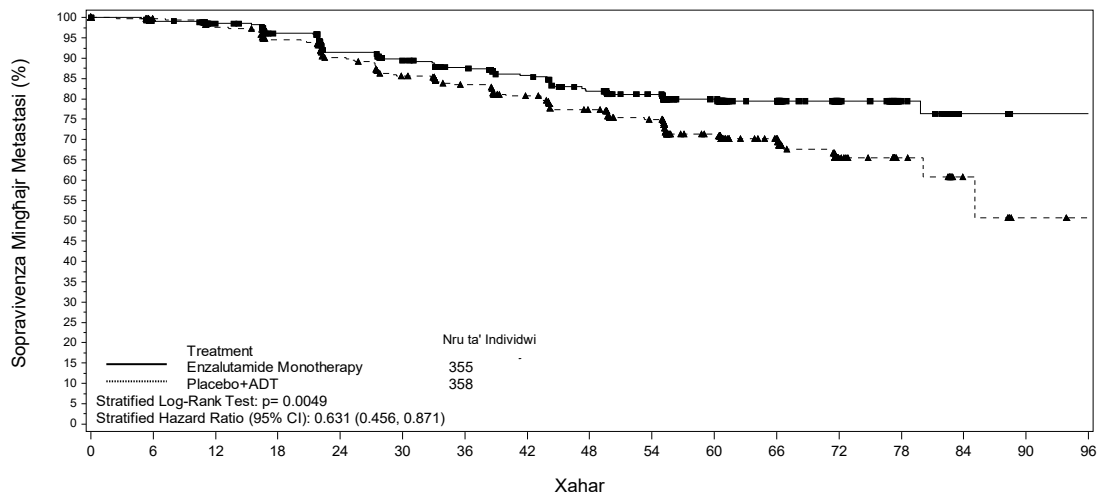
NR = Ma ntlahaqx.

1. Żmien ta' segwitu medjan ta' 61 xahar.
2. Abbażi tal-avveniment ta' kontribut li jsehh 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.
8. Abbażi ta' analiżi interim speċifikata minn qabel b'data ta' meta waqfet tingabar id-*data* tal-31 ta' Jannar 2023 u żmien ta' segwitu medjan ta' 65 xahar.
9. Ir-riżultat ma lahaqx il-livell ta' sinifikanza b'żewġ naħat speċifikat minn qabel ta' p ≤ 0.0001.



Enzalutamide + ADT: Pazjenti f'Riskju	355	331	324	318	304	292	281	265	251	234	180	116	60	24	6	0	0
Plaċebo + ADT: Pazjenti f'Riskju	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

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 (analiżi b'intenzjoni li tiġi ttrattata)



Monoterapija b'Enzalutamide: Pazjenti f'Riskju	355	342	328	309	287	273	260	247	228	209	171	108	52	26	5	0	0
Plaċebo + ADT: Pazjenti f'Riskju	358	335	321	303	280	259	238	221	203	183	138	88	32	15	6	1	0

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)

Wara l-ġhoti ta' ADT bħala enzalutamide flimkien ma' ADT jew plaċebo 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 bħala 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 plaċebo u ADT (ADT definita bħala analoġu ta' LHRH jew orkijektomija bilaterali). Il-pazjenti rċevew 160 mg enzalutamide darba kuljum (N = 574) jew plaċebo (N = 576).

Kienu elegibbli pazjenti b'kanċer metastatiku tal-prostata dokumentat bi skan tal-għadam pożittiv (għall-mard fl-għadam) jew lezjonijiet 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 tal-trattament nġhatat 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 tal-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 nġhaqdu 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 irċevew terapija ta' docetaxel minn qabel, 2% irċievew i1-5 ċikli u 16% irċievew 6 ċikli preċedenti. Il-trattament b'docetaxel fl-istess ħin ma kinitx permessa.

Is-sopravivenza radjografika mingħajr progressjoni (rPFS, *Radiographic progression-free survival*), abbażi ta' reviżjoni ċentrali indipendenti, kienet il-punt aħhari 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 ġimgha mit-twaqqif tal-medicina tal-istudju), skont liema seħħet 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 ktrattamenti jew b'enzalutamide jew bi placebo fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

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

NR = Ma ntlahaqx.

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

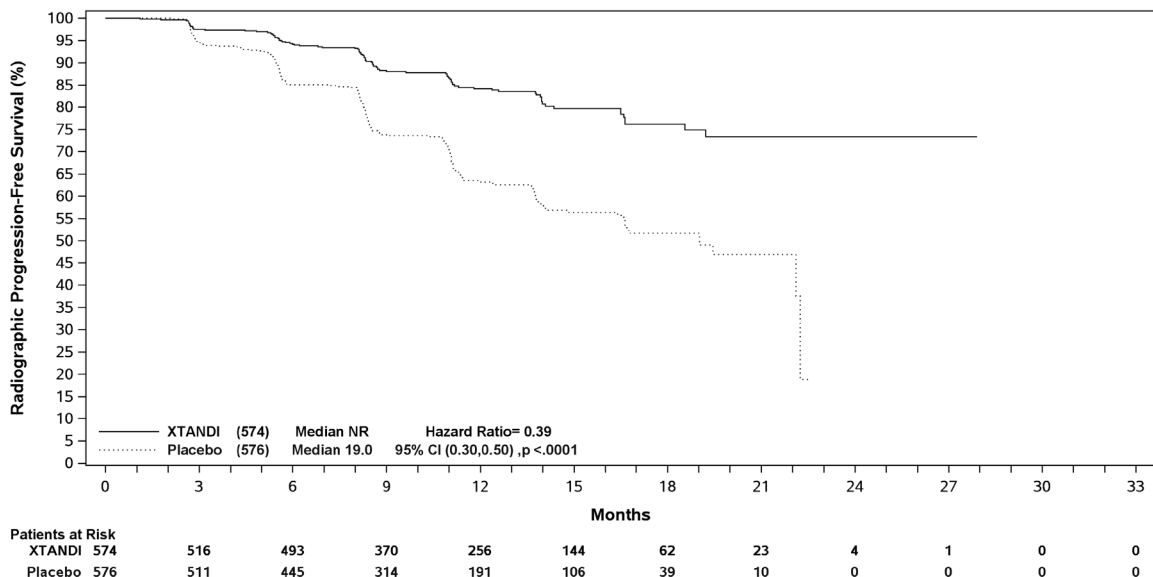


Figura 3: Kurva Kaplan-Meier tal-rPFS fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tigi ktrattamentta)

L-endpoints sekondarji ewlenin tal-effikaċja evalwati fl-istudju kienu kienu l-hin għall-progressjoni ta' PSA, il-hin biex tibda terapija antineoplastika ġdida, rata ta' PSA li ma tinstabx (tnaqqis għal < 0.2 µg / L), u rata ta' rispons oġġettiv (RECIST 1.1 ibbażat fuq reviżjoni indipendenti). Titjib

statistikament sinifikanti f'pazjenti ktrattamenti 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-analizi finali speċifikata minn qabel għas-sopravivenza globali, li twettqet meta ġew osservati 356 mewta, intwera tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 34% fir-riskju ta' mewt fil-grupp fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu enzalutamide meta mqabbel mal-grupp fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo [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 4).

