

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszystkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xtandi 40 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 40 mg enzalutamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka zawiera 52,4 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka

Białe lub prawie białe podłużne kapsułki miękkie (około 20 mm x 9 mm) z nadrukiem „ENZ” po jednej stronie, wykonanym czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (patrz punkt 5.1)
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.

W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2 . Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

Osoby starsze

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób starszych (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Brak istotnego zastosowania enzalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xtandi stosuje się doustnie. Kapsułki należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko napadu drgawkowego

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Xtandi pacjentom z drgawkami w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, w tym między innymi: pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu, lub alkoholizm. Ponadto, ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotą oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (patrz przykłady w punkcie 4.5). Wprowadzając

leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników (patrz punkt 4.5), jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania produktu leczniczego, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów (patrz punkt 4.5) może się zwiększyć.

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) wynosiła $\geq 45\%$, pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.

Leczenie deprawacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (patrz punkt 4.5), jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

Substancje pomocnicze

Produkt Xtandi zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, m.in. obrzęk języka, obrzęk warg i obrzęk gardła (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na ekspozycję na enzalutamid

Inhibitory CYP2C8

CYP2C8 odgrywa ważną rolę w eliminacji enzalutamidu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu. Po doustnym podaniu gemfibrozylu, silnego inhibitora CYP2C8 (w dawce 600 mg dwa razy na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zwiększenie AUC enzalutamidu o 326% oraz spadek C_{max} enzalutamidu o 18%. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC zwiększyło się o 77% a C_{max} zmniejszyło o 19%. Należy unikać lub zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania enzalutamidu oraz silnych inhibitorów (np. gemfibrozyl) CYP2C8. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, dawkę enzalutamidu należy zmniejszyć do 80 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP3A4

CYP3A4 odgrywa niewielką rolę w metabolizmie enzalutamidu. Po doustnym podaniu itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 200 mg raz na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zwiększenie AUC enzalutamidu o 41% oraz brak wpływu na C_{max} . W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC zwiększyło się o 27% a C_{max} ponownie nie uległo zmianie. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Xtandi oraz inhibitorów CYP3A4.

Induktory CYP2C8 i CYP3A4

Po doustnym podaniu ryfampicyny, umiarkowanego induktora CYP2C8 i silnego induktora CYP3A4 (w dawce 600 mg raz na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zmniejszenie AUC dla sumy enzalutamidu i aktywnego metabolitu o 37% oraz brak wpływu na C_{max} . Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Xtandi oraz induktorów CYP2C8 lub CYP3A4.

Wpływ enzalutamidu na ekspozycję na inne produkty lecznicze

Indukcja enzymów

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i zwiększa syntezę wielu enzymów i nośników, dlatego spodziewane są interakcje z wieloma powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są substratami tych enzymów lub nośnikami. Zmniejszenie ich stężenia w osoczu może być znaczące i prowadzić do braku lub zmniejszenia ich klinicznego działania. Istnieje również ryzyko zwiększenia tworzenia się aktywnych metabolitów. Enzymami, które mogą być indukowane są CYP3A w wątrobie i jelitach, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i urydino 5-difosforo-glukuronozylotransferaza (UGTs – glukuronowy enzym sprzęgania). Mogą być indukowane białka transportu glikoproteiny P-gp i prawdopodobnie inne białka transportujące, np. białko oporności wielolekowej 2 (*ang. multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2), białko oporności raka piersi (*ang. breast cancer resistant protein*, BCRP) i polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B1 (*ang. organic anion transporting polypeptide 1*, OATP1B1).

Badania *in vivo* wykazały, że enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4 oraz umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19. Jednoczesne stosowanie enzalutamidu (w dawce 160 mg raz na dobę) z pojedynczymi dawkami doustnymi leków będących substratami CYP, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, powodowało zmniejszenie AUC midazolamu (substrat CYP3A4) o 86%, zmniejszenie AUC S-warfaryny (substrat CYP2C9) o 56%, zmniejszenie AUC omeprazolu (substrat CYP2C19) o 70%. Możliwa jest również indukcja UGT1A1. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z przerzutowym CRPC produkt Xtandi (160 mg raz na dobę) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (75 mg/m² podawane we wlewie co 3 tygodnie). AUC docetakselu zmniejszyło się o 12% [stosunek średniej geometrycznej (GMR) = 0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], a C_{max} zmniejszyło się o 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)].

Można spodziewać się interakcji z niektórymi produktami leczniczymi, które są eliminowane poprzez metabolizm lub transport aktywny. Jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta a dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne w oparciu o monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu, należy unikać ich stosowania lub stosować je ostrożnie. Istnieje podejrzenie, że ryzyko uszkodzenia wątroby po podaniu paracetamolu jest większe u pacjentów leczonych jednocześnie induktorami enzymów.

Niektóre z produktów leczniczych, które mogą mieć na to wpływ:

- leki przeciwbólowe (np. fentanyl, tramadol)
- antybiotyki (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- leki przeciwnowotworowe (np. kabazytaksel)
- przeciwzakrzepowe produkty lecznicze (np. acenokumarol, warfaryna)
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, klonazepam, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)
- leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol)
- betablokery (np. bisoprolol, propranolol)
- blokery kanałów wapniowych (np. diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil)
- glikozydy nasercowe (np. digoksyna)
- kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizolon)
- leki przeciwwirusowe stosowane w terapii HIV (np. indynawir, rytonawir)
- leki nasenne (np. diazepam, midazolam, zolpidem)
- statyny metabolizowane przez CYP3A4 (np. atorwastatyna, symwastatyna)
- hormony tarczycy (np. lewotyroksyna)

Pełne działanie indukujące enzalutamidu może nie wystąpić przed upływem około 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, kiedy to enzalutamid osiąga stacjonarne stężenie w osoczu, aczkolwiek pewne efekty indukcji mogą ujawnić się wcześniej. Pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące substratami CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1 należy monitorować w celu wykrycia możliwego zmniejszenia działania farmakologicznego (lub zwiększenia w przypadku powstawania aktywnych metabolitów) w trakcie pierwszego miesiąca leczenia enzalutamidem oraz rozważyć u nich dostosowanie dawki, jeśli konieczne. Ze względu na długi okres półtrwania enzalutamidu (5,8 dnia, patrz punkt 5.2), jego wpływ na enzymy może utrzymywać się przez miesiąc lub dłużej po zakończeniu przyjmowania enzalutamidu. W przypadku przerwania leczenia enzalutamidem może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki tych produktów leczniczych.

Substraty CYP1A2 i CYP2C8

Enzalutamid (w dawce 160 mg raz na dobę) nie wywoływał klinicznie istotnej zmiany wartości AUC lub C_{max} kofeiny (substrat CYP1A2) lub pioglitazonu (substrat CYP2C8). AUC pioglitazonu zwiększyło się o 20%, podczas gdy C_{max} zmniejszyło się o 18%. AUC i C_{max} kofeiny zmniejszyły się odpowiednio o 11% i 4%. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących substratami CYP1A2 lub CYP2C8 i produktu Xtandi.

Substraty glikoproteiny P (P-gp)

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid może być inhibitorem nośnika błonowego P-gp. Wpływ enzalutamidu na substraty P-gp nie został określony w badaniach *in vivo*, jednakże w warunkach klinicznych enzalutamid może być induktorem P-gp poprzez aktywację jądrowego receptora pregnanu (ang. *nuclear pregnane receptor*, PXR). Należy zachować ostrożność jeśli jednocześnie z produktem Xtandi stosuje się substancje lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, będące substratami P-gp (np. kolchicina, eteksylan dabigatran, digoksyna). Mogą one wymagać dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia optymalnego stężenia we krwi.