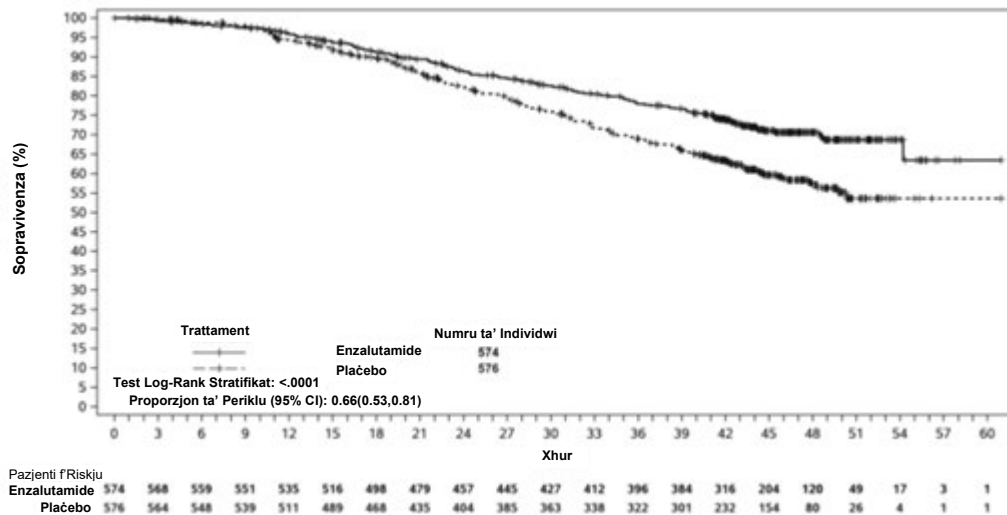


Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju ARCHES (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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

L-istudju PROSPER kellu rreġistrati 1401 pazjent b'CRPC asintomatiku, ta' riskju għoli u mhux metastatiku li komplew bit-terapija ta' privazzjoni tal-androġen (ADT; defnita bhala analogu 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 ħafifa sa moderata (NYHA Klassi I jew II), u pazjenti li jkun qad jieħdu prodotti mediċinali assoċjati mat-tnaqis 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 (jigifieri, 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 placebo (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 bbilanċjati 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-placebo. 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 aħharin sekondarji oħra jinkludu ż-żmien sal-ewwel użu ta' kimoterapija ċitotossika u s-sopravivenza mingħajr kimoterapija. Ara r-riżultati hawn taħt (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 5).

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

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)
Punt Aħhari Primarju		
Sopravivenza mingħajr metastasi		
Numru ta' Avvenimenti (%)	219 (23.5)	228 (48.7)
Medjan, xhur (CI ta' 95%) ¹	36.6 (33.1, NR)	14.7 (14.2, 15.0)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) ²	0.29 (0.24, 0.35)	
Valur-P ³	$p < 0.0001$	
Punti Aħharin 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 baqqgħet tingabar sal-15 ta' Ottubru 2019.

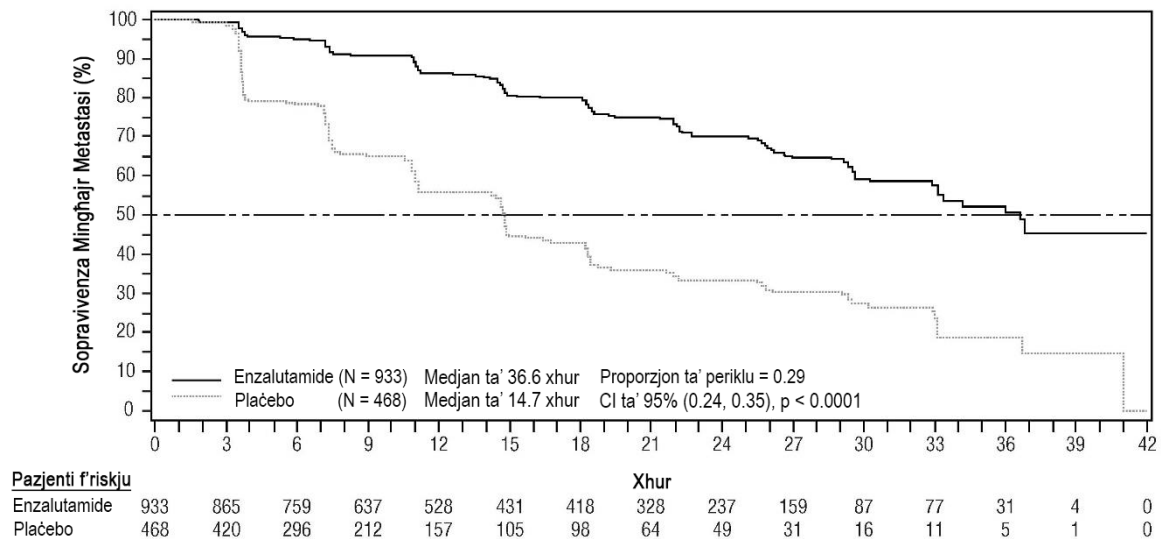


Figura 5: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr metastasi fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

Fl-analizi finali għas-sopravivenza globali, li saret meta ġew 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 6). Iż-żmien medjan ta' follow-up kien ta' 48.6 u 47.2 xhur, rispettivament. Tlieta u tletin fil-mija tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide u 65% tal-pazjenti ktrattamentti bil-placebo rċievew mill-inqas terapija antineoplastika sussegwenti waħda li tista'ttawwal is-sopravivenza globali.

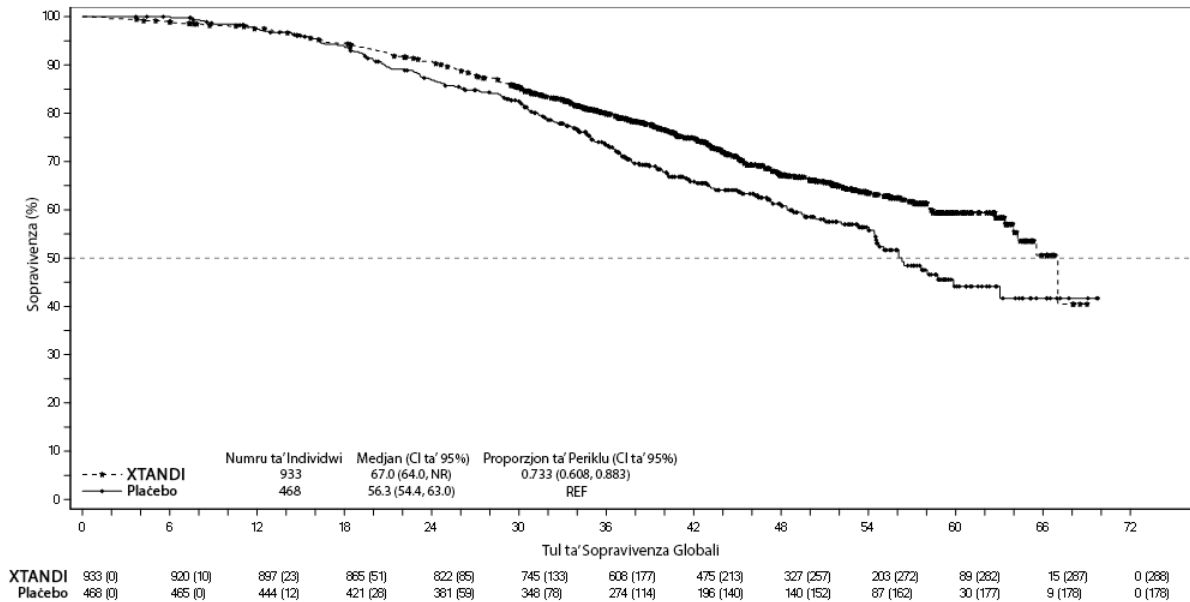


Figura 6: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globabli fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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'antineoplastiċi ġdida meta mqabbel ma' plaċebo [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-plaċebo (ara Figura 7).

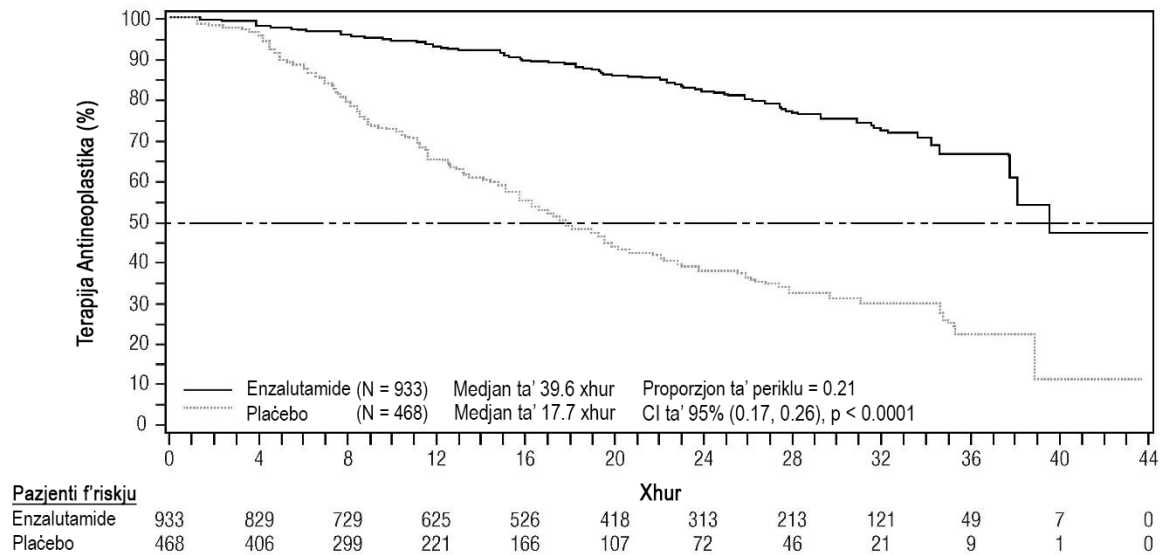


Figura 7: Kurvi Kaplan-Meier taż-żmien għall-ewwel użu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida fl-istudju PROSPER (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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

L-istudju STRIVE kellu 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 aħhari primarju definiti bħala ż-żmien mill-għażla b'mod każwali għall-ewwel evidenza oġġettiva 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 ikrattamentt b'enzalutamide u 49 minn 69 (71.0%) pazjent ikrattamentt 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 8).

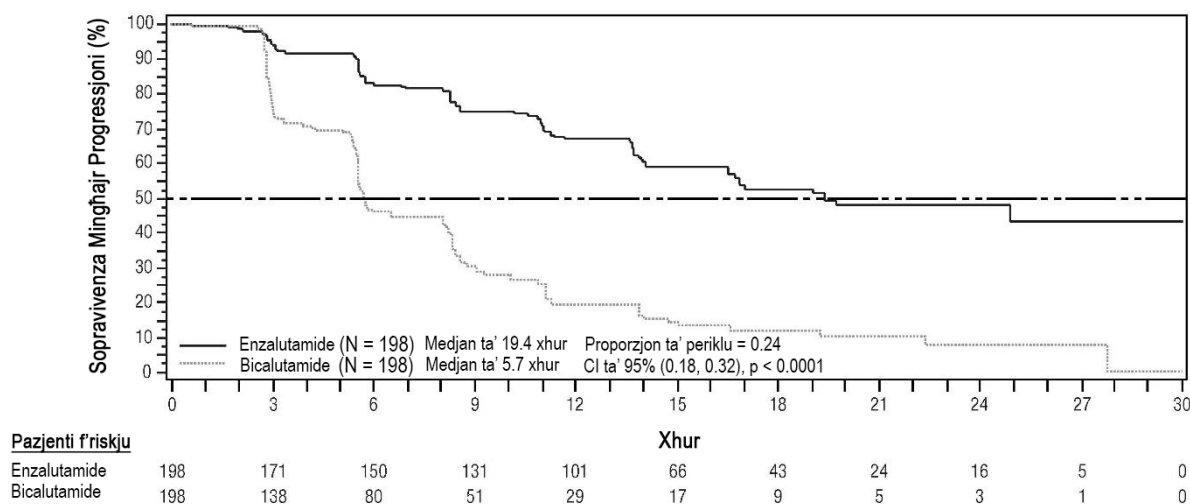


Figura 8: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni fl-istudju STRIVE (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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

L-istudju TERRAIN kellu rreġistrati 375 pazjent li qatt ma ħadu kimoterapija u terapija antiandroġen b'CRPC metastatiku li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew enzalutamide f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 184) jew bicalutamide f'doża ta' 50 mg darba kuljum (N = 191). Il-PFS medjana kienet 15.7 xhur għal pazjenti fuq enzalutamide kontra 5.8 xhur għal pazjenti fuq bicalutamide [HR = 0.44 (CI ta' 95%: 0.34, 0.57, p < 0.0001)]. Is-sopravivenza mingħajr progressjoni kienet definita bhala evidenza oggettiva ta' progressjoni ta' mard radjografiku minn revizjoni ċentrali indipendenti, avvenimenti relatati mal-iskelettu, bidu ta' terapija b'antineoplastiċi ġdida jew mewt minn kwalunkwe kawża, skont liema jsehh l-ewwel. Ġie 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' 1717-il pazjent, li qatt ma ħadu l-kimoterapija fil-passat, asintomatiċi jew bi ftit sintomi, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew enzalutamide b'mod orali f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 872) jew placebo b'mod orali darba kuljum (N = 845). Pazjenti b'mard vixxerali, pazjenti bi storja medika ta' insuffiċjenza tal-qalb minn hafifa sa moderata (NYHA Klassi I jew II), u pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali assoċjati mat-tnaqqis tal-limitu ta' aċċessjonijiet kienu permessi. Pazjenti bi storja medika fil-passat ta' aċċessjoni jew kundizzjoni li tista' tippredisponi aċċessjoni, u pazjenti b'uġiġħ moderat jew sever minn kancer tal-prostata, ġew esklużi. Il-trattament tal-istudju kompliet 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 sehhet tossiċità inaċċettabbli.

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-marda kienu bbilanċjati bejn il-partijiet tal-istudju dwar il-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-aġħar uġiġħ matul l-aħħar 24 siegħa fuq skala minn 0 sa 10). Madwar 45% tal-pazjenti kellhom mard tat-tessut artab li seta' jitkejjel mad-dhul fl-istudju, u 12% tal-pazjenti kellhom metastasijiet vixxerali (tal-pulmun u/jew tal-fwied).

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

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

Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel għas-soppravivenza globali meta ġew osservati 540 każ ta' mewt, il-trattament b'enzalutamide uriet titjib statistikament sinifikanti fis-soppravivenza globali meta mqabbla mal-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-soppravivenza 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 ktrattamenti b'enzalutamide u 81% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo kienu rċivew terapiji sussegwenti għal CRPC metastatiku li jistgħu jkawlu s-soppravivenza globali.