Substraty BCRP, MRP2, OAT3 i OCT1

Na podstawie badań *in vitro* nie można wykluczyć, że enzalutamid hamuje aktywność białka BCRP i MRP2 (w jelicie), jak również nośnika anionów organicznych 3 (ang. *organic anion transporter 3*, OAT3) i nośnika kationów organicznych 1 (ang. *organic cation transporter 1*, OCT1) (ogólnoustrojowo). Teoretycznie, istnieje możliwość indukcji tych nośników, ale wynik końcowy jest obecnie nieznanym.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Ponieważ leczenie deprywacją androgenów może wydłużać odstęp QT, należy starannie ocenić jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xtandi z produktami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes, należącymi do klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid,

ibutyliid) przeciwarytmicznych produktów leczniczych, metadonem, moksyflokscyną, lekami przeciwpsychotycznymi, itd. (patrz punkt 4.4).

Wpływ pokarmu na ekspozycję na enzalutamid

Pokarm nie ma istotnego klinicznie wpływu na stopień ekspozycji na enzalutamid. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezależnie od posiłków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xtandi u kobiet w ciąży i nie jest on przeznaczony do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo, czy enzalutamid lub jego metabolity są obecne w spermie. Jeżeli pacjent, w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia enzalutamidem, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w ciąży, powinien stosować prezerwatywę. Jeżeli pacjent, w czasie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, musi stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Enzalutamid jest przeciwwskazany u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3 oraz 5.3).

Karmienie piersią

Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że enzalutamid ma negatywny wpływ na układ rozrodczy samców szczura i psa (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Enzalutamid może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ponieważ zgłaszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których występowały drgawki lub inne czynniki predysponujące (patrz punkt 4.4) należy uprzedzić o ryzyku związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu enzalutamidu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, ból głowy i nadciśnienie tętnicze. Inne ważne działania niepożądane obejmują upadki, złamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Napad drgawkowy wystąpił u 0,5% pacjentów leczonych enzalutamidem, u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo i u 0,3% pacjentów leczonych bikalutamidem.

U pacjentów leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wg. częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko

(< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane zidentyfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często: leukopenia neutropenia częstość nieznana*: trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana*: obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk gardła
Zaburzenia ogólne	bardzo często: astenia/zmęczenie
Zaburzenia psychiczne	często: lęk niezbyt często: omamy wzrokowe
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często: ból głowy często: zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg niezbyt często: zaburzenia funkcji poznawczych, napady drgawkowe częstość nieznana*: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
Zaburzenia serca	częstość nieznana*: wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często: ginekomastia
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: uderzenia gorąca, nadciśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	częstość nieznana*: nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: suchość skóry, świąd częstość nieznana*: wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często: złamania** częstość nieznana*: ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: upadki

*Zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

** Obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych

Opis wybranych działań niepożądanych

Napad drgawkowy

W kontrolowanych badaniach klinicznych napad drgawkowy wystąpił u 10 pacjentów (0,5%) spośród 2051 pacjentów leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu, u jednego pacjenta (<0,1%) otrzymującego placebo i u jednego pacjenta (0,3%), któremu podawano bikalutamid. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których wcześniej wystąpił napad drgawkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.

W badaniu AFFIRM, spośród 800 pacjentów po chemioterapii, leczonych enzalutamidem w dawce 160 mg na dobę, u 6 pacjentów (0,8%) wystąpiły napady drgawkowe, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo drgawki nie występowały. U kilku z tych pacjentów występowały czynniki, które mogły mieć, niezależny wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych. W badaniu PREVAIL napad drgawkowy wystąpił u 1 pacjenta (0,1%) spośród 871 pacjentów nie poddanych wcześniej chemioterapii, leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu i u jednego pacjenta (0,1%) otrzymującego placebo. W badaniach kontrolowanych bikalutamidem napady drgawkowe wystąpiły u 3 pacjentów (0,8%) spośród 380 pacjentów nieotrzymujących wcześniej

chemioterapii, leczonych enzalutamidem i u 1 pacjenta (0,3%) spośród 387 otrzymujących bicalutamid.

Nie jest znany mechanizm obniżania progu drgawkowego przez enzalutamid, ale może on wynikać z tego że, jak pokazują dane z badań *in vitro*, enzalutamid oraz jego aktywny metabolit wiążą się z kanałem chlorkowym bramkowanym GABA i mogą hamować jego aktywność.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak antidotum na enzalutamid. W razie przedawkowania, należy przerwać leczenie enzalutamidem i rozpocząć ogólne działania wspomagające, mając na uwadze okres półtrwania wynoszący 5,8 dnia. W przypadku przedawkowania u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania:

Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokując on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym 3. fazy w grupie pacjentów, u których leczenie docetakselem było nieskuteczne, u 54% pacjentów leczonych enzalutamidem, w odniesieniu do wartości początkowych, odnotowano zmniejszenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (*ang. Prostate-Specific Antigen, PSA*) przynajmniej o 50% w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność enzalutamidu określono w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, wielośrodkowych badaniach klinicznych 3. fazy [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] z udziałem pacjentów z postępującym, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia deprywacją androgenów [analog hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (*ang. luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH*) lub pacjentów po obustronnej orchidektomii]. Do badania PREVAIL włączono pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, podczas gdy do badania AFFIRM włączono pacjentów leczonych uprzednio docetakselem. Wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie analogiem LHRH lub byli po obustronnej

orchidektomii. W grupie otrzymującej aktywne leczenie XTANDI produkt badany podawano doustnie w dawce 160 mg na dobę. W obu badaniach klinicznych pacjenci w grupach kontrolnych otrzymywali placebo i mogli dobrowolnie przyjmować prednizon (maksymalna dozwolona dawka dobową wynosiła 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika).

Zmiany stężenia PSA w surowicy, oceniane niezależnie od innych kryteriów, nie zawsze prognozują korzyść kliniczną. W związku z tym w obu badaniach zalecono, aby pacjenci kontynuowali leczenie aż do spełnienia kryteriów przerwania leczenia, jakie określono poniżej dla każdego z badań.

Badanie MDV3100-03 (PREVAIL) (pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią)

Całkowitą liczbę 1717 pacjentów bez objawów lub z łagodnymi objawami, dotąd nieleczonych chemioterapią, zrandomizowano w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej doustnie enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N=872) lub do grupy przyjmującej doustnie placebo raz na dobę (N=845). Do udziału w badaniu dopuszczono pacjentów z chorobą trzewną, pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca (klasa 1 lub 2 wg NYHA) w wywiadzie i pacjentów przyjmujących leki obniżające próg drgawkowy. Wykluczono pacjentów z napadem drgawkowym w wywiadzie lub opisanym w wywiadzie czynnikiem predysponującym do jego wystąpienia i pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim bólem spowodowanym rakiem gruczołu krokowego. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby (potwierdzona progresja w ocenie radiologicznej, zdarzenie ze strony układu kostno- szkieletowego lub progresja kliniczna) i rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi lub badanym lekiem, lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

W badanych grupach porównywano charakterystykę demograficzną pacjentów i wyjściowy stan zaawansowania choroby. Średni wiek wynosił 71 lat (zakres 42-93), a rozkład rasowy był następujący: 77% rasa kaukaska, 10% rasa azjatycka, 2% rasa czarna i 11% inna rasa lub rasa nieznana. Ocena stanu czynnościowego według skali ECOG wynosiła 0 u sześćdziesięciu ośmiu procent (68%) pacjentów i u 32% pacjentów wynosiła 1. U 67% pacjentów ocena bólu w punkcie początkowym, według skróconego formularza pomiaru bólu (*ang. Brief Pain Inventory Short Form*) (najmocniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin na skali od 0 do 10), wynosiła 0-1 (bez objawów) a u 32% pacjentów wynosiła 2-3 (łagodne objawy). U około 45% pacjentów w czasie włączenia do badania występowała mierzalna zmiana w tkankach miękkich, a u 12% pacjentów przerzuty trzewne (płuco i (lub) wątroba).

Równorzędnymi, pierwszorzędnymi punktami końcowymi skuteczności były całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez progresji potwierdzonej radiologicznie (*ang. radiographic progression-free survival*, rPFS). Oprócz równorzędnych, pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano również korzyści: czas do rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi, najlepszą odpowiedź ze strony tkanek miękkich, czas do pierwszego zdarzenia ze strony układu kostno-szkieletowego, odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ zmniejszenie wartości początkowej), czas do progresji PSA i czas do degradacji łącznego wyniku FACT-P.

Progresję w ocenie radiologicznej oceniano przy użyciu obrazowania sekwencyjnego zgodnie z definicją według kryteriów Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (dla zmian kostnych) i (lub) kryteriów Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v 1.1) (dla zmian w tkankach miękkich). Analiza rPFS wykorzystywała ocenę progresji radiologicznej zweryfikowanej centralnie.

We wcześniej zdefiniowanej analizie okresowej dla całkowitego przeżycia, przeprowadzonej po zaobserwowaniu 540 zgonów, leczenie enzalutamidem wykazało statystycznie znaczącą poprawę całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem placebo, ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 29,4% [HR=0,706, (95% CI: 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Analizę przeżywalności zaktualizowano po zaobserwowaniu 784 zgonów. Wyniki tej analizy były spójne z wynikami analizy okresowej (Tabela 2, Ryc. 1). Zaktualizowana analiza obejmowała 52% pacjentów leczonych enzalutamidem i 81% pacjentów przyjmujących placebo, którzy otrzymali kolejne terapie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, mogące wydłużać całkowite przeżycie.

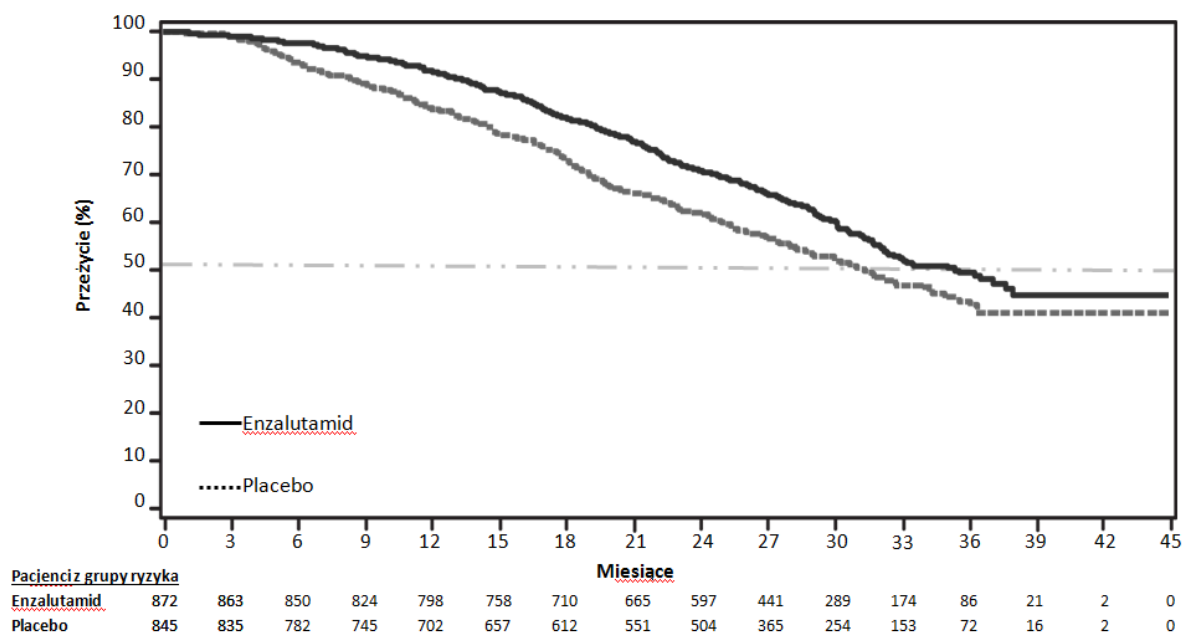
Tabela 2: Całkowite przeżycie pacjentów leczonych enzalutamidem lub placebo w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

	Enzalutamid (N = 872)	Placebo (N = 845)
Wcześniej zdefiniowana analiza okresowa		
Liczba zgonów (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana przeżycia, miesiące (95% CI)	32,4 (30,1; NR)	30,2 (28,0; NR)
Wartość P ^a	<0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,71 (0,60; 0,84)	
Zaktualizowana analiza czasu przeżycia		
Liczba zgonów (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana przeżycia, miesiące (95% CI)	35,3 (32,2; NR)	31,3 (28,8; 34,2)
Wartość P ^a	0,0002	
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

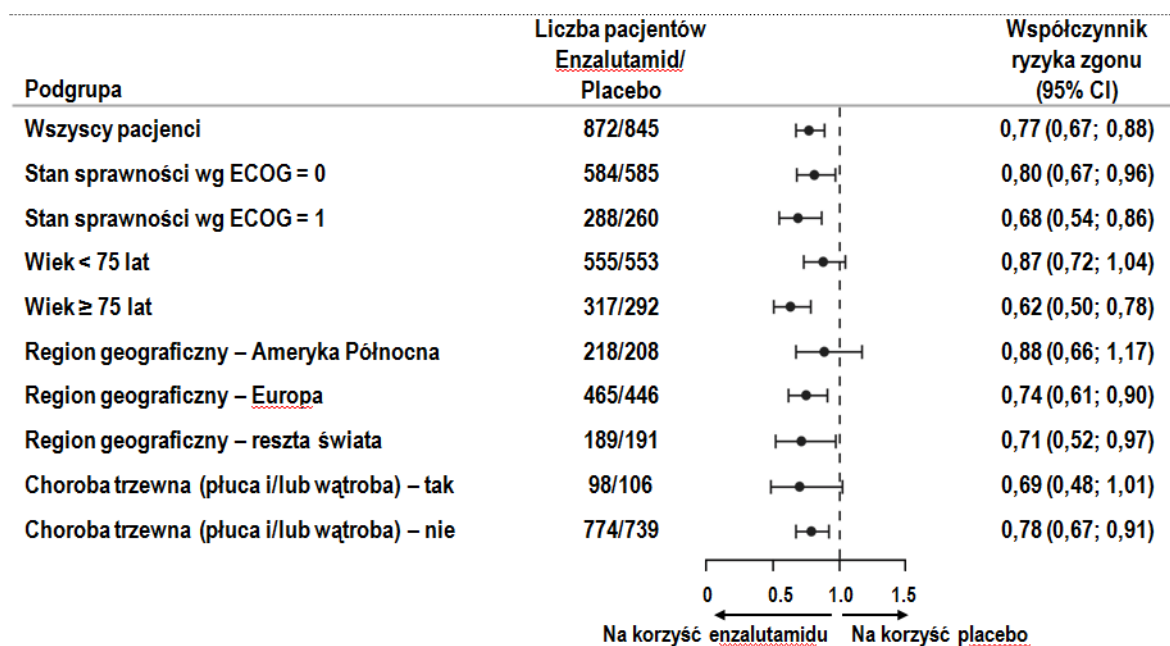
^a Wartość P pochodzi z niestratyfikowanego testu log-rank

^b Wartość współczynnika ryzyka pochodzi z niestratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść enzalutamidu
NR, nie uzyskano.