Analizi finali tad-*data* ta' 5 snin ta' PREVAIL uriet li nżammet żieda statistikament sinifikanti fis-soppravivenza globali fil-pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide meta mqabbla mal-plaċebo [HR = 0.835, (CI ta' 95%: 0.75, 0.93); $\text{valur } p = 0.0008$] 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 ktrattamenti b'jew enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

	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

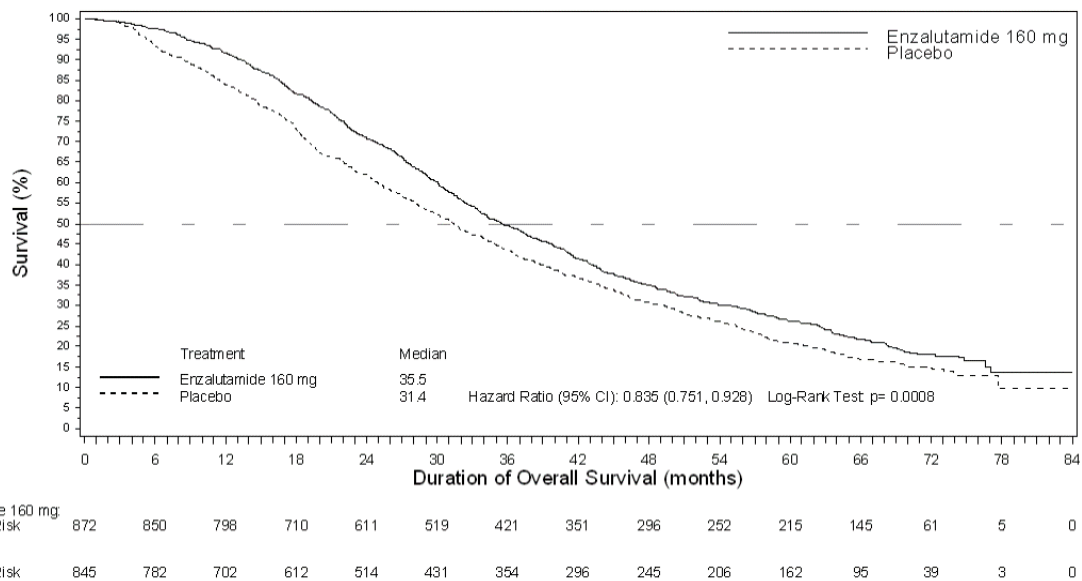


Figura 9: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali bbażati fuq analiżi tas-sopravivenza wara 5 snin fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

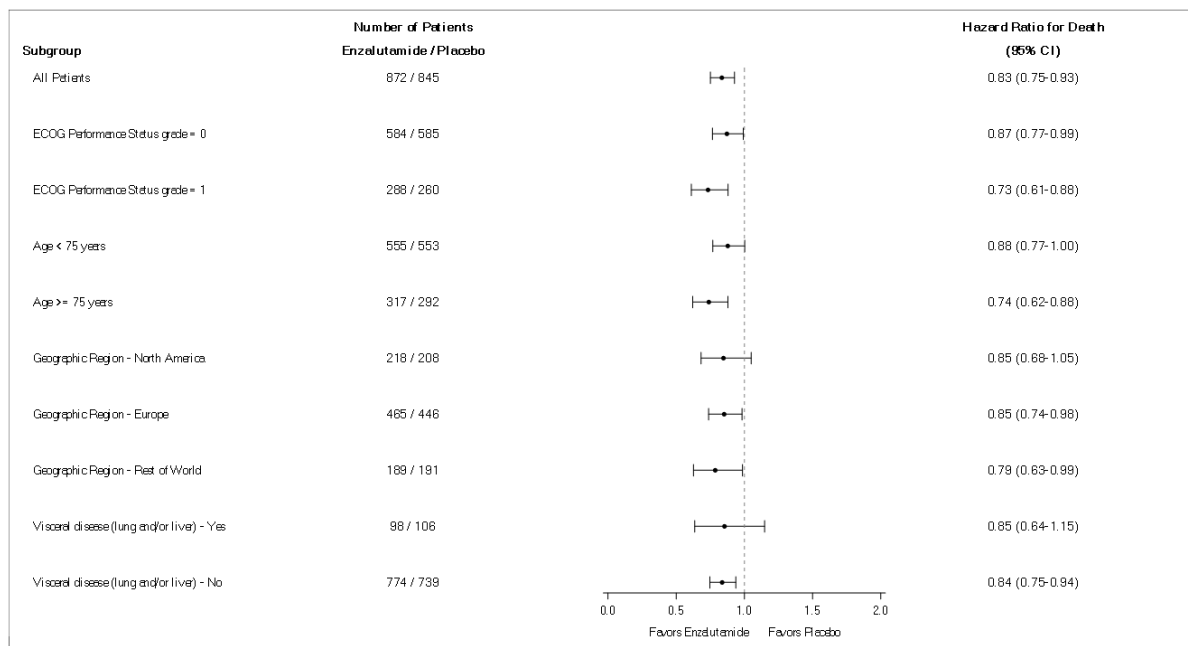
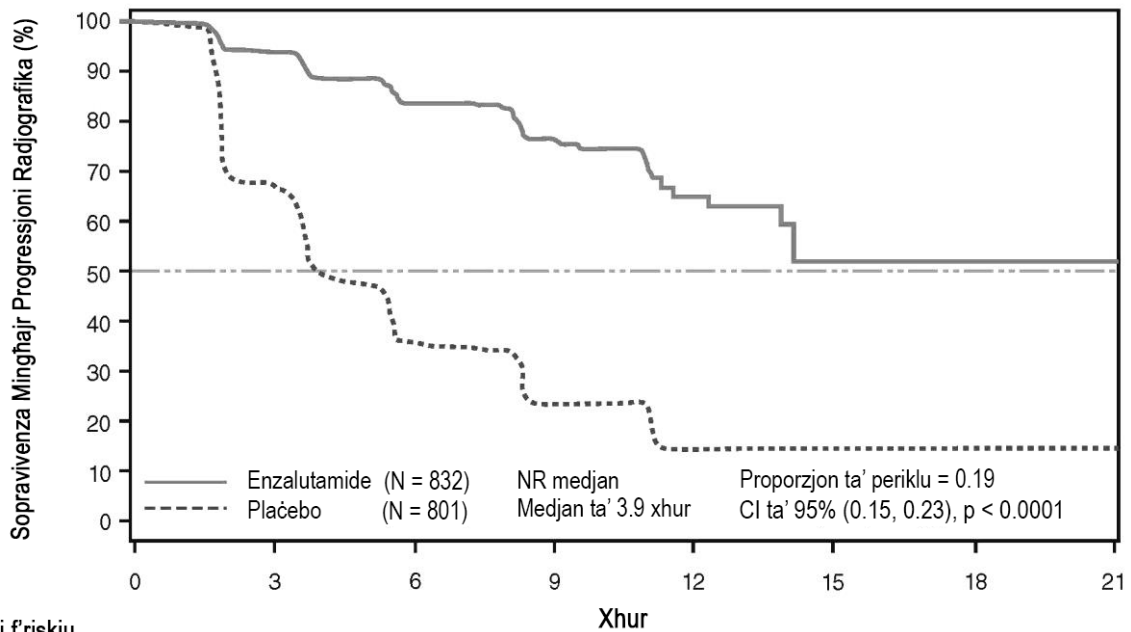


Figura 10: Analiżi tas-sopravivenza wara 5 snin globali skont is-sottogrupp: Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95% fl-istudju PREVAIL (analiżi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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%) iktrattamentti b'enzalutamide u 321 (40%) tal-pazjenti ktrattamentti bil-plaċebo kellhom avveniment. L-rPFS medjan ma ntlahaqx (CI ta' 95%: 13.8, mhux milhuq) fil-grupp iktrattamentt b'enzalutamide, u kien ta' 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.7, 5.4) fil-grupp iktrattamentt bil-plaċebo (Figura 11). Benefiċċju rPFS konsistenti ġie osservat fis-sottogrupperi kollha ta' pazjenti speċifikati minn qabel (eż. età, prestazzjoni ECOG fil-linja bażi, PSA u LDH fil-linja bażi, il-punteġġ Gleason meta saret id-dijanjsi, u mard vixxerali fl-iscreening). Analiżi follow-up tal-rPFS speċifikata minn qabel ibbażata fuq l-evalwazzjoni tal-investigatur tal-progressjoni radjografika, uriet titjib statistikament sinifikanti bejn il-gruppi tal-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.



Pazjenti f'riskju	Xhur							
Enzalutamide	832	501	240	119	32	5	1	0
Plaċebo	801	280	65	12	2	0	0	0

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

Figura 11: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr progressjoni radjografika fl-istudju PREVAIL (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)

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

Il-medjan taż-żmien sal-bidu tal-kimoterapija ċitotossika kien ta' 28.0 xahar għal pazjenti li kienu qed jirċievu enzalutamide, u ta' 10.8 xhur għal pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo [HR=0.35 (CI ta' 95%: 0.30, 0.40), p<0.0001].

Il-proporzjon ta' pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide b'mard li jitkejjel fil-linja bazi 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 ktrattamentti b'enzalutamide meta mqabbla ma' 1.0% tal-pazjenti ktrattamentti bil-plaċebo, u risponsi parzjali ġew irrappurtati f'39.1% tal-pazjenti ktrattamentti b'enzalutamide kontra 3.9% tal-pazjenti ktrattamentti 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 bhala terapija bir-radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam għal kanċer tal-prostata, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinla, jew bidla tat-terapija antineoplastika biex tiktrattament wġiġh fl-għadam. L-analiżi inkludiet 587 avveniment relatati mal-iskelettru, li minnhom 389 avveniment (66.3%) kienu radjazzjoni lill-għadam, 79 avveniment (13.5%) kienu kompressjoni tas-sinla, 70 avveniment (11.9%) kien ksur patoloġiku tal-għadam, 45 avveniment (7.6%) kien bidla fit-terapija

antineoplastika biex tiktrattament w'għigh fl-għadam, u 22 avveniment (3.7%) kien operazzjoni fl-għadam.

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

Il-medjan taż-żmien sal-progressjoni PSA skont il-kriterji PCWG2 kien ta' 11.2 xhur għal pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide, u 2.8 xhur għall-pazjenti li rċievew placebo [HR=0.17, (CI ta' 95%: 0.15, 0.20), $p < 0.0001$].

Il-trattament b'enzalutamide naqqset ir-riskju ta' degradazzjoni FACT-P b'37.5% meta mqabbla 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 rċievew kimoterapija fil-passat)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' enzalutamide f'pazjenti b'kanċer metastatiku CRPC li rċievew docetaxel u li kienu qed jużaw analogu ta' LHRH jew li ġew sottoposti għal orkijektomija ġew ivvalutati fi prova klinika, multiċentrika ta' fażi 3, ikkontrollata bi placebo, fejn il-pazjenti ġew magħzula b'mod każwali. Total ta' 1,199 pazjent ġew magħzula b'mod każwali 2:1 biex jirċievu jew enzalutamide oralment f'doża ta' 160 mg darba kuljum (N = 800) jew placebo darba kuljum (N = 399). Il-pazjenti tħallew jiehdu prednisone għalkemm ma kellhomx bżonn jagħmlu dan (id-doża massima permessa kuljum kienet 10 mg prednisone jew ekwivalenti tiegħu). Il-pazjenti magħzula b'mod każwali f'kull waħda minn dawn iż-żewġ partijiet kellhom ikompli l-trattament sal-progressjoni tal-marda (definita bħala progressjoni radjografika kkonfermata jew il-fatt li jitfaċċa każ b'rabta 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 tal-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 fi 8.5% tal-pazjenti; 28% kellhom punteġġ medjan fuq l-Inventarju Qasir tal-Uġiġh (Brief Pain Inventory) ta' ≥ 4 (medjan tal-agħar uġiġh irrappurtat mill-pazjent fuq l-24 siegħa preċedenti kkalkulat fuq sebat ijiem qabel saret l-għażla b'mod każwali). Il-biċċa l-kbira (91%) tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam u 23% kellhom involviment vixxerali tal-pulmun u/jew tal-fwied. Meta ngħaqdu fl-istudju, 41% tal-pazjenti magħzula b'mod każwali kellhom progressjoni tal-PSA biss, filwaqt li 59% tal-pazjenti kellhom progressjoni radjografika. Wiehed u hamsin fil-mija (51%) tal-pazjenti kienu qed jiehdu bisfosfonati fil-linja bażi.

L-istudju AFFIRM eskluda pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi li jistgħu jippreddisponuhom għal aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4.8) u prodotti mediċinali magħrufa li jżidu l-limitu ta' aċċessjoni, kif ukoll mard kardjovaskolari klinikament sinifikanti bħal pressjoni għolja mhux ikkontrollata, passat riċenti ta' infart 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 ktrattamenti b'enzalutamide meta mqabbla ma' placebo (Tabella 6 u Figuri 12 u 13).

Tabella 6: Sopravivenza globali ta' pazjenti ktrattamenti jew b'enzalutamide jew bi plaċebo fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tiktrattament)

	Enzalutamide (N = 800)	Plaċebo (N = 399)
Imwiet (%)	308 (38.5%)	212 (53.1%)
Sopravivenza medja (xhur) (CI ta' 95%)	18.4 (17.3, NR)	13.6 (11.3, 15.8)
Valur p ¹	p < 0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ²	0.63 (0.53, 0.75)	

NR = Ma Ntlaħaqx.

1. Il-valur P inkiseb minn log rank test isseparat skont il-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' periklu proporzjonali stratifikat. Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi enzalutamide