Ryc. 1: Krzywe Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia w oparciu o zaktualizowaną analizę przeżycia w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

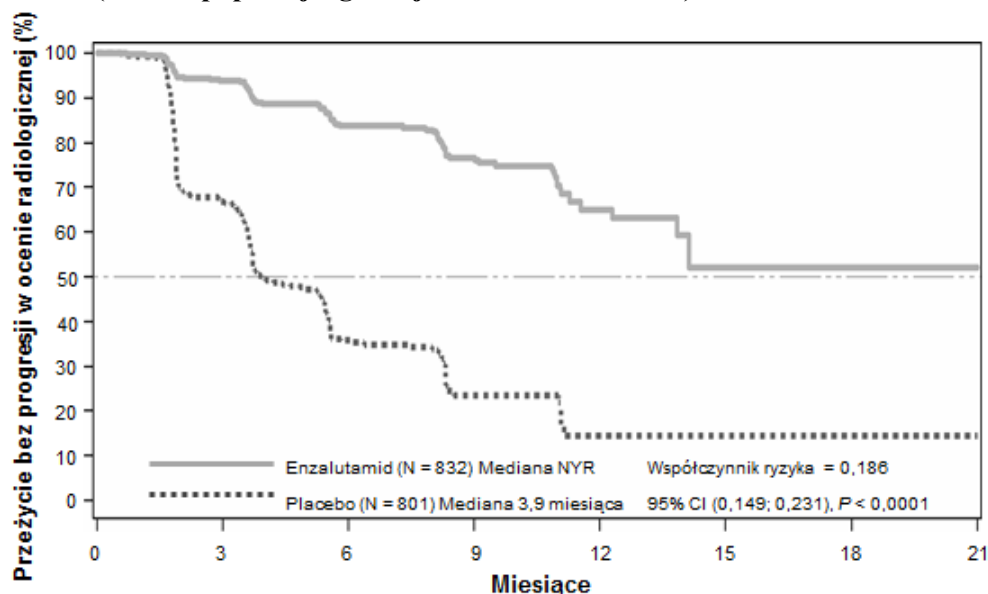


Ryc. 2: Zaktualizowana analiza całkowitego przeżycia według podgrup: współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



We wcześniej zdefiniowanej analizie rPFS wykazano statystycznie znaczącą poprawę między grupami terapeutycznymi ze zmniejszeniem o 81,4% ryzyka progresji w ocenie radiologicznej lub zgonu [HR=0,186 (95% CI: 0,149; 0,231), $p < 0,0001$]. U sto osiemnastu (14%) pacjentów leczonych enzalutamidem i 321 (40%) pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło zdarzenie. W grupie leczonej enzalutamidem nie uzyskano mediany rPFS (95% CI: 13,8, nie uzyskano), a w grupie leczonej placebo wynosiła ona 3,9 miesiąca (95% CI: 3,7; 5,4) (ryc. 3). Spójną korzyść rPFS obserwowano we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach pacjentów (np. wiek, początkowy ogólny stan czynnościowy wg skali ECOG, początkowe wartości PSA i LDH, punktacja w skali Gleasona w momencie rozpoznania i choroba trzewna w momencie skriningu). Wcześniej zdefiniowana analiza rPFS z okresu obserwacji, na podstawie oceny badacza dotyczącej progresji potwierdzonej w ocenie radiologicznej, wykazała statystycznie znamienne poprawę między grupami terapeutycznymi ze zmniejszeniem o 69,3% ryzyka progresji w ocenie radiologicznej lub zgonu [HR=0,307 (95% CI: 0,267; 0,353), $p < 0,0001$]. Mediana rPFS wynosiła 19,7 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,4 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.

Ryc. 3: Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia bez progresji w ocenie radiologicznej w badaniu PREVAIL (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



Pacjenci z grupy ryzyka

Enzalutamid	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

W momencie analizy pierwszorzędowej zrandomizowano 1633 pacjentów.

Oprócz równorzędnych, pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności wykazano również statystycznie znaczącą poprawę dla następujących, prospektywnie zdefiniowanych punktów końcowych.

Mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii lekami cytotoksycznymi wynosiła 28,0 miesięcy dla pacjentów otrzymujących enzalutamid i 10,8 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,350, 95% CI: [0,303; 0,403], p<0,0001).

Odsetek pacjentów leczonych enzalutamidem, ze zmianami mierzalnymi choroby na początku badania, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź ze strony tkanek miękkich wynosił 58,8% (95% CI: 53,8; 63,7) w porównaniu z 5,0% (95% CI: 3,0; 7,7) w grupie otrzymującej placebo. Różnica bezwzględna w obiektywnej odpowiedzi ze strony tkanek miękkich między ramieniem, w którym podawano enzalutamid i ramieniem, w którym podawano placebo wynosiła 53,9% (95% CI: 48,5%; 59,1%, p<0,0001). Całkowite odpowiedzi zgłoszono u 19,7% pacjentów leczonych enzalutamidem w porównaniu z 1,0% pacjentów otrzymujących placebo, a odpowiedzi częściowe zgłoszono u 39,1% pacjentów leczonych enzalutamidem w porównaniu z 3,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Enzalutamid znacząco zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia ze strony układu kostno-szkieletowego - o 28% [HR=0,718 (95% CI: 0,610; 0,844) wartość p<0,0001]. Zdarzenie ze strony układu kostno-szkieletowego zdefiniowano jako radioterapię lub zabieg chirurgiczny kości w leczeniu raka gruczołu krokowego, złamanie patologiczne kości, ucisk rdzenia kręgowego lub zmianę leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego. Analiza obejmowała 587 zdarzeń ze strony układu kostno-szkieletowego, spośród których 389 zdarzeń (66,3%) dotyczyło radioterapii kości, 79 zdarzeń (13,5%) to ucisk rdzenia kręgowego, 70 zdarzeń (11,9%) to złamania patologiczne, 45 zdarzeń (7,6%) to zmiana leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego, a 22 zdarzenia (3,7%) to zabiegi chirurgiczne kości.

Pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazali istotnie większy całkowity odsetek odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako $\geq 50\%$ zmniejszenie wartości początkowej) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% wobec 3,5% (różnica=74,5%, p<0,0001).

Mediana czasu do progresji PSA według kryteriów PCWG2 wynosiła 11,2 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem i 2,8 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo [HR=0,169, (95% CI: 0,147; 0,195), p<0,0001].

Leczenie enzalutamidem zmniejszyło ryzyko degradacji FACT-P o 37,5% w porównaniu z placebo (p<0,001). Mediana czasu do degradacji FACT-P wynosiła 11,3 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,6 miesiąca w grupie otrzymującej placebo.

Badanie 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacjenci nieotrzymujący wcześniej chemioterapii)

Do badania TERRAIN włączono 375 pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii i leczenia antyandrogenami i zrandomizowano ich do grupy otrzymującej enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N = 184) albo do grupy, której podawano bikalutamid w dawce 50 mg raz na dobę (N = 191). Mediana PFS wynosiła 15,7 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid i 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej bikalutamid [HR=0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p<0,0001]. Czas przeżycia bez progresji zdefiniowano jako czas bez obiektywnych cech progresji radiologicznej potwierdzony niezależną, centralną oceną, po którym wystąpiły powikłania ze strony układu kostnego, rozpoczęto leczenie przeciwnowotworowe lub nastąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny, cokolwiek nastąpiło pierwsze. Stałą korzyść w postaci PFS obserwowano we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach pacjentów.

Badanie CRPC2 (AFFIRM) (pacjenci otrzymujący uprzednio chemioterapię)

Skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych uprzednio docetaksemem i stosujących analog LHRH lub po orchidektomii oceniano w randomizowanym kontrolowanym placebo, wielośrodkiem badaniu klinicznym 3. fazy. Całkowitą liczbę 1199 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch grup, otrzymujących odpowiednio doustnie enzalutamid w dawce 160 mg raz na dobę (N = 800) lub placebo raz na dobę (N = 399). Pacjentom pozwolono na dobrowolne przyjmowanie prednizonu (maksymalna dozwolona dawka dobową wynosiła 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika). Pacjentów zrandomizowano do ramienia, w którym kontynuowano leczenie do momentu progresji choroby (określonej jako potwierdzona progresja w ocenie radiologicznej lub wystąpienie objawów ze strony układu kostnego-szkieletowego) i rozpoczęcia nowego, układowego leczenia przeciwnowotworowego, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania z badania.