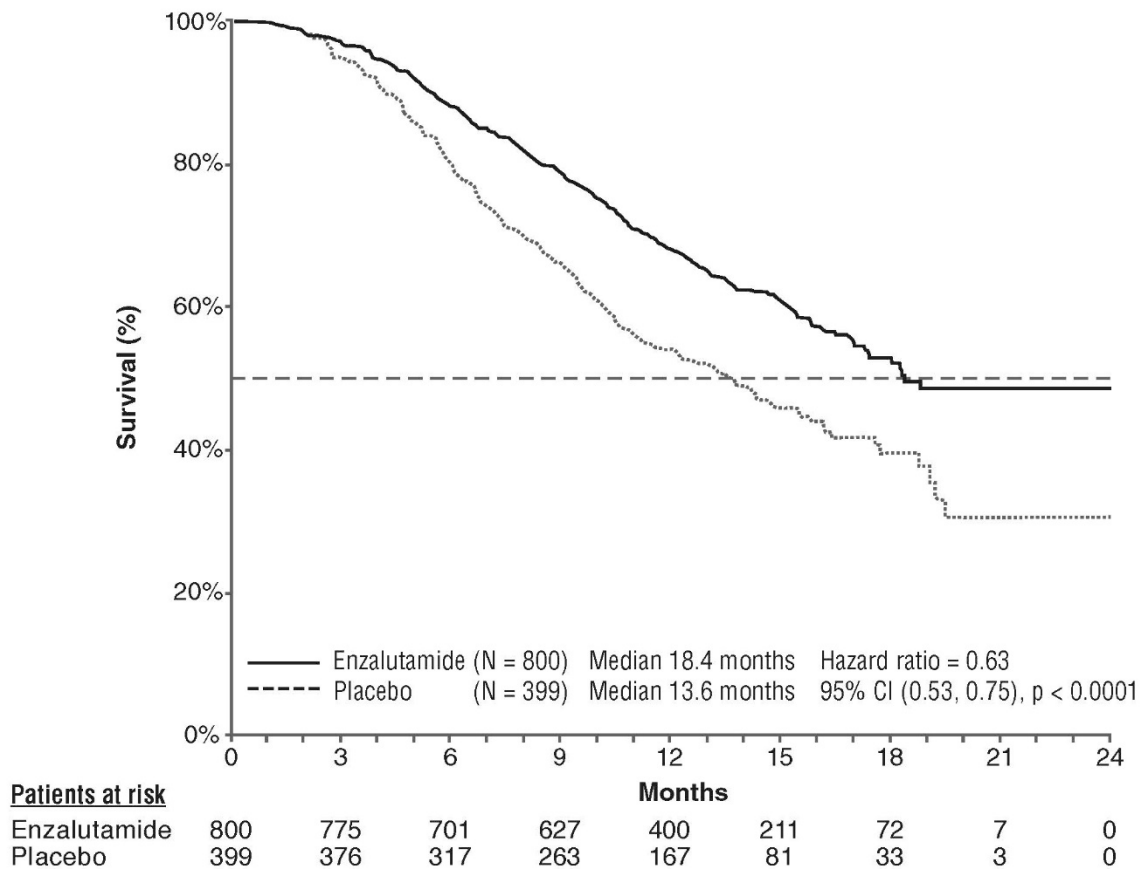
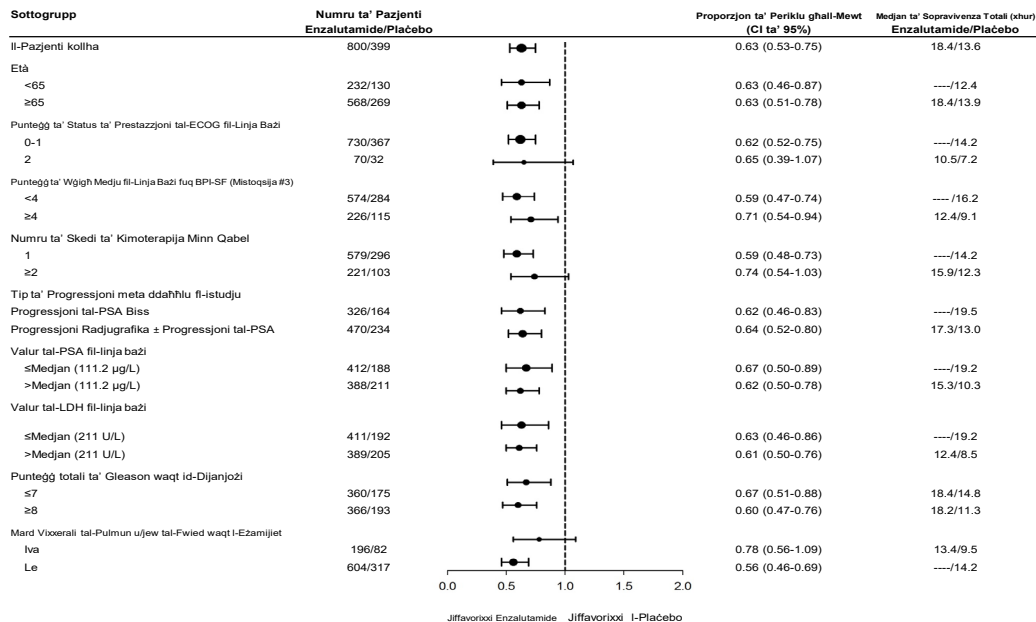


Figura 12: Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali fl-istudju AFFIRM (analizi b'intenzjoni li tiġi ktrattamentta)



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

Figura 13: Sopravivenza globali skont is-sottogrupp fl-istudju AFFIRM – Proporzjon ta' periklu u intervall ta' kunfidenza ta' 95%

Minbarra t-titjib li ġie osservat fis-sopravivenza globali, il-punti ta' 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 ktrattamenti b'enzalutamide u 2.9 xhur għall-pazjenti li rċew 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 ktrattamenti b'enzalutamide u 1.5% u 0.9%, rispettivament, għall-pazjenti li rċew placebo ($p < 0.0001$). Iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-PSA kien 8.3 xhur għall-pazjenti ktrattamenti b'enzalutamide u 3.0 xhur għall-pazjenti li rċew 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 ktrattamenti b'enzalutamide u 13.3-il xhur għall-pazjenti li rċew placebo [HR = 0.69, CI ta' 95%: 0.57, 0.84], $p < 0.0001$. Każ b'rabta skeletrika ġie definit bhala terapija ta' radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam, ksur patoloġiku tal-għadam, kompressjoni tas-sinla tad-dahar jew bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi ktrattament l-uġiġh fl-għadam. L-analiżi kienet tinvolvi 448 każ b'rabta skeletrika, li minnhom 277 każ (62%) kienu radjazzjoni fl-għadam, 95 każ (21%) kienu kompressjoni tas-sinla tad-dahar, 47 każ (10%) kienu ksur patoloġiku tal-għadam, 36 każ (8%) kienu bidla fit-terapija antineoplastika biex jiġi ktrattament l-uġiġh fl-għadam, u 7 każijiet (2%) kienu operazzjoni fl-għadam.

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

L-istudju kien studju b'parti waħda fuq 214-il pazjent b'CRPC metastatiku li kien qed javvanza u li kienu qed jirċievu enzalutamide (160 mg darba kuljum) wara mill-inqas 24 ġimgħa ta' trattament b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone. L-rPFS medjan (is-sopravivenza radjoloġika mingħajr progressjoni, il-punt aħhari primarju tal-istudju) kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 6.1, 8.3). L-OS medjan ma ntlahaqx. Ir-rispons PSA (definit bhala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi) kien 22.4% (CI ta' 95%: 17.0, 28.6). Għad-69 pazjent li preċedentement kienu rċew 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 irċew kimoterapija fil-passat, l-rPFS medjan kien 8.1 xhur (CI ta' 95%: 5.7, 8.3). Ir-rispons PSA kien 22.1% (CI ta' 95%: 15.6, 29.7).

Għalkemm f'xi pazjenti kien hemm rispons limitat għall-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 jittieħdu enzalutamide u abiraterone.

Anzjani

Mill-5 110 pazjent fil-provi kliniċi kkontrollati li rċew 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 pprezentati r-riżultati tal-istudji b'enzalutamide f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma tal-prostata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

Il-farmakokinetika ta' enzalutamide giet evalwata f'pazjenti bil-kanċer tal-prostata u f'individwi rġiel b'saħħithom. Il-*half-life* terminali medju ($t_{1/2}$) għal enzalutamide f'pazjenti wara doża orali waħda hija 5.8 ijiem (medda ta' bejn 2.8 u 10.2 ijiem), u l-istat fiss jintlaħaq f'temp ta' madwar xahar. B'amministrazzjoni orali 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-metabolizmu tal-fwied, li jipproduċi metabolit attiv li huwa attiv daqs enzalutamide u jiċċirkola b'madwar l-istess konċentrazzjoni tal-plażma bħal enzalutamide.

Assorbiment

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

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

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

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

Ma twettaq ebda studju formali tal-indeboliment tal-kliewi għal enzalutamide. Pazjenti bi kreatinina fis-serum $> 177 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) ġew esklużi mill-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) $\geq 30 \text{ mL/min}$ (stmati bil-formula Cockcroft u Gault). Enzalutamide ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (CrCL $< 30 \text{ mL/min}$) jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, u hija rakkomandata kawtela meta jiġu ktrattamenti 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 hafif (N = 6), moderat (N = 8) jew sever (N = 8) fil-linja bażi (Child-Pugh Klassi A, B jew C, rispettivament) u fi 22-il individwu mqabbla ma' individwi minn gruppi differnti b'karatteristiċi simili b'funzjoni tal-fwied normali. Wara doża orali waħda ta' 160 mg ta' enzalutamide, l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ għal enzalutamide f'individwi b'indeboliment hafif żdiedu b'5% u 24% rispettivament, u l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ ta' enzalutamide f'individwi b'indeboliment moderat żdied b'29% u naqas bi 11% rispettivament, u l-AUC u C_{\max} ta' enzalutamide f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever żdied b'5% u naqas b'41%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll. Għall-ammont totali ta' enzalutamide mhux imwaħħal u l-metabolit attiv mhux imwaħħal, l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ f'individwi b'indeboliment hafif żdiedu b'14% u 19% rispettivament l-AUC u $s\text{-}C_{\max}$ f'individwi b'indeboliment moderat żdiedet b'14% u naqas bi 17%, rispettivament, u l-AUC u C_{\max} tal-enzalutamide f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever żdied b'34% u naqas b'27% rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom li servew bħala kontroll.

Razza

Il-parti l-kbira tal-pazjenti fl-istudji kliniċi kkontrollati ($> 75\%$) kienu Kawkasi. Abbażi ta' *data* farmakokinetika minn studji f'pazjenti Ġappunizi 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'razez oħrajn.

Anzjani

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

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

Il-trattament b'enzalutamide ta' ġrieden tqal irriżultat 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-ġhoti u kienet aktar baxxa minn dik fil-plażma materna bi proporzjon ta' tessut/plażma ta' 0.27. Ir-radjoattività fil-fetu naqset għal 0.08 darbiet tal-koncentrazzjoni massima 72 siegħa wara l-ġhoti.

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

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

L-ġhoti ta' dożaġġ ta' enzalutamide kuljum lill-firien għal sentejn iproduċa 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

Hypromellose acetate succinate
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Talc
Macrogol (8000)
Diossidu tat-titanju (E171)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Pilloli miksija b'rita ta' 40 mg

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

Pilloli miksija b'rita ta' 80 mg

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Xtandi 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 ġiet osservat fil-ġrieden, Xtandi jista' jagħmel il-ħsara lil fetu li qed jiżviluppa. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'għandhomx imissu kapsuli ta' Xtandi li jkunu miftuħin jew li jkollhom xi ħsara mingħajr protezzjoni, eż. ingwanti. Ara sezzjoni 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà.

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden

L-Olanda

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni 21 ta' Ġunju 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 08 ta' Frar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNES II

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

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

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA B'KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg kapsuli rotob
enzalutamide

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

Kull kapsula fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112-il kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARTIERA MINGHAJR KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg kapsuli rotob
enzalutamide

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

Kull kapsula fiha 40 mg ta' enzalutamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA B'KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/13/846/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA B'KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/13/846/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 80 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARTIERA MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

KARTIERA MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xtandi 80 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 40 mg

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xtandi 80 mg

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xtandi 40 mg kapsuli rotob enzalutamide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha 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'inhu Xtandi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xtandi
3. Kif għandek tiehu Xtandi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Xtandi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xtandi u għalxiex jintuża

Xtandi fih is-sustanza attiva enzalutamide. Xtandi jintuża biex jiġu ktrattamenti 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 nfirixx 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 irċivew 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-testosteron.

Kif jaħdem Xtandi

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xtandi

Tihux Xtandi

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aċċessjoni

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'6 minn kull 1,000 persuna li jieħdu Xtandi, u f'inqas minn 3 minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu placebo (ara 'Medicini oħra u Xtandi' hawn taħt 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 Xtandi' hawn taħt).

Jekk ikollok aċċessjoni matul il-trattament:

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

Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES)

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

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 ktrattamenti b'Xtandi.

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

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Xtandi

- 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 wiehed minn dawn li ġejjin:

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Xtandi

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

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

- Ċerti mediċini li jintużaw biex jiġu ktrattamenti l-ażżma jew mard respiratorju ieħor (eż. aminophylline, theophylline).

- Mediċini li jintużaw biex jiġu ktrattamenti ċerti disturbi psikjatriċi bħad-depressjoni u l-iskizofrenija (eż. clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, bupropion, lithium, chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine).
- Ċerti mediċini għall-trattament tal-uġiġħ (eż. pethidine).

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

Dan jinkludi ċerti mediċini li jintużaw biex:

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

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

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

Tqala, treddiġħ u fertilità

- **Xtandi m'għandux jintuża min-nisa.** Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielda jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittieħed minn nisa tqal. M'għandhiex tittieħed minn nisa tqal, nisa li jistgħu johorġu tqal, jew li qed iredġħu.
- Din il-mediċina jista' possibbilment ikollha effett fuq il-fertilità tal-irġiel.
- Jekk qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila, uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontraċezzjoni, waqt il-trattament u fit-3 xhur wara li tispicċa l-trattament b'din il-mediċina. Jekk ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila, uża kondom biex tiproteġi lit-tarbija mhux imwielda.
- Nisa li jieħdu ħsieb il-pazjent għandhom jaraw sezzjoni 3 'Kif għandek tiegħu Xtandi' rigward l-immaniġġjar u l-użu.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

Jekk tinsab f'riskju oġġla ta' aċċessjonijiet, kellek lit-tabib tiegħek.

Xtandi fih sorbitol

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

3. Kif ghandek tiehu Xtandi

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekkja mat-tabib tieghek jekk ikollok xi dubju.

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

Meta tiehu Xtandi

- Ibla' l-kapsuli rotob shaħ mal-ilma.
- Tomghodx, iddewwibx u tiftaħx il-kapsuli rotob qabel tiblagħhom.
- Xtandi jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- Xtandi m'ghandux jintmess minn persuni hlief il-pazjent u dawk li jieħdu ħsiebu. Nisa li huma jew jistgħu jinqabdu tqal m'ghandhomx imissu kapsuli ta' Xtandi li jkunu miftuhin jew li jkollhom xi ħsara mingħajr ma jilbsu xi protezzjoni bħal ingwanti.