Poniższe cechy demograficzne oraz wyjściowy stan zaawansowania choroby były równomiernie rozłożone w ramionach badania. Średni wiek wynosił 69 lat (zakres 41-92). Rozkład rasowy był następujący: 93% rasa kaukaska, 4% rasa czarna, 1% rasa azjatycka oraz 2% inna rasa. Ogólny stan czynnościowy według skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) u 91,5% pacjentów wynosił od 0 do 1 oraz 2 dla 8,5% pacjentów. U 28% pacjentów średnia ocena bólu wynosiła ≥ 4 (ból oceniany wg skali pomiaru bólu (ang. *Brief Pain Inventory*, BPI), jest to średnia ze zgłaszanych przez pacjenta przypadków najmocniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, obliczona na siedem dni przed randomizacją). U większości pacjentów (91%) wystąpiły przerzuty do kości, u 23% pacjentów przerzuty objęły płuca i (lub) wątrobę. Na początku badania, u 41% zrandomizowanych pacjentów występowała progresja tylko w odniesieniu do stężenia PSA, natomiast u 59% pacjentów występowała progresja potwierdzona oceną radiologiczną. Na początku badania 51% pacjentów przyjmowało bisfosfoniary.

Z badania AFFIRM wyłączono pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.8) oraz przyjmujących produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy, oraz pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami układu krążenia, takimi jak niekontrolowane nadciśnienie, przebyte niedawno zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dusznica, niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*) (chyba, że frakcja wyrzutowa wynosiła $\geq 45\%$), istotne klinicznie komorowe zaburzenia rytmu lub blok przedsionkowo-komorowy (bez stałego rozrusznika serca).

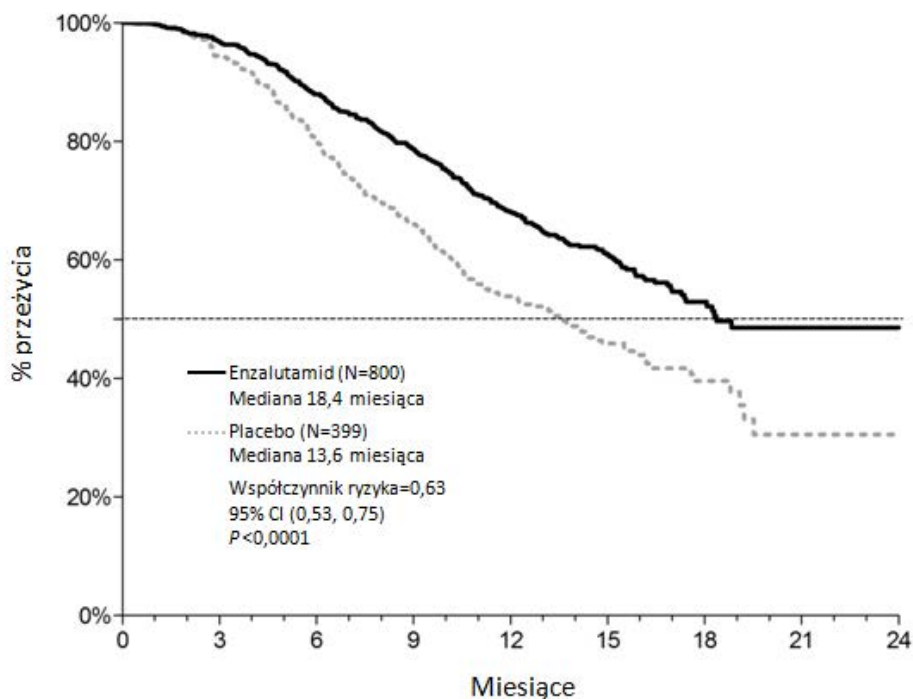
Protokół wcześniej zdefiniowanej analizy okresowej, przeprowadzonej po śmierci 520 pacjentów, wykazał statystycznie istotną wyższość czasu przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących enzalutamid, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (Tabela 3 oraz Ryc. 4 i 5).

Tabela 3: Całkowite przeżycie pacjentów leczonych enzalutamidem lub placebo w badaniu AFFIRM (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)

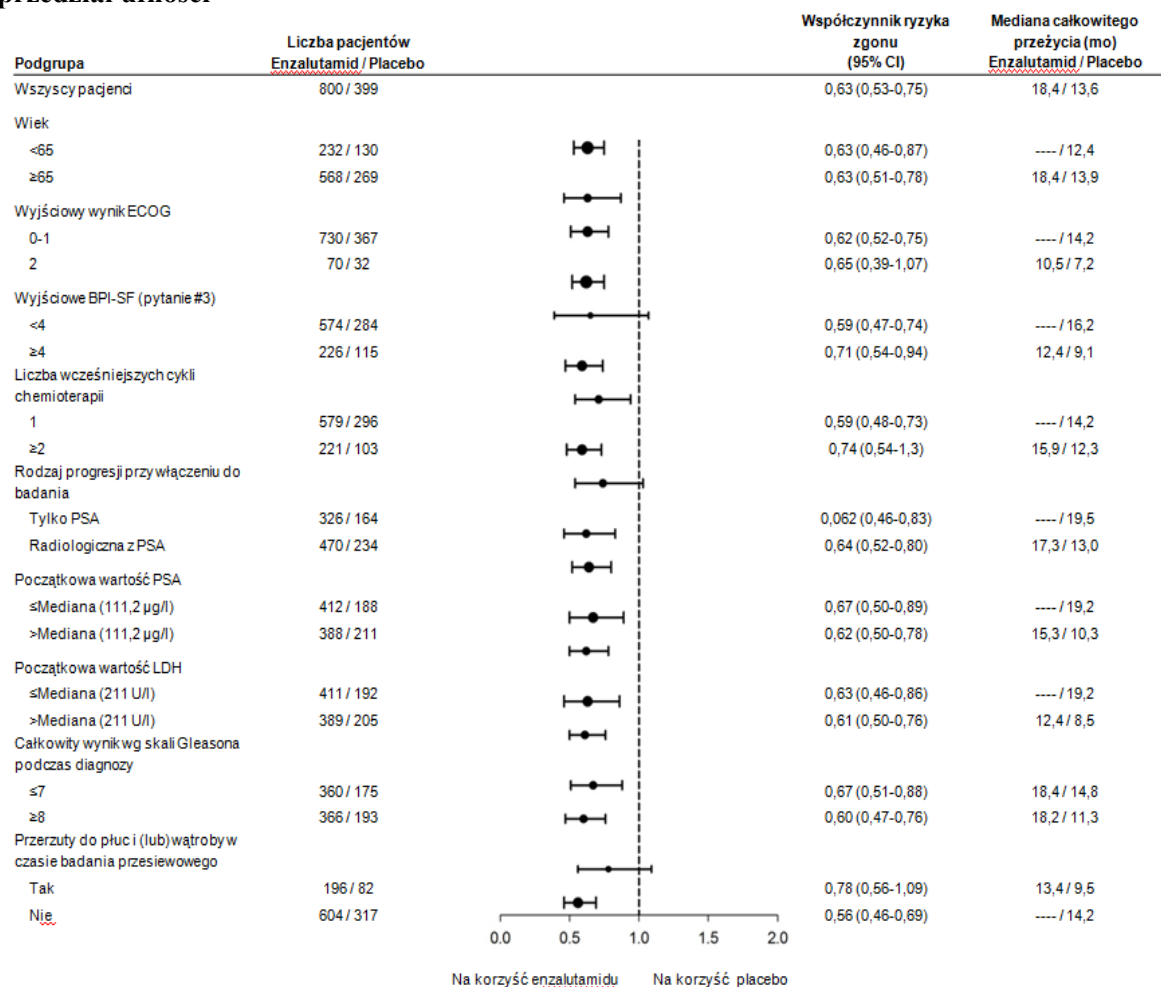
	Enzalutamid (N = 800)	Placebo (N = 399)
Zgony (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana czasu przeżycia (miesiące) (95% CI)	18,4 (17,3; NR)	13,6 (11,3; 15,8)
Wartość p ^a	< 0,0001	
Współczynnik ryzyka (95% CI) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

- wartość p pochodzi z testu log-rank, stratyfikowanego wg oceny stanu czynnościowego ECOG (0,1 vs. 2) i średniej oceny bólu (< 4 vs. ≥ 4)
- wartość Współczynnika Ryzyka pochodzi z proporcjonalnie stratyfikowanego modelu ryzyka. Współczynnik ryzyka < 1 na korzyść enzalutamidu
NR, nie uzyskano.

Ryc. 4: Krzywe Kaplana- Meiera dla całkowitego przeżycia w badaniu AFFIRM (analiza populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



Ryc. 5: Całkowite przeżycie w podgrupach w badaniu AFFIRM - współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności



ECOG: ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; BPI-SF: ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*; PSA: ang. *Prostate Specific Antigen*

Dodatkowo, obserwowana poprawa w całkowitym czasie przeżycia, kluczowe, drugorzędowe punkty końcowe (progresja PSA, czas przeżycia bez progresji potwierdzony oceną radiologiczną oraz czas, po którym wystąpiły pierwsze objawy ze strony układu kostnego) faworyzowały enzalutamid i były znaczące statystycznie po dostosowaniu do testów wielokrotnych.

Czas przeżycia bez progresji potwierdzony oceną radiologiczną oceniony przez badaczy za pomocą kryteriów RECIST wersja 1,1 (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) dla tkanek miękkich oraz poprzez obecność w badaniu kości 2 lub więcej zmian patologicznych, wynosił 8,3 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem oraz 2,9 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,404, 95% CI: [0,350; 0,466]; $p < 0,0001$). Analiza obejmowała 216 zgonów bez udokumentowanej progresji oraz 645 zgonów z udokumentowaną progresją, spośród których 303 (47%) były związane z progresją zmian w tkankach miękkich, 268 (42%) było związanych z progresją zmian patologicznych w kościach oraz 74 (11%) były związane zarówno ze zmianami w tkankach miękkich, jak i kościach.

Potwierdzone zmniejszenie PSA o 50% lub 90% wynosiło odpowiednio 54% oraz 24,8% dla pacjentów leczonych enzalutamidem, natomiast dla pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio 1,5% oraz 0,9% ($p < 0,0001$). Mediana do progresji PSA wynosiła 8,3 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem i 3,0 miesiące dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,248; 95% CI: [0,204; 0,303]; $p < 0,0001$).

Mediana do wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu kostno-szkieletowego, wynosiła 16,7 miesiąca dla pacjentów leczonych enzalutamidem oraz 13,3 miesiąca dla pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,688; 95% CI: [0,566; 0,835]; $p < 0,0001$). Objawy ze strony układu kostnego zdefiniowano jako wymagające radioterapii lub zabiegów chirurgicznych kości, złamanie patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego lub zmiana leczenia przeciwnowotworowego na leczenie bólu kostnego. Analiza obejmowała 448 zdarzeń dotyczących układu kostnego, spośród których 277 (62%) zdarzeń dotyczyło radioterapii kości, 95 (21%) ucisku rdzenia kręgowego, 47 (10%) złamań patologicznych, 36 (8%) zmiany leczenia przeciwnowotworowego na leczenie bólu kostnego oraz 7 (2%) zabiegu chirurgicznego kości.

Nie badano skuteczności enzalutamidu u pacjentów wcześniej leczonych octanem abirateronu.

Osoby starsze

W badaniach 3. fazy, spośród 1671 pacjentów, którzy otrzymywali enzalutamid, 1261 pacjentów (75%) było w wieku 65 lat i powyżej, a 516 pacjentów (31%) w wieku 75 lat i powyżej. Nie obserwowano różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności między starszymi a młodszymi pacjentami.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań enzalutamidu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka prostaty (patrz punkt 4.2 informacja o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Enzalutamid słabo rozpuszcza się w wodzie. Jego rozpuszczalność zwiększa się pod wpływem makrogolicerydów kaprylokapronianów, które są emulgatorami powierzchniowymi. W badaniach nieklinicznych absorpcja enzalutamidu była większa, jeśli rozpuszczono go w makrogolicerydach kaprylokapronianów.

Farmakokinetykę enzalutamidu oceniano u pacjentów z rakiem prostaty i u zdrowych mężczyzn. Po jednorazowym podaniu doustnym średni okres półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$) enzalutamidu wynosi 5,8 dnia (zakres od 2,8 do 10,2 dnia). Stan stacjonarny osiąga on po około jednym miesiącu. Enzalutamid podawany codziennie, doustnie kumuluje się około 8,3-krotnie w porównaniu do pojedynczej dawki. Wahania stężeń w osoczu są niewielkie (stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego wynosił 1,25). Enzalutamid jest usuwany z organizmu głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie, z wytworzeniem aktywnego metabolitu, który jest tak samo aktywny jak enzalutamid i znajduje się w krążeniu w stężeniu zbliżonym do stężenia enzalutamidu w osoczu.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) enzalutamidu obserwuje się 1 do 2 godzin po podaniu. W oparciu o badania bilansu masy, wartość absorpcji enzalutamidu po podaniu doustnym określono na przynajmniej 84,2%. Enzalutamid nie jest substratem nośnika błonowego glikoproteiny P (P-gp) lub BCRP. W stanie stacjonarnym, średnia wartość C_{max} enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu wynosi odpowiednio 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% współczynnika zmienności [CV]) oraz 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% CV).

Pokarm nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wielkość absorpcji. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V/F) enzalutamidu u pacjentów po pojedynczym podaniu doustnym wynosi 110 L (29% CV). Objętość dystrybucji enzalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na obszerną dystrybucję pozanaczyniową. Badania na gryzoniach wskazują, że enzalutamid i jego aktywny metabolit mogą przenikać przez barierę krew-mózg.

Enzalutamid wiąże się w 97% do 98% z białkami osocza, głównie albuminami. Aktywny metabolit wiąże się w 95% z białkami osocza. Enzalutamid i inne produkty wiążące się w wysokim stopniu z

białkami (warfaryna, ibuprofen i kwas salicylowy) nie wypierają się wzajemnie z połączeń białkowych w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

Enzalutamid jest w znacznym stopniu metabolizowany. W osoczu ludzkim występują dwa główne metabolity: N-desmetyloenzalutamid (aktywny metabolit) oraz pochodna kwasu karboksylowego (nieaktywny metabolit). Enzalutamid jest metabolizowany z udziałem cytochromu CYP2C8 i w mniejszym stopniu cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5). Obydwa odgrywają rolę w tworzeniu aktywnego metabolitu. W warunkach *in vitro* N-desmetyloenzalutamid jest metabolizowany do metabolitu kwasu karboksylowego przez karboksyloesterazę 1, która również odgrywa mniejszą rolę w metabolizmie enzalutamidu do metabolitu kwasu karboksylowego. N-desmetyloenzalutamid nie był metabolizowany przez CYP w warunkach *in vitro*.

W warunkach klinicznych, enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4, umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19, nie wykazuje natomiast klinicznie istotnego wpływu na CYP2C8 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Średni klirens (CL/F) enzalutamidu u pacjentów mieści się w zakresie od 0,520 do 0,564 l/h.

Po doustnym podaniu enzalutamidu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, 84,6% substancji radioaktywnej wykryto po 77 dniach po podaniu dawki, 71% wykryto w moczu (głównie w postaci nieaktywnego metabolitu, ze śladowymi ilościami enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu), 13,6% w kale (0,39% dawki w postaci niezmienionego enzalutamidu).

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid nie jest substratem dla nośników OATP1B1, OATP1B3 lub OCT1 i N-desmetyloenzalutamid nie jest substratem dla P-gp lub BCRP.