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

Jekk tiehu Xtandi aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Xtandi

- Jekk tinsa tiehu Xtandi fil-hin tas-soltu, ħu d-doza tas-soltu tieghek malli tiftakar.
- Jekk tinsa tiehu Xtandi għal ġurnata sħiħa, ħu d-doza tas-soltu tieghek l-ghada.
- Jekk tinsa tiehu Xtandi għal iktar minn ġurnata, kellem lit-tabib tieghek minnufih.
- **M'ghandekx tiehu doza doppja** biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Xtandi

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm it-tabib tieghek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Aċċessjonijiet

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

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

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

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)

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

Effetti sekundarji possibbli ohra jinkludu:

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

Għeja, waqgħat, għadam miksuri, fwawar, pressjoni tad-demmi għolja

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Ugħigh ta' ras, thossok ansjuż, għilda xotta, ħakk, diffikultajiet ta' memorja, imblokk tal-arterji fil-qalb (mard tal-qalb iskemiku), tkabbir tas-sider fl-irgħiel (ginekomastrija), ugħigh fil-beżżula, sensitività fis-sider, sintomi tas-sindromu tar-rigħlejn bla kwiet (xewqa inkontrollabbli li čcaqlaq parti tal-gisem, normalment ir-rigħel), tnaqqis ta' končentrazzjoni, tinsa malajr, bidla fis-sens tat-togħma, diffikultà biex tahseb b'mod čar.

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

Allucinazzjonijiet, għadd baxx ta' čelluli tad-demmi bojod

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

Ugħigh fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, ugħigh fid-dahar, bidliet fl-ECG (titwil tal-QT), stonku mqalleb, inkluż li thossok imdardar (dardir), reazzjoni tal-għilda li tikkawża tikek jew irqajja' ħomor fuq il-għilda li jistgħu jidhru bħal mira jew "bull's-eye" b'čentru aħmar skur imdawwar bi črieki ħomor aktar čari (eritema multiformi), raxx, tirremetti, nefħa tal-wičč, tax-xoffa, ilsien u/jew tal-griżmejn, tnaqqis fil-plejtlits tad-demmi (li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demmi jew tbenġil), dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

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

5. Kif taħzen Xtandi

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

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Xtandi

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

Kif jidher Xtandi u l-kontenut tal-pakkett

- Il-kapsuli rotob Xtandi huma kapsuli oblongi rotob, bojod sa bojod jagħtu fil-griż (bejn wieħed u ieħor 20 mm x9 mm) b'“ENZ” miktuba fuq naha waħda.
- Kull kartuna fiha 112-il kapsula ratba f'4 kartieri bil-folji ta' 28 kapsula ratba kull waħda.

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xtandi 40 mg pilloli miksija b'rita
Xtandi 80 mg pilloli miksija b'rita
enzalutamide

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha 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'inhu Xtandi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xtandi
3. Kif għandek tiehu Xtandi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xtandi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xtandi u għalxiex jintuża

Xtandi fih is-sustanza attiva enzalutamide. Xtandi jintuża biex jiġu ktrattamenti 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 nfirixx 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 irċivew 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-testosteron

Kif jaħdem Xtandi

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xtandi

Tihux Xtandi

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aċċessjonijiet

Aċċessjonijiet ġew irrappurtati f'6 minn kull 1,000 persuna li jieħdu Xtandi, u f'inqas minn 3 minn kull 1,000 li kienu qed jieħdu placebo (ara 'Medicini oħra u Xtandi' hawn taħt 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 Xtandi' hawn taħt).

Jekk ikollok aċċessjoni matul il-trattament:

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

Sindromu tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES)

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

Riskju ta' kancers ġodda (tumuri malinni primarji oħrajn)

Kien hemm rapporti ta' kancers ġodda (oħrajn) inkluż kancer tal-bużżieqa tal-awrina u tal-kolon f'pazjenti ktrattamenti b'Xtandi.

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

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Xtandi

- 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' jżid meta tiehu Xtandi.

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Xtandi

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

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

- Ċerti mediċini li jintużaw biex jiġu ktrattamenti l-ażżma jew mard respiratorju ieħor (eż.

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

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

Dan jinkludi ċerti mediċini li jintużaw biex:

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

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

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

Tqala, treddiġ u fertilità

- **Xtandi m'għandux jintuża min-nisa.** Din il-mediċina tista' tikkawża ħsara lit-tarbija mhux imwielta jew telf potenzjali tat-tqala jekk tittiehed minn nisa tqal. M'għandhiex tittiehed minn nisa tqal, nisa li jistgħu joħorgu tqal, jew li qed iredgħu.
- Din il-mediċina jista' possibbilment ikollha effett fuq il-fertilità tal-irġiel.
- Jekk qed ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara li tista' toħroġ tqila, uża kondom u metodu effettiv iehor ta' kontraċezzjoni, waqt il-trattament u fit-3 xhur wara li tispicċa l-trattament b'din il-mediċina. Jekk ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila, uża kondom biex tiproteġi lit-tarbija mhux imwielta.
- Nisa li jieħdu ħsieb il-pazjent għandhom jaraw sezzjoni 3 'Kif għandek tiegħu Xtandi' rigward l-immaniġġjar u l-użu.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

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

Xtandi fih sodium

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

3. Kif ghandek tiehu Xtandi

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekka mat-tabib tieghek jekk ikollok xi dubju.

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

Meta tiehu Xtandi

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

It-tabib tieghek jista' wkoll jagħtik ricetta għal medicini oħra waqt li tkun qed tiehu Xtandi.

Jekk tiehu Xtandi aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Xtandi

- Jekk tinsa tiehu Xtandi fil-ħin tas-soltu, ħu d-doza tas-soltu tieghek malli tiftakar.
- Jekk tinsa tiehu Xtandi għal gurnata shiħa, ħu d-doza tas-soltu tieghek l-ghada.
- Jekk tinsa tiehu Xtandi għal iktar minn gurnata, kellem lit-tabib tieghek minnufih.
- **M'ghandekx tiehu doza doppja** biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Xtandi

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm it-tabib tieghek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Aċċessjonijiet

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

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

Jekk ikollok aċċessjoni, kellem lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibbli. It-tabib tieghek jista' jiddeciedi li inti ghandek tieqaf tiehu Xtandi.

Sindromu tal-Enċefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES)

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

Effetti sekondarji possibbli oħra jinkludu:

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

Għeja, waqgħat, għadam miksuri, fwawar, pressjoni tad-demem għolja

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

Uġiġħ ta' ras, thossok ansjuż, ġilda xotta, ħakk, diffikultajiet ta' memorja, imblokk tal-arterji fil-qalb (mard tal-qalb iskemiku), tkabbir tas-sider fl-irġiel (ġinekomastija), uġiġħ fil-beżżula, sensitività fis-sider, sintomi tas-sindromu tar-riglejn bla kwiet (xewqa inkontrollabbli li ċċaqlaq parti tal-ġisem, normalment ir-riglejn), tnaqqis ta' koncentrazzjoni, tinsa malajr, bidla fis-sens tat-toġħma, diffikultà biex taħseb b'mod ċar.

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

Alluċinazzjonijiet, għadd baxx ta' ċelluli tad-demem bojod

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

Uġiġħ fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, bidliet fl-ECG (titwil tal-QT), stonku mqalleb, inkluż li thossok imdardar (dardir), reazzjoni tal-ġilda li tikkawża tikek jew irqajja' ħomor fuq il-ġilda li jistgħu jidhru bħal mira jew "bull's-eye" b'ċentru aħmar skur imdawwar bi ċrieki ħomor aktar ċari (eritema multiformi), raxx, tirremetti, nefħa tal-wiċċ, tax-xoffa, ilsien u/jew tal-grizmejn, tnaqqis fil-plejtlits tad-demem (li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demem jew tbenġil), dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem 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 Xtandi

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xtandi

Is-sustanza attiva hi enzalutamide.

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

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

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

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

Kif jidher Xtandi u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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