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid i jego główne metabolity nie hamują następujących nośników w klinicznie istotnych stężeniach: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 lub OAT1.

Liniowość

Nie zaobserwowano większych odchyśleń od liniowości w zakresie dawki od 40 do 160 mg. Wartości C_{min} w stanie stacjonarnym enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu u pojedynczych pacjentów pozostały stałe w czasie trwającej ponad rok ciągłej terapii, demonstrując liniowość farmakokinetyki po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań enzalutamidu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów, u których stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło > 177 μmol/l (2 mg/dl) wyłączono z badań klinicznych. Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że u pacjentów, u których wartości klirensu kreatyniny (*ang. calculated creatinine clearance*, CrCL) wynoszą ≥ 30 ml/min (obliczone wg wzoru Cockcrofta i Gaulta) nie ma konieczności dostosowania dawki. Enzalutamidu nie badano w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (CrCL < 30 ml/min) lub w krańcowym stadium choroby nerek. Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia tych pacjentów. Jest mało prawdopodobne, aby enzalutamid można było w znaczącym stopniu usunąć w drodze doraźnej hemodializy lub ciągłej, ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie miały wyraźnego wpływu na całkowitą ekspozycję na enzalutamid lub na jego aktywny metabolit. Jednakże u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania produktu leczniczego zwiększył się dwukrotnie w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej (10,4 dnia w porównaniu do 4,7 dnia), co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Farmakokinetykę enzalutamidu badano u pacjentów z początkowymi łagodnymi (N = 6), umiarkowanymi (N = 8) lub ciężkimi (N=8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh) oraz u 22 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w dobranej

grupie kontrolnej. Po pojedynczym podaniu doustnym 160 mg enzalutamidu, wartości AUC i C_{max} enzalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 5% i 24%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 29% a C_{max} zmniejszyło się o 11% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 5% natomiast C_{max} zmniejszyło się o 41% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC i C_{max} u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 14% i 19%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 14% a C_{max} zmniejszyło się o 17% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 34% natomiast C_{max} zmniejszyło się o 27% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej.

Rasa

Większość pacjentów w badaniach klinicznych (> 84%) było rasy kaukaskiej. W oparciu o dane farmakokinetyczne z badania, w którym udział wzięli japońscy pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ekspozycji między nimi a pacjentami rasy kaukaskiej. Brak wystarczających danych do oceny potencjalnych różnic w farmakokinetyce enzalutamidu u innych ras.

Osoby starsze

Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę enzalutamidu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie enzalutamidu ciężarnym myszom prowadziło do zwiększenia częstości występowania zgonów zarodków i płodów oraz zmian zewnętrznych i szkieletowych. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej dla enzalutamidu, jednakże w badaniach na szczurach (4 oraz 26 tygodni) oraz psach (4, 13 oraz 39 tygodni) odnotowano atrofię, aspermię/hipospermię związane z aktywnością farmakologiczną enzalutamidu. W badaniach na myszach (4 tygodnie), szczurach (4 oraz 26 tygodni) oraz psach (4, 13 oraz 39 tygodni) obserwowano zmiany w organach rozrodczych związane z enzalutamidem: zmniejszenie masy narządów połączone z atrofią prostaty oraz najądrzy. U myszy (4 tygodnie) i psów (39 tygodni) zaobserwowano hipertrofię i (lub) hiperplazję komórek Leydiga. Dodatkowe zmiany w tkankach układu rozrodczego obejmowały hipertrofię/hiperplazję przysadki mózgowej oraz atrofię pęcherzyków nasiennych u szczurów i hipospermię jądrową oraz zwyrodnienie kanalików nasiennych u psów. Odnotowano różnice płciowe w odniesieniu do gruczołów mlekowych szczurów (atrofia u samców oraz rozrost zrazików u samic). U obydwu gatunków zmiany w organach rozrodczych były związane z aktywnością farmakologiczną enzalutamidu oraz ustąpiły całkowicie lub częściowo po 8 tygodniach okresu powrotu do zdrowia. U żadnego z tych gatunków nie stwierdzono jakichkolwiek istotnych zmian w patologii klinicznej lub w histopatologii w jakimkolwiek innym układzie narządów, w tym w wątrobie.

Enzalutamid nie wywoływał mutacji w badaniach mutagenetyzacji bakteryjnej (test Ames) i nie wykazywał działania klastogennego, zarówno w badaniach cytogenetycznych *in vitro* w stosunku do mysich komórek chłoniaka, jak i w teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w kierunku rakotwórczego działania enzalutamidu. Enzalutamid nie wykazywał fototoksyczności w warunkach *in vitro*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Makrogolo-8-glicerydów kaprylokaproniany

Butylohydroksyanizol (E320)

Butylohydroksytoluen (E321)

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Roztwór sorbitolu i sorbitanu

Glicerol

Tytanu dwutlenek (E171)

Woda oczyszczona

Tusz do nadruku

Tlenek żelaza czarny (E172)

Poliwinylowy octan ftalanu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kartonik typu kieszonkowego zawierający blister PCV/PCTFE/aluminium z 28 kapsułkami miękkimi. Każdy karton zawiera 4 opakowania kieszonkowe (112 kapsułek miękkich).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/846/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 8 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK ZEWNĘTRZNY Z „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xtandi 40 mg kapsułki miękkie
enzalutamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

112 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/846/001 112 kapsułek miękkich

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xtandi 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

KARTONIK KIESZONKOWY BEZ „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xtandi 40 mg kapsułki miękkie
enzalutamid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sorbitol (E420).
W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsulek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xtandi 40 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xtandi 40 mg

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xtandi 40 mg kapsułki miękkie enzalutamid

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Xtandi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xtandi
3. Jak stosować lek Xtandi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xtandi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Xtandi i w jakim celu się go stosuje

Xtandi zawiera substancję czynną enzalutamid. Lek Xtandi stosowany jest u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka prostaty, który uległ rozsianiu do pozostałych części organizmu.

Jak działa Xtandi

Xtandi jest lekiem, który działa poprzez blokowanie aktywności hormonów zwanych androgenami (takich jak testosteron). Blokując androgeny, enzalutamid hamuje wzrost i podział komórek raka prostaty.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xtandi

Kiedy nie przyjmować leku Xtandi:

- jeśli pacjent ma uczulenie na enzalutamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w ciąży lub możliwości zajścia w ciążę (patrz „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Napad drgawkowy

Drgawki zgłaszano u 5 na 1000 osób przyjmujących lek Xtandi i u mniej niż jednej na 1000 osób przyjmujących placebo (patrz również „Lek Xtandi a inne leki” w tym punkcie oraz w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Niektóre sytuacje, w których ryzyko napadu drgawkowego może być większe:

- epizody napadu drgawkowego w przeszłości
- poważne obrażenia głowy lub uraz głowy w przeszłości
- pewne rodzaje udaru w przeszłości
- guz mózgu lub rak, który rozprzestrzenił się do mózgu, w przeszłości

- spożywanie regularnie lub od czasu do czasu dużych ilości alkoholu
- przyjmowanie leków, które mogą powodować drgawki lub zwiększyć podatność na występowanie drgawek (patrz poniżej „Lek Xtandi a inne leki”)

W razie wystąpienia napadu drgawkowego w trakcie leczenia: przerwać stosowanie leku Xtandi i nie przyjmować już więcej kapsułek. Należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

U pacjentów leczonych Xtandi rzadko zgłaszano występowanie PRES (rzadko występujący, odwracalny stan obejmujący mózg). Jeżeli wystąpią drgawki, nasilający się ból głowy, zaburzenia świadomości, ślepoty lub inne zaburzenia widzenia, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem (patrz również punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xtandi należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli:

- przyjmuje się inne leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi (np. warfarynę, acenokumarol)
- występują choroby wątroby
- występują choroby nerek

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli występuje którykolwiek z następujących przypadków: jakiegokolwiek choroby serca lub naczyń krwionośnych, w tym zaburzenia rytmu serca (arytmia) lub pacjent jest w trakcie leczenia tych chorób. Ryzyko zaburzeń rytmu serca może się zwiększyć podczas stosowania leku Xtandi.

W przypadku którejkolwiek z powyższych sytuacji lub wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza przed przyjęciem tego leku.

Dzieci i młodzież

Lek ten nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Lek Xtandi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy znać nazwy leków, które się przyjmuje. Należy posiadać przy sobie listę tych leków, aby móc pokazać ją lekarzowi w momencie przepisywania nowego leku. Nie należy rozpoczynać lub przerywać przyjmowania jakiegokolwiek leku przed porozumieniem się z lekarzem, który przepisał lek Xtandi.

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu jakiegokolwiek z poniższych leków. Leki te przyjmowane jednocześnie z lekiem Xtandi mogą zwiększać ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego:

- niektóre leki stosowane w leczeniu astmy i innych chorób układu oddechowego (np. aminofilina, teofilina)
- leki stosowane w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i schizofrenia (np. kłozapina, olanzapina, rysperydon, zyprazydon, bupropion, lit, chlorpromazyna, mezorydazyna, tiorydazyna, amitryptylina, dezypramina, doksepina, imipramina, maprotylina, mitrazapina)
- niektóre leki stosowane w leczeniu bólu (np. petydyna)

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu poniższych leków. Leki te mogą wpływać na działanie leku Xtandi lub Xtandi może wpływać na działanie tych leków:

Dotyczy to leków stosowanych w celu:

- zmniejszenia stężenia cholesterolu (np. gemfibrozyl, atorwastatyna, symwastatyna)
- leczenia bólu (np. fentanyl, tramadol)
- leczenia raka (np. kabazytaksel)
- leczenia padaczki (np. karbamazepina, klonazepam, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)

- leczenia niektórych zaburzeń psychicznych, takich jak poważne stany lękowe lub schizofrenia (np. diazepam, midazolam, haloperydol)
- leczenia zaburzeń snu (np. zolpidem)
- leczenia chorób serca lub zmniejszenia ciśnienia krwi (np. bisoprolol, digoksyna, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, propranolol, werapamil)
- leczenia poważnych chorób związanych ze stanem zapalnym (np. deksametazon, prednizolon)
- leczenia zakażenia HIV (np. indynawir, rytonawir)
- leczenia zakażeń bakteryjnych (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- leczenia zaburzeń czynności tarczycy (np. lewotyroksyna)
- leczenia dny moczanej (np. kolchicina)
- zapobiegania chorobom serca lub udarom (dabigatranu eteksyłan)

Lek Xtandi może wpływać na działanie niektórych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna, prokainamid, amiodaron i sotalol) lub zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca, gdy stosuje się go z niektórymi, innymi lekami [np. metadon - stosowany w łagodzeniu bólu i detoksykacji u narkomanów, moksyflokscyna (antybiotyk), leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu ciężkich chorób psychicznych].

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu jakiegokolwiek leków wymienionych powyżej. Dawka leku Xtandi lub jakiegokolwiek innego przyjmowanego leku może wymagać zmiany.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- **Lek Xtandi nie jest wskazany do stosowania u kobiet.** Lek ten, przyjmowany przez kobiety w ciąży, może wywierać szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko. Nie wolno stosować tego leku, jeśli kobieta jest w ciąży, może zajść w ciążę lub karmi piersią.
- Lek ten może prawdopodobnie wywierać działanie na płodność u mężczyzn.
- Jeśli w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje się stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, należy stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji. Jeżeli podejmuje się stosunki seksualne z kobietą w ciąży, należy stosować prezerwatywę, aby chronić nienarodzone dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami i obsługiwanie maszyn ponieważ jednym z działań niepożądanych leku Xtandi są drgawki. W przypadku podwyższonego ryzyka wystąpienia drgawek (patrz punkt 2), należy zwrócić się do lekarza.

Xtandi zawiera sorbitol

Lek ten zawiera sorbitol (rodzaj cukru). Jeżeli lekarz stwierdził wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku.

3. Jak stosować lek Xtandi

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to 160 mg (cztery kapsułki), przyjmowane o tej samej porze raz na dobę.

Przyjmowanie leku Xtandi

- Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
- Kapsułek nie należy żuć, rozpuszczać lub otwierać przed połknięciem.
- Lek Xtandi można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Lekarz może również przepisać inne leki podczas przyjmowania leku Xtandi.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xtandi

W przypadku przyjęcia większej niż przepisano liczby kapsułek, należy przerwać stosowanie leku Xtandi i skontaktować się z lekarzem. Może zwiększyć się ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego lub innych działań niepożądanych.

Pominięcie przyjęcia leku Xtandi

- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi o ustalonej porze, zazwyczaj stosowaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.
- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi w danym dniu, zazwyczaj stosowaną dawkę należy przyjąć następnego dnia.
- Jeżeli zapomni się przyjąć lek Xtandi dłużej niż jeden dzień, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Xtandi

Nie należy przerywać leczenia dopóki nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Drgawki

Drgawki zgłaszano u 5 na 1000 osób przyjmujących lek Xtandi i u mniej niż jednej na 1000 osób przyjmujących placebo.

Wystąpienie drgawek jest bardziej prawdopodobne w przypadku przyjmowania większej niż zalecana dawki tego leku, przyjmowania niektórych innych leków oraz w przypadku większego niż zazwyczaj ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego (patrz punkt 2).

Jeśli wystąpi napad drgawkowy, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie należy przyjmować kolejnych dawek leku Xtandi.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

U osób leczonych lekiem Xtandi rzadko zgłaszano PRES (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób); jest to rzadko występujący, odwracalny stan mózgu. Jeżeli wystąpią drgawki, nasilający się ból głowy, zaburzenia świadomości, ślepotą lub inne zaburzenia widzenia, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pozostałe działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

zmęczenie, ból głowy, uderzenia gorąca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób)

upadki, złamania kości, uczucie lęku, suchość skóry, świąd, zaburzenia pamięci, powiększenie piersi u mężczyzn (ginekomastia), objaw zespołu niespokojnych nóg (niekontrolowana potrzeba poruszania częścią ciała, zazwyczaj nogą), zmniejszenie koncentracji, zapominanie

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

omamy, trudność jasnego myślenia, mała liczba białych krwinek

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców, zmiany w elektrokardiogramie (wydłużenie odstępu QT), rozstrój żołądka w tym nudności, wysypka, wymioty, obrzęk warg,

języka i (lub) gardła, zmniejszenie liczby płytek krwi (co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaków), biegunka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xtandi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku typu kieszonkowego i pudełku zewnętrznym. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się że kapsułka jest nieszczelna, uszkodzona lub nosi ślady otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xtandi

- Substancją czynną leku jest enzalutamid. Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu. Pozostałe składniki kapsułki to: makrogolo-8-glicerydów kaprylokaproniany, butylohydroksyanizol (E320) i butylohydroksytoluen (E321).
- Składniki otoczki kapsułki to: żelatyna, roztwór sorbitolu i sorbitanu (patrz punkt 2), glicerol, tytanu dwutlenek (E171) i woda oczyszczona.
- Składniki tuszu to: tlenek żelaza czarny (E172) i poliwinylowy octan ftalanu.

Jak wygląda lek Xtandi i co zawiera opakowanie

- Kapsułki leku Xtandi to białe lub prawie białe podłużne, miękkie kapsułki (około 20 mm x 9 mm) z nadrukiem „ENZ” po jednej stronie.
- Każde pudełko zawiera 112 kapsułek w 4 blistrach kieszonkowych po 28 kapsułek każdy.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija

Astellas Pharma a/s

Dānija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: +44 (0)203 379 8700

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.